

Imagem

CÉLIO PEREIRA BASTOS

CB

ANESTESIA LOCAL POTENCIALIZADA:
INFLUÊNCIA DO SINERGISMO ENTRE
ADRENALINA E FELIPRESSINA SOBRE A
ANESTESIA CAUSADA PELA PRILOCAÍNA

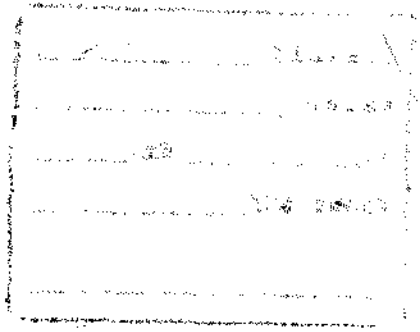
Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba-
UNICAMP, para obtenção do
grau de Doutor em Odontologia.
Área de concentração: Farma-
cologia.

PIRACICABA - 1986

*Este exemplar foi dividido
entre o arquivo do Cor-
porativo de Pesquisas da
UNICAMP/036/86
Piracicaba, 18/12/86*

[Handwritten signature]

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL



Ofereço este trabalho

à minha mulher, Noemy e aos meus filhos,
Mirian, Marden e Endrigo, pela ventura
de tê-los, como se fôssemos um só, para
desfrutar das muitas alegrias de nosso
dia a dia.

Ofereço ainda este trabalho

Aos meus pais, Tônico e Cecília, por me haverem concebido e me inserido no melhor entre os multos rumos existenciais...

Aos meus irmãos e cunhados, pelo amor que nos une e pelo apoio cultural e científico que sempre me dispensaram...

ã minha sogra, Bem, a segunda mãe e aos meus cunhados e concunhados, os segundos irmãos.

In memoriam...

de Joaquim de Oliveira, meu saudoso sogro, que, mesmo sem alisar bancos escolares, teve lúcida visão do futuro e entendeu a nobreza do saber e do ser. Sempre doou em favor de quantos o rodearam, mais um calo nas mãos, uma gota de suor, uma noite de vigília, o pão de um dia, uma palavra de conforto ou de incentivo.

Minha mais sincera homenagem,

*ao Doutor Antonio Carlos Neder, que despertou
a odontologia para a farmacologia...*

*ao Doutor Afrânio Caiáfa de Mesquita, pela
renovação da esperança e da confiança nos
destinos da Escola de Farmácia e Odontologia
de Alfenas.*

Agradeço de modo muito especial,

Aos Doutores Maciro Manoel Pereira e Hêlio Maia,
que nunca usaram do poder para oprimir e cercear,
impondo-se, como verdadeiros líderes, pela dig-
nidade, honestidade e senso de justiça.

Compartilho este trabalho,

com o Doutor Antonio Carlos Neder, pela orientação...

com o Doutor Armando Octávio Ramos e com a Doutora Wilma Pereira Bastos Ramos, pela ajuda efetiva na sua elaboração...

com a Doutora Maria Noemy de Oliveira Bastos, pelo auxílio na elaboração das soluções anestésicas e no controle experimental...

com a Doutora Ana Maria Duarte Dias Costa, pelo trabalho crítico na fase de redação...

com o Doutor José Sebastião Martins e Endrigo Oliveira Bastos, pelos trabalhos de estatística...

com o Doutor Glenan Singi, pela correção ortográfica...

com a Doutora Fátima de Souza, pela elaboração dos gráficos.

Agradeço.

à Faculdade de Odontologia de Piracicaba e, de modo especial, aos professores do Curso de Pós-graduação em Farmacologia, pela sua decisiva influência sobre a minha formação científica...

aos professores e funcionários das Clínicas da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas, por haverem assumido o meu trabalho durante a elaboração desta tese...

aos meus alunos que, com admirável espírito universitário, aquiesceram em privar-se de minha ajuda em sua formação, durante a elaboração desta tese...

à Astra Química do Brasil, pela cessão do Citanest e do Octapressin, utilizados neste trabalho...

à Sra. Yvone de Abreu, pelo carinho e paciência com o trabalho de datilografia.

Í N D I C E

	Pág.
I. INTRODUÇÃO	1
1. Drogas vasoconstritoras	3
2. Sinergismo entre a vasopressina e seus derivados sintéticos e as catecolaminas	17
3. Proposição	27
II. MATERIAL E MÉTODOS	28
1. Animais utilizados	28
2. Drogas utilizadas	28
3. Soluções anestésicas e grupos experimentais ..	29
4. Desenvolvimento experimental	34
4.1 - Tricotomia	35
4.2 - Determinação dos locais de injeção	36
4.3 - Administração das injeções	40
4.4 - Demarcação das áreas e pontos de teste..	43
4.5 - Testes periódicos de sensibilidade	47
5. Métodos de avaliação	53

	Pág.
5.1 - Definição e obtenção dos índices DI.....	53
5.2 - Avaliação estatística	54
III. RESULTADOS	56
1. Resultados do grupo controle	57
2. Resultados dos grupos experimentais	67
2.1 - Resultados do Grupo $A_8^F_n$	67
2.2 - Resultados do Grupo $A_4^F_n$	76
2.3 - Resultados do Grupo $A_2^F_n$	84
3. Integração dos Resultados	92
IV. DISCUSSÃO	105
V. RESUMO E CONCLUSÕES	122
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

1. I N T R O D U Ç Ã O

A adrenalina foi a primeira droga conhecida capaz de retardar a absorção de medicamentos aplicados simultaneamente em injeções extravasculares, em animais e no homem.

BRAUN (1903), adicionou adrenalina a uma associação de corante e cocaína e injetou a mistura subcutaneamente em ratos, observando significativa redução na velocidade de clareamento do corante do depósito local e da toxicidade da cocaína absorvida, em comparação com um controle, sem adrenalina. Desde então, com raras exceções, a incorporação de uma droga vasoconstritora às soluções anestésicas locais passou a ser uma constante.

Apesar da sua condição de apenas adjuvante na medicação anestésica local, as diferenças de intensidade, duração, hemostasia e toxicidade entre as soluções anestésicas locais aprovadas para utilização clínica em odontologia, são decididamente influenciadas pelo vasoconstritor, desde que adequadamente escolhido e dosado. Daí o interesse prático no estudo da medicação vasoconstritora associada à anestésica local.

O mecanismo de retardamento da absorção é, genericamente explicado e universalmente aceito, como decorrente da constrição do leito vascular terminal da zona de absorção, no próprio local da injeção. Por essa razão, o fluxo sanguíneo, especialmente o fluxo capilar, é significativamente reduzido, resultando em diminuição da absorção.

A lenta inativação dos vasoconstritores nos tecidos proporciona concentração efetiva do anestésico por tempo mais prolongado junto ao tecido nervoso. Esse mecanismo torna possível anestesia mais intensa e de maior duração com doses mais reduzidas de anestésico. A toxicidade, tanto do anestésico como do vasoconstritor, fica reduzida, por depender de níveis sanguíneos elevados, dificilmente alcançáveis em condições terapêuticas normais, devido à metabolização paralela à lenta e gradual absorção. Outro efeito da vasoconstrição, eventualmente benéfico, é a hemostasia trans-cirúrgica, conveniente em muitos procedimentos que exigem campo limpo de sangue.

Seguindo um padrão habitual observado em relação aos anestésicos, os vasoconstritores entram na composição das soluções anestésicas disponíveis comercialmente em concentrações aproximadamente equiefetivas, nivelando as diferenças de potência intrínseca existentes entre eles. Desse modo, aparecem diferenças pouco perceptíveis clinicamente em termos de intensidade, duração e toxicidade, entre os di-

versos preparados comerciais, desde que sejam adequadamente administrados a pacientes em bom estado geral e que o objetivo da anestesia seja tão somente abolir a dor transoperatória em procedimentos incruentos de curta duração. Entretanto, as multivariadas situações clínicas tornam esses mesmos preparados frequentemente inadequados, quer pela falha na obtenção dos efeitos desejados, com a intensidade e a duração requeridas, quer pelos efeitos locais ou gerais inconvenientes, decorrentes de suas ações farmacológicas. Aceitasse, então, que nenhuma das soluções anestésicas até hoje testadas e utilizadas é inteiramente eficaz e segura.

1. DROGAS VASOCONSTRITORAS

As drogas vasoconstritoras que encontram aplicação clínica junto às soluções anestésicas locais são aminas simpaticomiméticas ou derivados sintéticos da vasopressina.

No grupo das aminas simpaticomiméticas figuram as mais utilizadas, a adrenalina e, secundariamente, a noradrenalina.

Outras aminas simpaticomiméticas, como a fenilefrina, a nordefrina e a levonordefrina, embora menos potentes, são também utilizadas em substituição à adrenalina e noradrenalina, porém em menor escala.

Em condições experimentais controladas verificam-se marcadas diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre a adrenalina e os outros vasoconstritores simpaticomiméticos, quanto à resposta de diferentes órgãos e tecidos, intensidade e duração dos efeitos, vias metabólicas, velocidade e locais de metabolização. Segundo BENNETT (1974), nas concentrações e doses empregadas nas soluções anestésicas locais em odontologia, essas diferenças praticamente desaparecem, resultando efeitos simpaticomiméticos semelhantes, tanto no local da aplicação, como generalizados, fazendo com que as indicações e contra-indicações, em certas circunstâncias, a qualquer um deles, se apliquem a todos os outros.

No grupo dos derivados sintéticos da vasopressina, a droga mais utilizada é a felipressina (Octapressin^R), embora a Ornipressina^R (ornitina-8-vasopressina, ou POR-8) tenha também mostrado ser bom vasoconstritor (RINTALA, 1968).

Desde que ficou elucidada a sequência de aminoácidos que compõem o arranjo estrutural das vasopressinas, por du VIGNEAUD et al. (1953) e a síntese subsequente da ocitocina (du VIGNEAUD et al., 1954a) e da arginina-vasopressina (du VIGNEAUD et al., 1954b), diversas modificações estruturais têm sido realizadas (WALTER et al., 1967) alterando a razão efeito pressor/efeito antidiurético (BARTLETT

et al., 1956; BOISSONNAS et al., 1956a e 1956b).

A felipressina foi primeiramente obtida a partir da arginina-vasopressina, por BOISSONNAS & GUTTMAN (1960), substituindo a tirosina pela fenilalanina e a arginina pela lisina em determinadas posições. Com essas substituições, a razão de potência efeito pressor/efeito antidiurético passa de 1 na vasopressina precursora para 2,7 na resultante (BERDE et al., 1964). Assim, o maior potencial farmacodinâmico da felipressina está concentrado em sua ação vasotrópica, em detrimento da ação antidiurética, que passa a não possuir nenhum significado clínico ou experimental (SANDOZ LABORATORIES, 1965).

Embora utilizadas quase sempre com a mesma finalidade junto às soluções anestésicas locais, a adrenalina e a felipressina exercem suas ações provavelmente não nos mesmos sítios e nos mesmos locais do leito microvascular, causando efeitos diferentes, perceptíveis, muito deles, mesmo em situações clínicas.

A adrenalina atua em receptores α e β (AHLQUIST, 1948), causando, entre outros efeitos, vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente. Embora o fármaco possua mais afinidade e se ligue por mais tempo ao receptor β (GOODMAN & GILMAN, 1973), o efeito sobre este fica mascarado pela vasoconstrição em resposta à ação simultânea em recepto

res α , preponderantes nos vasos da microcirculação. Nas estruturas onde predominam os β -receptores, como na musculatura esquelética, a resposta à adrenalina é o relaxamento, causando vasodilatação.

As ações diretas da adrenalina causam a constrição vascular do lado arterial da microcirculação (HERSHEY et al., 1965) principalmente nas arteríolas e esfíncteres pré-capilares e, em consequência, a isquemia também do lado venoso, como efeito indireto (SANDOZ LABORATORIES, 1965).

As ações vasculares da felipressina a exemplo da ornipressina e da vasopressina, são pouco conhecidas, embora resultados experimentais permitam concluir que agem diretamente nos vasos, não atuando, contudo, em receptores adrenérgicos, uma vez que não causam outros efeitos simpáticomiméticos (BERDE, 1965). Seu efeito é acentuado sobre a microcirculação (BERLING, 1966) sendo a vasoconstrição menos intensa, porém, mais prolongada do que em relação à adrenalina (AKERMAN, 1966). Tudo indica que esses efeitos ocorrem do lado venoso da microcirculação (SANDOZ LABORATORIES, 1965; WATERSON, 1973).

A observação microscópica do mesoapêndice do rato inteiro, exteriorizado cirurgicamente (ALTURA et al., 1965), após a administração de adrenalina e felipressina, mostra gradientes de reatividade opostos para ambas as dro-

gas: com relação à adrenalina, a resposta constritora progride de arteriolar para venular, enquanto que, em relação à felipressina, esse sentido é inverso, iniciando-se pelas vénulas e progredindo para as arteríolas, reforçando a hipótese de situar-se do lado venoso da microcirculação o sítio de ação das vasopressinas. Outra evidência dessa diferença de locais de ação, observada clinicamente, é a hemostasia trans-cirúrgica proporcionada pela adrenalina (MEYER & ALLEN, 1968), inviável com a felipressina (CURTISS et al., 1968), por ser esta incapaz de conter a hemorragia capilar (PERSSON, 1969).

Em se tratando da adrenalina, o metabolismo celular na zona da injeção é aumentado (KLINGENSTROM & WESTERMARK, 1963 e 1964) enquanto perdura a vasoconstrição generalizada no leito microvascular, crescendo a taxa de hemoglobina desoxigenada, redundando em hipóxia e acidose teciduais. Estas, atuando sobre as paredes dos vasos, causam vasodilatação após cessado o efeito vasoconstritor, para a qual concorrem, ainda, outros fatores, como a agressão mecânica provocada pela penetração da agulha e distensão dos tecidos pelo líquido injetado (SCHOU, 1961), além da agressão química pelo baixo pH das soluções anestésicas (KLINGENSTRÖM & WESTERMARK, 1963). Esses efeitos têm reflexos clínicos decisivos, como: a) possibilidade de edema pós-injeção (CALHOUN, 1971); b) incidência de hemorragia pós-cirúrgica (RHYMES & WILLIAMS, 1964);

c) retardamento da cicatrização da ferida cirúrgica (SVEEN, 1979); d) necrose do retalho (KLINGENSTRÖM & WESTERMARK, 1963 e KLINGENSTRÖM et al., 1966); e) osteíte após exodontias, em virtude da condição conhecida como "alvéolo seco" (NILSSON & WENDENBERG, 1957); f) necrose em estruturas com irrigação terminal, como extremidades do corpo (SADOVE & KOLODNY, 1961) e a polpa dentária (GURNEY, 1971).

Com a felipressina, o metabolismo celular não é aumentado (KLINGENSTRÖM & WESTERMARK, 1963 e 1964), permitindo, apesar da agressão mecânica e química próprias da injeção anestésica, a recuperação gradual do calibre dos vasos, ao término da fase de vasconstrição (BERDE et al., 1964), sem a vasodilatação secundária observada em relação à adrenalina. Em consequência, é menor a incidência de hemorragia pós-cirúrgica (SHIELL, 1971). Como pouco interfere com a perfusão dos tecidos (HERTTING & SUKO, 1966), o sangue flui e preenche o alvéolo após exodontias, evitando o "alvéolo seco" e, conseqüentemente, reduzindo a incidência de osteíte (CALHOUN, 1971). Em virtude de não causar hipóxia e acidose, o dano celular é reduzido, permitindo melhor cicatrização da ferida cirúrgica (FISCHER et al., 1965) e a sobrevivência de retalho de dimensões críticas (KLINGENSTRÖM et al., 1966). A boa perfusão dos tecidos e a baixa citotoxicidade permitem, ainda, que a felipressina possa ser aplicada em extremidades (SADOVE & KOLODNY, 1961) e não seja a causa de

necrose pulpar após injeção infiltrativa (GURNEY, 1971).

Uma desvantagem da felipressina em relação à adrenalina é a de não sustar a hemorragia capilar (PERSSON, 1969) em cirurgias nas quais a hemostasia é necessária.

Eventualmente, pela injeção de volumes excessivos em áreas densamente irrigadas, como a região oral, (BENNETT, 1974) ou pela injeção intravenosa acidental (SCHIANO & STRAMBI, 1964), a solução anestésica pode entrar na corrente sanguínea em quantidades elevadas. Quando o vasoconstritor dessa solução for a adrenalina ou outra droga análoga, podem aparecer efeitos simpatomiméticos generalizados (GOODMAN & GILMAN, 1973), transitórios e sem importância para um paciente sadio (VERNALE, 1960). Entretanto, reações de intensidade variável podem aparecer em pacientes hipersensibilizados às catecolaminas, como: a) portadores de distúrbios cardiovasculares (NEDER, 1977); b) portadores de doenças metabólicas e endócrinas, como o diabetes (BENNETT, 1974) e o hipertiroidismo (SCHENECLOTH et al., 1953); c) sob medicação simultânea com antidepressivos tricíclicos (SVEDMYR, 1968), inibidores da monoamino-oxidase (LEROUX & BRUNEL, 1970), β -bloqueadores adrenérgicos (BILLET & RENAC, 1974) e esteróides adrenais (RAAB et al., 1950); d) sob anestesia geral por gases halogenados (Halotano e tricloroetileno), com propósitos de se obter hemostasia (RAVENTÓS, 1956; FORBES, 1966). Todas essas condições constituem-se em contrain-

dicações às soluções anestésicas com vasoconstritor simpato-
mimético.

Em contraposição à adrenalina e análogos, a felipressina é compatível com os antidepressivos tricíclicos (AELLIG et al., 1970), inibidores da monoamino-oxidase (NEDER, 1977) e esteróides adrenais (NEWCOMB, 1973). Não apresenta, ainda, inconvenientes, quando aplicada em pacientes diabéticos e hipertensos (NEDER, 1977) ou hipertiroideos (VERRIL, 1975). Embora não cause alterações cardíacas (SHANKS, 1963) e vasculares (YAMAKI et al., 1978), se aplicada em pacientes sob anestesia geral por gases halogenados, sua utilização nestes casos, para a obtenção de hemostasia, não tem razão de ser, pois esse efeito da felipressina é insatisfatório (PERSSON et al., 1969).

Difere muito a toxicidade sistêmica da adrenalina e da felipressina quando associadas aos anestésicos locais. Em pacientes humanos, a dose máxima de adrenalina recomendada pela AMERICAN DENTAL ASSOCIATION (Council on Dental Therapeutics, 1962) para uma seção odontológica é de 200 µg, contida em aproximadamente onze tubos de solução anestésica local, na concentração de 1:100 000. Não se conhece qual seria o limite de dosagem para a felipressina, mas sabe-se, certamente, que seria mais elevado, já que com injeções intravenosas a DL_{50} no camundongo é 70 vezes maior que com injeções intravenosas de adrenalina (GOLDMAN,

1969). Parece haver mais o que se temer com a sobredosagem do agente anestésico em si (GLOVER, 1968), pois esta é a principal causa de mortes causadas por injeções de anestésicos locais (Mc DOWELL, 1970), do que com a toxicidade da felipressina. Há que se levar em conta também que a adrenalina aumenta a toxicidade sistêmica dos anestésicos locais, quando injetados intravenosamente (WEATHERRED et al., 1958), efeito não apresentado pela felipressina (AKERMAN, 1966; COWAN, 1969).

A relação dose-resposta de misturas de anestésicos e vasoconstritores injetadas nos tecidos não é clara (LUDUENA, 1969), pois há um intrincado balanço entre vasoconstrição e vasodilatação, do qual participam, além das ações dos vasoconstritores, também as do próprio anestésico local (GOLDMAN et al., 1967) e, possivelmente, de interações com outros componentes da solução anestésica (WATERSON, 1967 e 1976). A resposta vascular final é a somatória de efeitos similares e opostos.

Desde as primeiras associações da adrenalina com anestésicos locais, verificou-se que a procaína necessitava de concentrações muito mais elevadas do vasoconstritor que as requeridas pela cocaína (MILLER & STUART, 1936), sendo o fato atribuído às conhecidas ações vasodilatadora da procaína e vasoconstritora da cocaína (WATERSON, 1976). Implantou-se então o conceito, ainda atual, de que a ação

da adrenalina e, por analogia, dos outros vasoconstritores quando associados às soluções anestésicas, é de natureza farmacocinética, como ensinam BEVILACQUA (1964), DI PALMA, (1971), CORBETT (1973), GOODMAN & GILMAN (1973), BAZERQUE (1978), ZANINI & OGA (1979), KOROLKOVAS & BURCKHALTER (1979) e NEIDLE et al. (1983); a redução do fluxo sanguíneo na área da injeção seria o único fator responsável pelo aumento da retenção do anestésico nos tecidos infiltrados.

Com o advento de novos anestésicos e vasoconstritores, a observação dos efeitos de suas misturas, principalmente em tecidos intactos, leva a crer que "possivelmente alguma outra influência farmacológica possa estar envolvida" (GOLDMAN et al., 1969). Esta hipótese é reforçada pela observação do comportamento farmacodinâmico particular da prilocaína frente à adrenalina e o prolongamento da duração da anestesia pela felipressina (BASTOS, 1980), um vasoconstritor que pouco afeta o fluxo sanguíneo (HERSHEY et al., 1965).

Embora a validade terapêutica de uma solução anestésica seja decidida primeiramente pelo seu potencial tóxico (ADRIANI & ZEPERNICK, 1963), há preocupação dos pesquisadores em desenvolver soluções que proporcionem anestesia mais intensa e duradoura e, paralelamente, possam controlar a hemorragia trans-cirúrgica.

O aumento da concentração do agente anestésico resulta em diferenças insignificantes sobre a duração da anestesia (LUDUENA, 1960), embora alguns autores (SINHA, 1939a; LESER, 1940), afirmem existir uma relação linear entre a concentração e esse parâmetro de efetividade. O certo, entretanto, é que aumentos graduais na concentração do anestésico levam a aumentos proporcionais na velocidade de absorção e, portanto, da toxicidade, causados pela maior vasodilatação observada (BEUTNER, 1948; ALTURA & ALTURA, 1974; BLAIR, 1975), que pode ser compensada pelo aumento da concentração do vasoconstritor, até um certo limite (GOLDMAN, 1969).

A determinação da concentração ideal do vasoconstritor depende da indicação terapêutica, da concentração e tipo do anestésico, além do tipo do próprio vasoconstritor. A felipressina causa maior vasoconstrição quando associada à prilocaína a 3%, do que à lidocaína a 2% (RINTALA & TAMISTO, 1965).

Embora coincidindo em muitos pontos, quanto a aspectos qualitativos, os dados quantitativos encontrados na literatura são frequentemente discordantes, principalmente no tocante à duração da anestesia (LUDUENA, 1969).

NEDER et al. (1976) demonstraram que a solução de prilocaína a 2%, com adrenalina a 1:200 000, tem eficácia comparável à lidocaína a 2% com adrenalina a

1:50 000, bem como à prilocaína a 3%, com felipressina a 0,03 UI/ml,* e com outras soluções anestésicas comerciais. Esse achado confirma o ponto de vista de diversos autores (SINHA, 1939b; KEESLLING, 1960; BENNETT, 1973) de que as concentrações de anestésico e vasoconstritor utilizadas são, geralmente, mais altas que as necessárias para o bom desempenho terapêutico das soluções anestésicas locais.

Sob o ponto de vista da duração do bloqueio nervoso, diversos autores (SINHA, 1939a; ADRIANI, 1955 e 1960; ADRIANI & ZEPERNICK, 1963 e LUDUENA, 1960) afirmam existir uma correlação linear entre as concentrações do vasoconstritor e a duração da anestesia, quando se mantém constante a concentração do anestésico. Isto realmente pode ser observado, mas apenas com alguns anestésicos e vasoconstritores, dentre os quais a lidocaína com a adrenalina (COWAN, 1965, 1968 e 1969). A prilocaína, pelo contrário, responde de modo diferente à adrenalina e à felipressina. Com a adrenalina, a curva dose-resposta é irregular e de difícil interpretação, pois o aumento ou a redução gradual nas concentrações produzem poucas alterações (BERLING, 1966; COWAN, 1969) de modo geral. Contudo, em certa faixa, como as concentrações de 1:200 000 e 1:300 000, são observadas sensíveis alterações.

BASTOS (1980) estudou a duração e intensidade da anestesia pela prilocaína a 3% sob a influência da adrenalina e da felipressina, utilizando larga faixa de con

*UI/ml = Unidade Internacional de vasopressina, equivalente a 13 Mg/ml.

centrações, procurando abranger toda a curva dose-efeito. A maior duração ocorreu com a felipressina a 0,03 UI/ml, como já fora observado por AKERMAN (1966) e GOLDMAN (1969). A metade, e o dobro e o quádruplo desta concentração (0,015, 0,06 e 0,12 UI/ml, respectivamente) produziram efeitos parecidos, porém menos acentuados, enquanto 1/4 (0,0075 UI/ml) não teve nenhum efeito em relação ao controle, sem vasoconstritor. A adrenalina influenciou significativamente os parâmetros estudados, porém de modo inteiramente diferente; em resposta à escala de concentrações utilizada, observou-se, surpreendentemente, uma inversão de efeito com as menores concentrações (1:400 000 e 1:800 000), quando a duração e intensidade (Índices DI) foram reduzidas em respectivamente 26% e 10% em relação ao controle. A maior duração foi causada pela concentração de 1:100 000, embora muito pouco maior que a resposta à concentração de 1:200 000, enquanto o dobro da concentração mais efetiva (1:50 000) causou resposta menor que a máxima. A anestesia foi sempre completa, mesmo nos casos em que a adrenalina encurtou a duração.

Os componentes das soluções anestésicas locais possuem um elevado potencial de interação farmacológica, especialmente no que se refere ao agente vasoconstritor, que tem despertado a atenção dos pesquisadores pela sua importância prática. Essas interações, embora demonstradas de

modo inequívoco por evidências experimentais e clínicas, ainda não foram satisfatoriamente explicadas.

Profunda interação entre a primeira associação anestésico-vasoconstritor entre a cocaína e a adrenalina, foi primeiramente relatada por FROLICH & LOEWI (1910), sendo confirmada por outros autores (De la LANDE & RAND, 1965; GERKE et al., 1976a), explicando-se o fenômeno por possível inibição da captação da adrenalina nas uniões neuroefetoras adrenérgicas.

WATERSON & GERKE (1975a) demonstraram que o efeito anestésico da lidocaína com adrenalina é mais acentuado quando em presença de agentes conservantes e estabilizantes, tidos como farmacologicamente inativos, e que o efeito vasoconstritor da adrenalina é aumentado em presença da lidocaína.

GERKE et al. (1976b e 1977b) demonstraram que essa interação anestésico-vasoconstritor pode também ser observada com a associação prilocaína-noradrenalina, possivelmente pelo mesmo mecanismo da associação cocaína-adrenalina.

2. SINERGISMO ENTRE A VASOPRESSINA E SEUS DERIVADOS SINTÉTICOS E AS CATECOLAMINAS

O efeito sinérgico da vasopressina sobre as respostas fisiológicas às catecolaminas foi observado antes mesmo do conhecimento da estrutura química dos hormônios neuro-hipofisários e da sua síntese, quando era utilizado o extrato purificado de neuro-hipófise, conhecido por Pitressin^R.

O primeiro relato sobre essa interação foi feito por KEPINOW (1912), observando o aumento do efeito da adrenalina sobre a pupila da rã "in vitro", sob a influência do Pitressin^R. Pouco depois, BORNER (1915) confirmou essa potencialização "in vivo", no cão, formulando a hipótese de que a marcada redução no débito cardíaco, então observada, causando a queda do fluxo sanguíneo, retardou a distribuição da adrenalina, mantendo a sua concentração elevada junto aos órgãos efetores.

A partir de então, os estudos foram intensificados em diversos modelos experimentais e muitas publicações apareceram, mostrando sempre uma forte e definida potencialização das catecolaminas pela vasopressina, cujo mecanismo não foi ainda esclarecido, apesar das tentativas neste sentido.

Um significativo aumento dos efeitos da adrenalina pela vasopressina endogenamente liberada, sob o "stress" por asfixia no gato, foi demonstrado por STAVRAKY & OLIVER (1952). Usando também o "stress" como estimulação para a liberação de catecolaminas endógenas, no cão, CHENOWETH et al. (1958) encontraram definido aumento da pressão arterial após a administração de vasopressina. Ambos os autores, no entanto, não explicaram o fenômeno.

KING (1948), HAZARD et al. (1961) e NASH et al. (1961) sugeriram que a potencialização das catecolaminas pela vasopressina pode ser devida ao bloqueio seletivo dos receptores β -adrenérgicos, resultando em aumento das respostas pressoras.

BARTELSTONE & NASMYTH (1965) questionaram as doses de vasopressina utilizadas nos experimentos até então realizados, considerando-as muito altas e por si só capazes de aumentar a resistência periférica, interpretada erroneamente como efeito da adrenalina e noradrenalina. Decidiram então experimentar os efeitos de doses não pressoras, em níveis semelhantes aos da vasopressina endogenamente liberada. Os resultados das pesquisas levadas a efeito em cães, gatos e ratos, mostraram acentuados efeitos pressores, impossíveis de serem causados pelas doses de vasopressina e adrenalina empregadas, se utilizadas separadamente. Os dados obtidos nessa pesquisa não permitiram uma explicação pa

ra o fenômeno, mas descartaram as hipóteses de redução do fluxo sanguíneo aventada por BORNER (1915), porque ocorreu na tira isolada da aorta e também a da inibição β -adrenérgica, de KING (1948), HARZARD et al. (1961) e NASH et al. (1961), porque ocorreu com a noradrenalina, praticamente sem efeito em β -receptores. Ficou claro, entretanto, que os efeitos sinérgicos observados ocorreram por ação direta sobre o músculo liso vascular, não comandada por ação central. Os autores sugeriram que a potencialização dos efeitos das catecolaminas pode ser causada por mudanças induzidas pela vasopressina na disponibilidade de 3'5' AMP cíclico, capaz de alterar a magnitude das respostas do músculo liso às catecolaminas, conforme foi demonstrado anteriormente por BARTELSTONE (1960), BARTELSTONE & NASMYTH (1963) e BARTELSTONE et al. (1964).

HERTTING & SUKO (1966) estudaram a influência da vasopressina e da angiotensina sobre as mudanças no fluxo sanguíneo e a liberação de ^3H -noradrenalina após a estimulação simpática pós-ganglionar no baço isolado do gato. Os resultados da pesquisa permitiram afirmar que a interferência, tanto com a liberação como com a captação de noradrenalina não foi o mecanismo da potencialização observada que, provavelmente, foi causada pelo decréscimo do fluxo sanguíneo, de acordo com a hipótese de BORNER (1915). BERNARD et al. (1968) consideraram excessivas as doses de adrenalina e vasopressina empregadas por aqueles autores e re-

petiram os experimentos também no baço isolado do gato, mas com doses não pressoras de vasopressina, encontrando, mesmo assim, uma definida potencialização. Embora não tenha sido tentada uma explicação, ficou descartada a hipótese de redução do fluxo, pois este foi mantido constante.

A ação inversora da vasopressina sobre os efeitos das substâncias simpaticomiméticas tem sido observada, chamando a atenção de muitos pesquisadores.

NASH et al. (1961) demonstraram que adequadas doses de vasopressina podem, além de potencializar os efeitos da adrenalina, inverter a pressão sanguínea induzida pela isoprenalina, de hipotensão para hipertensão, possivelmente por um mecanismo de bloqueio seletivo dos receptores responsáveis pela vasodilatação.

Considerando-se que a vasopressina e seus análogos sintéticos provavelmente possuem ações vasotrópicas semelhantes, foi possível inferir que também esses análogos pudessem interagir com as catecolaminas, aumentando a vasoconstricção causada por estas. A primeira verificação dessa possibilidade foi levada a efeito por ALTURA et al. (1965), "in vivo" e "in vitro". Esses autores estudaram os efeitos constritores da adrenalina e da noradrenalina sob a influência da felipressina. No estudo "in vivo", alterações na microcirculação do meso-apêndice do rato inteiro, exteriori-

zado cirurgicamente, foram observadas ao microscópio com aumento de 60 a 100 vezes; após injetar intravenosamente doses sub-pressoras de 0,01 a 0,10 UI de PLV-2*, foram aplicadas topicamente 0,05 µg de adrenalina e a dose equiefetiva de 0,10 µg de noradrenalina. Observou-se, depois de 1 a 2 minutos, um aumento transitório da circulação capilar, seguindo-se uma definida e prolongada constrição das arteríolas, matarteríolas e esfíncteres pré-capilares, com a dose mais baixa de felipressina (0,01 UI), sendo mais acentuada com a dose intermediária (0,05 UI), estendendo-se também às vénulas; com a dose mais alta (0,10 UI), a vasoconstrição foi generalizada em todo o leito microvascular, prolongando-se por mais de 1 hora. No grupo controle, não tratado previamente com PLV-2, a aplicação tópica de catecolaminas causou completa oclusão dos esfíncteres pré-capilares, mas durou somente 20 a 45 segundos. No estudo "in vitro", concentrações de até 4,0 UI, em tira isolada da artéria central da orelha do coelho, a potencialização não foi demonstrada, havendo, pelo contrário, inibição das contrações pela noradrenalina, igualmente ao que ocorre com a vasopressina em grandes vasos isolados. Embora comprovada geralmente uma forte potencialização das catecolaminas pela felipressina, os autores não a explicaram.

Após esse primeiro relato, apesar do potencial interesse prático que essa combinação de vasoconstr

* Denominação inicial da felipressina.

tores possivelmente possa encerrar, poucos pesquisadores se dedicaram ao seu estudo e as publicações têm mostrado somente experimentos preliminares, em variados modelos experimentais vasculares. A potencialização das catecolaminas pela felipressina e outros derivados sintéticos das vasopressinas tem sido sempre demonstrada, mas a variabilidade e discrepâncias dos dados quantitativos têm dificultado a interpretação correta da magnitude dessa potencialização e quais as concentrações e dosagens efetivas, bem como uma explicação convincente para o fenômeno.

A influência dos derivados da vasopressina sobre a vasoconstrição em resposta às catecolaminas foi pesquisada, a seguir, 10 anos depois, por WATERSON (1975b). O efeito da Ornipressina^R (ornitina-8-vasopressina) em aumentar a constrição pela adrenalina e noradrenalina foi estudado na artéria central isolada da orelha do coelho e na orelha isolada do coelho. Importantes diferenças entre esses dois modelos vasculares foram encontradas. Na artéria isolada foi demonstrada uma fraca potencialização, sem significância estatística em algumas artérias, enquanto em outras o efeito foi inverso, sendo inibida a ação das catecolaminas. Na orelha isolada houve forte potencialização da adrenalina, mas não da noradrenalina; a inibição dos efeitos da adrenalina foi também observada, mas somente com as doses mais altas de Ornipressina^R. Explicou-se a inibição pela taquifilaxia a este vasoconstritor, relatada anteriormente por WATERSON,

1970, a exemplo do que ocorre também com a felipressina (FROST et al., 1976). O sinergismo observado na orelha isolada provavelmente foi mediado, explica o autor, no lado venoso do sistema circulatório da orelha do coelho, ausente, evidentemente, nas preparações da artéria isolada.

A interação entre a felipressina e outros agentes vasoconstritores foi também verificada por FROST et al. (1976), perfundindo segmentos da artéria central da cauda do rato. A ação constritora das catecolaminas e da serotonina e os efeitos da estimulação elétrica foram potencializados pela felipressina. O método utilizado não permitiu explicar o mecanismo da potencialização, inferindo-se apenas que ocorreu por uma possível interferência direta com os receptores adrenérgicos, ou simplesmente por algum fenômeno farmacológico inespecífico.

Tentando esclarecer o mecanismo da potencialização das catecolaminas pela felipressina, GERKE et al. (1977a e 1977b), desenvolveram pesquisas tendo como material biológico a artéria central isolada da orelha do coelho, submetida intra e extra-luminalmente ao contacto com aquelas drogas, após pré-tratamento com inibidores da monoamino-oxidase, desnervação cirúrgica, acetato de desoxicorticosterona (DOCA) e cloreto de potássio. O efeito sinérgico da felipressina após aplicação, tanto intra como extra-luminal, foi evidente, exceto no caso do cloreto de po-

tássio, cuja resposta não foi influenciada. Um achado interessante, quanto às concentrações de felipressina capazes de aumentar a vasoconstrição causada pela adrenalina e pela noradrenalina, foi o de que, uma vez alcançada a concentração ótima, geralmente 0,001 UI/ml, aumentos adicionais de concentração não implicaram em maiores respostas. O fato de ocorrer a potencialização tanto extra como intraluminalmente, revelou que o mecanismo do efeito sinérgico não foi o bloqueio da captação neural das catecolaminas sugerido por De la LANDE et al. (1966). Por outro lado, a falha da felipressina em aumentar a vasoconstrição pelo cloreto de potássio sugere um possível sinergismo "não específico" entre ela e as catecolaminas.

Os efeitos vasoconstritores de combinações de adrenalina e felipressina em diversas concentrações, sob a influência da lidocaína a 2% e da prilocaína a 3%, foram estudados por GERKE et al. (1978), na artéria central isolada da orelha do coelho, em quatro séries de estudos. Na primeira série foi testada a influência da felipressina a 0,0001, 0,001 e 0,01 UI/ml sobre a constrição causada pela adrenalina a 1:80 000 e 1:300 000, em soluções de lidocaína e prilocaína. Somente a concentração mais alta de adrenalina (1:80 000) foi potencializada por todas as concentrações de felipressina,, tanto nas soluções de lidocaína como nas de prilocaína. Na concentração mais baixa

de adrenalina (1:300 000), a potencialização ocorreu nas soluções de lidocaína, mas não nas de prilocaína, quando a felipressina a 0,001 a 0,01 UI/ml foi adicionada. O autor atribuiu a falha da potencialização na solução de prilocaína com adrenalina a 1:300 000 à concentração elevada da prilocaína, possivelmente interferindo com o mecanismo de vasoconstrição na artéria isolada. Na segunda série de estudos, a felipressina a 0,001 e 0,01 UI/ml foi adicionada às soluções comerciais de lidocaína a 2% com adrenalina a 1:80 000 e de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:300 000. A vasoconstrição foi potencializada somente pela concentração mais baixa de felipressina (0,001 UI/ml), "mostrando que o efeito sinérgico não é diretamente relacionado com a concentração de felipressina. Na terceira série de estudos, testando o efeito potencializador da concentração de 0,001 UI/ml de felipressina, foram utilizadas soluções iguais às da série anterior, mas preparadas no laboratório, imediatamente antes da pesquisa, para ser utilizada como controle em relação a diluições de adrenalina em 10 e 20%, ou sejam, 1:88 000 e 1:96 000 nas soluções de lidocaína e 1:330 000 e 1:360 000 nas soluções de prilocaína; a felipressina potencializou ambas as concentrações de adrenalina nas soluções de lidocaína, elevando as respostas a um mesmo nível, mais alto que a obtida com o controle, com adrenalina a 1:80 000. Os autores sugeriram a possibilidade de aplicar com vantagens práticas os fenômenos observados com a associação dos

dois vasoconstritores, seja pela obtenção de melhor hemostasia cirúrgica, com as concentrações usuais de adrenalina, seja pela redução do conteúdo de adrenalina nas soluções anestésicas locais para uso geral em odontologia.

A eficácia da adrenalina e da noradrenalina em misturas com felipressina em aumentar a retenção de lidocaína e prilocaína marcadas (^3H) no local da injeção foi estudada por ALMASI et al. (1980). O modelo experimental utilizado foi a língua do rato, na qual foram injetados 50 μl de solução anestésica a 5 mm de profundidade, na ponta da língua, medindo-se, após o devido preparo, num espectômetro por cintilação líquida depois de 8, 16 e 32 minutos, a quantidade de anestésico marcado retida; quando utilizado somente um vasoconstritor, os resultados foram inconsistentes com a felipressina, enquanto a maior retenção observada aos 32 minutos foi com a solução de prilocaína com adrenalina a 1:80 000, sendo mais elevada que a de todas as soluções testadas no experimento. Nas combinações de adrenalina com felipressina, a concentração desta última que se mostrou mais efetiva em aumentar a retenção do anestésico foi a de 0,00015 UI/ml, na solução de prilocaína com adrenalina a 1:100 000. Nas outras concentrações de adrenalina com felipressina combinadas, nenhuma, entretanto, causou maior retenção que a verificada com a felipressina a 0,03 UI/ml com prilocaína sem adrenalina. A retenção de ^3H lidocaína e ^3H prilocaína foi, em geral aumentada pelas

combinações de adrenalina com felipressina aos 32 minutos, embora devido a variabilidade dos resultados, tenha havido apenas uma indicação do sinergismo. Os autores admitiram que essa variabilidade foi causada, possivelmente, por profundas alterações circulatórias observadas na língua do rato, devidos ao trauma causado pela injeção.

3. PROPOSIÇÃO

Em vista do exposto, apoiado em experiências anteriores com adrenalina e felipressina associadas a soluções anestésicas de prilocaína (não relatadas aqui) e levado pelo interesse potencialmente prático que envolve um possível sinergismo entre esses dois vasoconstritores, o presente trabalho se propõe a:

- 1º: verificar se esse sinergismo, caso se confirme, pode contribuir para um aumento significativo de intensidade e duração da anestesia pela prilocaína*.
- 2º: Se confirmada a primeira hipótese, verificar, através de combinações de concentrações variadas de ambos os vasoconstritores, se os efeitos são dose-dependentes, a qual dos componentes e se há regularidade na relação dose-resposta.

* Utilizada neste experimento devido ao fraco poder vasodilatador que possui (ASTROM & PERSSON, 1961 e RINTALA & TAMISTO, 1965), interferindo com menor intensidade sobre o efeito dos vasoconstritores e de sua efetividade como anestésico odontológico.

II. MATERIAL E MÉTODOS

1. ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados nos experimentos 96 cobaias (Cavia porcellus), divididos em dois lotes de 48, sendo cada lote destinado a uma seção experimental. O lote 1, utilizado na primeira seção, foi formado por animais padronizados quanto à linhagem e controle de criação, cedidos pelo Biotério Central, da Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu. O lote 2, utilizado na segunda seção, foi constituído por animais de diversas fontes do comércio da cidade de Belo Horizonte, adquiridos após seleção. Nesta seleção, foram recusados animais portadores de escoriações e cicatrizes dorsais, pelagem muito grossa ou muito fina e fêmeas com gravidez evidente. Não se deu importância especial a sexo e idade, desde que tivessem aspecto sadio e aproximadamente o mesmo tamanho, para se adaptar à padronização do método (BASTOS, 1980).

2. DROGAS UTILIZADAS

As drogas utilizadas na composição das soluções anestésicas foram as seguintes:

a) Agente anestésico

Prilocaína (CITANEST^R), em solução a 3%, com pH 4,6, cedida pelo fabricante, Astra Química do Brasil, correspondente à preparação comercial "Citanest com Octapressin^R," mas sem esse vasoconstritor.

b) Agentes vasoconstritores

1. Adrenalina, em solução injetável e 1:1 000, sob a forma de cloridrato (Laboratório Hypofarma).
2. Felipressina (Octapressin^R), da Astra Química do Brasil, cedida por esta, em solução a 25 UI/ml.

3. SOLUÇÕES ANESTÉSICAS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

A prilocaína a 3% foi o anestésico comum a todas as soluções anestésicas utilizadas, que só diferiram quanto ao tipo, concentrações e combinações dos vasoconstritores adicionados.

Neste trabalho, as referências a concentrações de componentes das soluções anestésicas serão feitas segundo critérios convencionais, percentual para o anestésico, milesimal para a adrenalina e Unidades Internacionais de Vasopressina por mililitro (UI/ml) para a felipressina. Quando porém, for conveniente, tais referências poderão aparecer em microgramas por mililitro ($\mu\text{g/ml}$) e, nesses casos, entre parêntesis.

Para facilitar a identificação, foram atribuídas às soluções anestésicas fórmulas-símbolos, nas quais tais símbolos, com iniciais maiúsculas, representam os componentes em sua maior concentração, considerada como precursora, a partir das quais foram obtidas as diversas diluições utilizadas. Assim, tem-se:

P = prilocaína a 3%

A = adrenalina a 1:100 000*

F = felipressina 0,03 UI/ml

Nas soluções onde o vasoconstritor é mais diluído que a concentração-base, um índice - numeral cardinal - acompanha o símbolo correspondente, indicando o divisor dessa concentração.

Por estar sempre presente, o símbolo P, da prilocaína a 3%, foi omitido nas fórmulas-símbolos, exceto naquela da solução sem vasoconstritor.

Exemplificando:

A fórmula-símbolo A_2F_4 representa a solução cuja composição é:

Prilocaína a 3%, com adrenalina a 1:200 000 e

Felipressina a 0,0075 UI/ml, pois:

$$(A_2 = \frac{\text{adrenalina a 1:100 000}}{2} = \text{adrenalina a 1:200 000})$$

*Concentração não utilizada neste experimento, só existindo como solução precursora para as diluições.

$$F_4 = \frac{\text{felipressina a } 0,03 \text{ UI/ml}}{4} = \text{felipressina a } 0,0075 \text{ UI/ml}$$

Como única variável na composição das soluções anestésicas estudadas neste trabalho, os vasoconstritores, por sua presença, tipo, concentrações e combinações, é que caracterizaram os grupos experimentais e respectivos sub-grupos. Cada sub-grupo representa uma solução anestésica e é identificado pela fórmula-símbolo desta.

Os grupos experimentais são denominados, também, de acordo com fórmulas-símbolos, nas quais o índice n, que acompanha o símbolo da felipressina, indica ser esta a variável e representa a sua escala de concentrações.

Exemplificando:

GRUPO A_2F_n = prilocaína a 3%, com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml (sub-grupo A_2F_4), 0,015 UI/ml (sub-grupo A_2F_2) e 0,03 UI/ml (sub-grupo A_2F).

Os 6 grupos experimentais formados, congregando as 16 soluções anestésicas estudadas, foram constituídos por 3 "grupos-controle", que passam a ser assim chamados por servirem como parâmetros para as comparações e por

3 "grupos experimentais", deste ponto em diante assim chamados, nos quais se acham combinadas adrenalina e felipressina na mesma solução anestésica.

Quando convier, as classes de concentrações dos vasoconstritores podem ser referidas como:

0 (zero) ou "nula", quando ausente;

1 ou "fraca", para a adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml;

2 ou "média", para a adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,015 UI/ml;

3 ou "forte", para a adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,03 UI/ml.

Os grupos controle e experimentais e seus respectivos sub-grupos, utilizados neste trabalho, são os constantes do Quadro I.

Após o preparo, todas as soluções foram acondicionadas em frascos de vidro de 20 ml, fechados com tampas de borracha e sobretampas de alumínio. Depois de rotulados, os frascos foram recobertos com papel aluminizado, para manter as soluções incôgnitas e ao abrigo total da luz, fixando-se etiquetas em branco, destinadas a anotações durante os experimentos, anotações essas que permitiriam identificar posteriormente as soluções anestésicas.

QUADRO I. Soluções anestésicas de prilocaína (P), sem vasoconstritor ou adicionadas de adrenalina (A) e felipressina (F), separadamente (Grupos "controle" ou combinadas (Grupos "experimentais"))..

P R I L O C A Í N A A 3%					
Grupos	Sub-grupos	Concentrações dos Vasoconstritores			
		Adrenalina (milesimal)	Felipressina (UI/ml)		
CONTROLE	A _n	P*	0	0	
		A ₈	1:800 000	0	
		A ₄	1:400 000	0	
	F _n	A ₂	1:200 000	0	
		F ₄	0	0,0075	
		F ₂	0	0,015	
	EXPERIMENTAIS	A ₈ F _n	F	0	0,03
			A ₈ F ₄	1:800 000	0,0075
			A ₈ F ₂	1:800 000	0,015
A ₄ F _n		A ₈ F	1:800 000	0,03	
		A ₄ F ₄	1:400 000	0,0075	
		A ₂ F ₂	1:400 000	0,015	
A ₂ F _n		A ₄ F	1:400 000	0,03	
		A ₂ F ₄	1:200 000	0,0075	
		A ₂ F ₂	1:200 000	0,015	
	A ₂ F	1:200 000	0,03		

Nenhum conservante ou estabilizante foi acrescentado àqueles já existentes nas soluções precursoras de felipressina, prilocaína e adrenalina, qualitativa e quantitativamente desconhecidos. Por essa razão, para não passar despercebida a possível oxidação dos vasoconstritores, verificou-se visualmente a coloração das soluções anestésicas imediatamente antes e depois de cada seção experimental.

4. DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL

O experimento com os animais desenvolveu-se segundo a metodologia proposta por BASTOS (1980)^{*}, em duas fases idênticas, com a única finalidade de se utilizar soluções anestésicas de preparo recente.

A sequência experimental foi a seguinte:
1) tricotomia; 2) determinação dos locais de injeção; 3) administração de injeções subcutâneas; 4) demarcação das áreas e pontos de teste; 5) testes periódicos de sensibilidade.

* Descrita integralmente neste trabalho, pois ainda não foi publicada.

4.1 - TRICOTOMIA

Foi realizada segundo um processo de depilação química, sendo removido todo o pelo emergente sem causar irritação.

A depilação de toda a região dorsal do cobaio, dos omoplatas aos ilíacos, em sentido sagital, e em aproximadamente 6 cm aos lados da linha mediana, em sentido transversal, foi feita do seguinte modo:

Iniciando-se pelo corte baixo dos pelos com uma tesoura, a solução depilatória comercial - "Água Depilatória Aurora^R" * - diluída a 50% em água, era aplicada com uma compressa de gaze, sem esfregar, até embeber os pelos. Dez minutos depois, o animal era lavado com água corrente, morna, para retirar toda a pasta então formada, por pelos dissolvidos e restos da solução depilatória. Para ser enxuto e aquecido, o animal era envolvido em uma toalha, sendo, depois, levado a uma estufa especial, para evitar o seu resfriamento e desconforto.

Essa estufa era uma caixa de papelão medindo 40 x 30 x 20 cm, sem tampa, em cuja boca foi colocada uma travessa de madeira suportando uma lâmpada comum de 100w. e um termômetro em escala centígrada, com o reservatório de mercúrio distante 5 cm do fundo. A temperatura no interior da

* Belfam Cosméticos Ltda.

estufa podia ser controlada pela variação da caloria fornecida pela lâmpada, por meio de um reostato. Com o animal colocado na estufa a uma temperatura inicial de 40°C , um dial era ajustado em um pique a cada 10 minutos, baixando progressiva e lentamente a temperatura, até que se igualasse à temperatura ambiente que, durante os experimentos, oscilou entre 20 e 28°C .

A tricotomia era feita em quatro animais de cada vez e, enquanto se desenvolviam os experimentos com um deles, os restantes permaneciam no interior da estufa, então desligada, até o momento de sua utilização; tinham água e alimento disponíveis.

4.2 - DETERMINAÇÃO DOS LOCAIS DE INJEÇÃO

Levando-se em consideração o progressivo aumento de sensibilidade, proximal e medialmente, no dorso do cobaio, fez-se necessário padronizar os locais das quatro injeções no mesmo animal, de tal modo que a mesma localização pudesse ser reproduzida em todos os animais, com bastante aproximação, desde que estes tivessem dimensões corporais comparáveis. Essa padronização foi conseguida com o auxílio de um gabarito de plástico, flexível, mas não dobrável (feito com filme radiográfico usado), com traços, um longitudinal e outro transversal, perpendiculares entre si, formando qua

tro quadrantes, possuindo, cada um deles, um orifício de aproximadamente 1 mm de diâmetro, distante 2 cm do traço longitudinal e 3 cm do transversal.

Para adaptar esse gabarito ao dorso do animal, fazia-se coincidir o traço longitudinal com a linha me di ana, dividindo o dorso em duas partes iguais, uma direita e outra esquerda. A seguir, deslocava-se o gabarito em sentido â n te r o - p o s t e r i o, até que o traço transversal dividisse a área dorsal depilada em duas partes de igual comprimento, uma anterior e outra posterior. Finalmente, o gabarito era fixado por meio de uma cinta de papel colante que, passando pelo abdômen, prendia os dois bordos livres. Através dos qua tro o r i f í c i o s eram, então, marcados os quatro pontos, com tinta, na própria pele do animal (FIG. 1). Assim, esses pontos ficavam simetricamente distribuídos, com os direitos dis t a n d a n d o 4 cm dos esquerdos e os anteriores 6 cm dos posteriores.

Mais dois pontos eram marcados nas extremidades das linhas divisórias, por processo idêntico ao rela t a d o a c i m a, para servir como pontos referência para o tra ç a d o d a s l i n h a s d i v i s ó r i a s dos quatro quadrantes, diretamente sobre a pele dorsal do cobaio, o que era feito logo após a remoção do gabarito.

Dessa maneira, ficavam delineados, no do r s o do animal, quatro quadrantes, dois anteriores e dois pos-

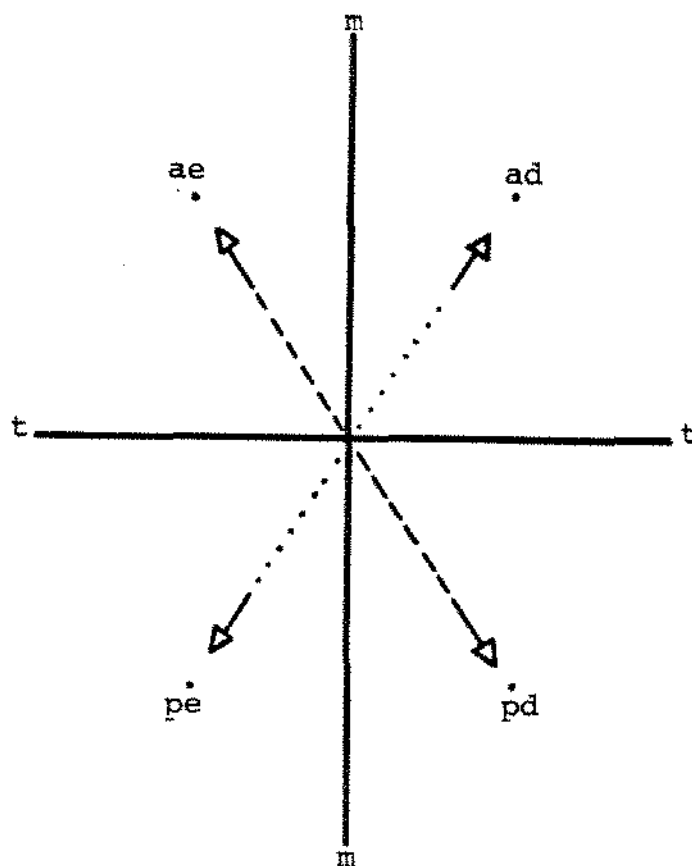


FIGURA 1. Esquema das marcações feitas no dorso do cobaio para determinar os pontos de inserção da agulha nas injeções subcutâneas de soluções anestésicas.

mm = Linha mediana e pontos anterior e posterior

tt = Linha transversal e pontos laterais

ae = Ponto anterior esquerdo

ad = Ponto anterior direito

pe = Ponto posterior esquerdo

pd = Ponto posterior direito

--- = Código 1: Pontos para as injeções da solução 1

... = Código 2: Pontos para as injeções da solução 2

teriores, direitos e esquerdos, cada qual com um ponto indicando o local de penetração da agulha.

Assim preparado, o cobaio era colocado em uma câmara especial, que o mantinha imóvel durante as injeções, após convenientemente ajustada.

Essa câmara foi idealizada e construída para a contenção do cobaio sem o concurso de um auxiliar, podendo ser assim descrita:

O piso possuía 8 orifícios em fenda, permitindo a passagem e deslize de parafusos presos aos bordos inferiores das 4 laterais, podendo ser fixados por porcas tipo "borboleta". Essas paredes móveis permitiam variar as dimensões internas da câmara, de 6 a 9 cm de largura e de 12 a 18 cm de comprimento, podendo ser ajustada ao corpo do cobaio, imobilizando-o. O teto, distante 7 cm do fundo, podia ser deslocado longitudinalmente, para situar o orifício quadrangular nele existente, de 4 por 6 cm, sobre as áreas anterior ou posterior do animal, conforme a conveniência. O teto era suportado por travessas removíveis que permitiam retirá-lo para liberar o cobaio, após terminadas as 4 injeções.

4.3 - ADMINISTRAÇÃO DAS INJEÇÕES

Foi utilizado, para todos os experimentos, o volume-dose de 0,15 ml por via subcutânea.

Para o controle das administrações e posterior identificação das soluções anestésicas estudadas, foram convencionados dois códigos, denominados "Código 1" e "Código 2", que indicavam os locais das 4 administrações de duas soluções em um mesmo animal (FIG. 1).

CÓDIGO 1 - Quando a mesma solução anestésica (Solução 1) era administrada nos quadrantes anterior esquerdo (ae) e posterior direito (pd).

CÓDIGO 2 - Quando a mesma solução anestésica (Solução 2) era administrada nos quadrantes anterior direito (ad) e posterior esquerdo (pe).

No desenvolvimento descritivo deste trabalho, as áreas ou quadrantes serão citados abreviadamente e entre parêntesis, como acima, podendo ainda ser substituídos, se considerados em conjunto, pelo código correspondente.

Técnica de administração

As administrações foram realizadas na mesma sequência e intervalos de tempo para todos os animais: pri

meiramente as do código 1 e, neste, primeiro no quadrante (ae) e depois no quadrante (pd). A seguir, as do código 2, primeiro no quadrante (ad) e, finalmente, no quadrante (pe), com intervalos de 1 minuto entre as administrações.

Para cada animal eram separados aleatoriamente dois frascos de solução anestésica, retirando-se de cada um, com seringas descartáveis de 1 ml, com agulhas 10 por 3*, o volume de 0,3 ml, com um pouco de excesso, para descartar a porção final. Eram registrados, tanto no frasco como na seringa, o código correspondente e o número do cobaio. Essas seringas eram utilizadas apenas uma vez e guardadas para eventual conferência com os registros dos frascos, na identificação das soluções, após terminados os experimentos.

As administrações eram controladas do seguinte modo:

Tomando-se e levantando-se a pele do animal com os dedos indicador e polegar da mão esquerda, através do orifício do teto da câmara de contenção, devidamente posicionado sobre as regiões anterior ou posterior, segundo o caso, levava-se a agulha obliquamente à pele, inserindo-a no ponto previamente marcado (FIG. 1) até atravessá-la. Liberando a pele, a seguir, a seringa era mantida na mesma posição, sendo tracionada apenas o suficiente para levantar a pe

* Ibragamma^R, tipo tuberculina.

le, abrindo-se, assim, espaço para a deposição da solução anestésica, feita de modo lento e uniforme, em aproximadamente 10 segundos. Para a retirada da agulha sem tracionar excessivamente a pele, segurava-se com a mão esquerda uma pinça com os mordentes em seu redor, mas sem prendê-la, para contrapor uma força ao movimento de tração e torção durante a sua retirada. Esses cuidados quase sempre permitiram a distribuição da solução em torno do ponto da punção com relativa uniformidade, sem vasamento (refluxo) ou sangramento. Em alguns casos, entretanto, quando estes ocorreram, a administração foi considerada fora de padrão, suspendendo-se o experimento e anulando-se as anotações do frasco correspondente, sendo o evento registrado na ficha individual.

Após as quatro administrações, o animal era liberado sem ser tocado com as mãos, para evitar uma possível compressão das bolhas, o que, possivelmente, poderia interferir com a difusão natural da solução anestésica.

Após a retirada das duas alíquotas de solução de cada vez (0,3 ml com aproximadamente 0,1 ml de excesso), os frascos eram separados em dois grupos, 1 e 2, segundo o último código registrado. Para cada série de administrações subseqüentes em outro animal, eram retiradas as duas alíquotas de solução de um frasco de cada grupo, ficando, assim, assegurada a alternância de códigos para todas as soluções. Quando completados os seis registros no mesmo

frasco, indicando que dele já haviam sido retiradas as 12 alíquotas programadas, este era desprezado.

Com esse controle, ao final de cada seção experimental, cada animal havia recebido 4 injeções de 2 soluções diferentes, alternadamente (Códigos 1 e 2) e cada solução havia sido administrada doze vezes, em seis animais, seis vezes nos quadrantes anteriores e seis vezes nos posteriores.

4.4 - DEMARCAÇÃO DAS ÁREAS E PONTOS DE TESTE

O cobaio era retomado seis minutos após a primeira administração, para a demarcação das áreas e pontos de eleição para os testes periódicos de sensibilidade, feita do seguinte modo:

a) Determinação da área anestesiada

A partir do ponto de inserção da agulha, eram aplicados estímulos mecânicos - picadas com agulha hipodérmica, em número de aproximadamente 4 por centímetro, primeiramente para proximal e depois, respectivamente, para distal, medial e lateral, pela ordem, até encontrar sensibilidade, marcando-se aí com tinta; ficava, então, determinada a extensão da área anestesiada nessas quatro direções. A sequência e tempo gasto nessas operações, nos quatro quadrantes, eram os mesmos das administrações: ae-pd-ad-pe e um mi-

nuto para cada quadrante, com igual intervalo de tempo entre um e outro.

Quando a zona anestesiada de um quadrante atingia os limites de quadrantes vizinhos, era considerada como normal, desde que não houvesse intersecção entre duas ou mais áreas anestesiadas; o evento era lançado na ficha individual (Exemplo à pág. 51) e no frasco correspondente. Isso era feito para eventual interpretação de resultados, caso ficasse evidenciado que essa extensão inesperada poderia não ser casual, mas devida ao efeito particular de uma certa solução anestésica. Quando, entretanto, ocorria a intersecção, o experimento era invalidado e, pelo mesmo motivo acima, lançado o registro na ficha individual e no frasco correspondente.

b) Determinação das áreas e pontos de teste

Para assegurar igualdade de condições para todos os experimentos, independentemente da solução anestésica, do animal utilizado e da extensão da área anestesiada, julgou-se conveniente que os testes periódicos de 6 pontos fossem realizados em áreas e locais idênticos em relação ao animal.

Para delinear as áreas e pontos de teste, nas zonas anestesiadas, usava-se um gabarito plástico semelhante ao utilizado na determinação dos locais de injeção,

mas que, ao invés de ter uma posição fixa, podia ser deslocado dentro de cada área anestesiada, do modo mais conveniente, tanto quanto possível, no centro desta área.

Em cada área de teste eram marcados nove pontos, simetricamente distribuídos sobre dois círculos concêntricos, imaginários, com diâmetros de 1 e 2 cm respectivamente. Esses pontos, destinados a receber os estímulos, em número de 6 para cada série de testes periódicos, eram assim distribuídos, denominados e enumerados (FIG. 2):

a) Sobre o círculo externo:

Proximal	1
Distal	2
Medial	3
Lateral	4

b) No centro:

Central	5
---------------	---

c) Sobre o círculo interno:

Médio-proximal	6
Médio-distal	7
Látero-distal	8
Látero-proximal	9

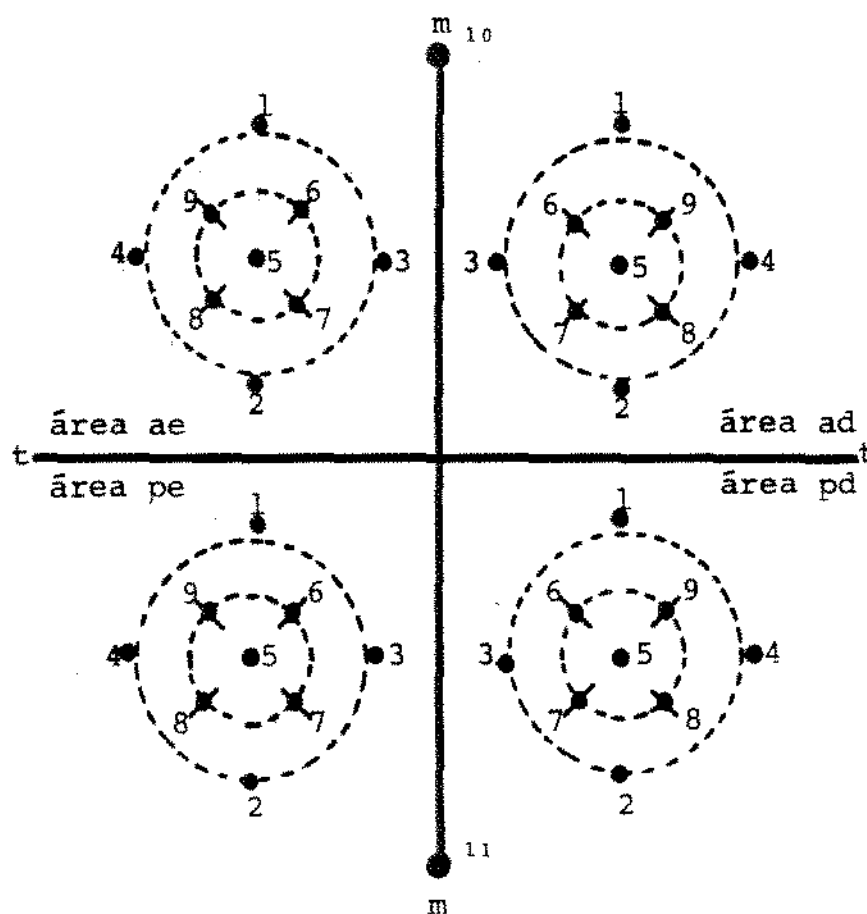


FIGURA 2. Esquema das marcações feitas no dorso do cobaio para determinar as áreas e pontos de eleição para os testes de sensibilidade ao estímulo doloroso.

mm = linha mediana

tt = Linha transversal

10 e 11 (controles); 1, 2, 3, 4 e 5 (experimentais) = pontos estimulados em todas as séries

6, 7, 8 e 9 (experimentais) = pontos estimulados em rodízio, um em cada série.

Além desses pontos experimentais, eram ainda marcados dois pontos-controle, para avaliar a intensidade e o tipo de resposta individual do cobaio frente ao estímulo aplicado, situados em zonas nunca atingidas pelo efeito anestésico, sobre a linha mediana:

Mediano anterior	10
Mediano posterior	11

4.5 - TESTES PERIÓDICOS DE SENSIBILIDADE

Os testes para verificar os parâmetros de efeito anestésico pesquisados neste trabalho foram realizados de modo a minimizar a interferência de variações de ordem pessoal do experimentador sobre a aplicação da estimulação mecânica e o conseqüente condicionamento desfavorável do animal, provocado pela dor do estímulo, comuns nesse tipo de experimento.

Foi idealizado e preparado um estimulador mecânico simples que, adequadamente manobrado, era capaz de gerar um estímulo de intensidade controlada e não traumatizante. Embora suave, esse tipo de estímulo sempre provocava uma resposta bem perceptível do animal, quando aplicado em um ponto sensível sem, contudo, levá-lo a mudanças de comportamento durante o experimento.

O estimulador constava de uma agulha hipodérmica 10 por 3, com a ponta recurvada, formando uma farpa, acoplada a uma seringa plástica de 1 ml, servindo como cabo.

a) Técnica de estimulação e registro dos escores

A estimulação era feita do seguinte modo: o cobaio era colocado sobre uma mesa, defronte e com a cabeça voltada para a esquerda do experimentador, que, com os antebraços apoiados, em ângulo reto com os braços, segurava na mão direita o estimulador (como se segura um lápis), com a farpa voltada para a esquerda; a mão esquerda, em concha, oferecia abrigo ao animal, que, escondendo a cabeça, quase sempre permanecia acomodado durante os testes. A seguir era feita a verificação da sensibilidade, com estimulações ritmadas, reguladas por um metrônomo* ajustado a 60 MM e compasso 2 - cada ciclo com um som seco e um musical - alternados a cada segundo, determinando dois tempos operatórios distintos:

1º tempo (som "seco")

O estimulador era levado perpendicularmente à pele do animal até tocá-la, sendo pressionado para baixo e para a esquerda, até a farpa tocar sobre o ponto previamente marcado.

2º tempo (som "musical")

Com uma torção no pulso, em sentido horário, imprimia-se um movimento de rotação no estimulador, fa-

* "Wittner^R", Mälzel System.

zendo a ponta da agulha, ao descrever um semi-círculo, arranhar levemente a pele.

A reação frente ao estímulo era, quase sempre, caracterizada pela contração da pele, no próprio local ou adjacências. Ocasionalmente, em alguns animais, a reação assumia aspectos variados, considerados sem importância, como contração da pele na região cervical, grunhidos, estremecimento; somente em 3 casos, os animais se tornaram hiperreativos e agressivos, inviabilizando o experimento.

Os testes de 6 pontos eram aplicados nas 4 áreas a cada 6 minutos.

Em uma mesma área, a série era feita espaçando-se em 1 ciclo os estímulos nos 8 pontos - 2 controles e 6 experimentais (ver FIG. 2). A seqüência dos pontos estimulados em cada série, sempre iniciada e terminada, respectivamente, pelos pontos-controle 10 e 11, era a seguinte: pontos 1 a 5, na ordem de seus números; o sexto ponto testado era um dos 4 situados sobre o círculo central (6 a 9) em rodízio a cada série, também na ordem de seus números, começando, na primeira série de testes, pelo nº 6.

Terminada a série em cada um dos quadrantes, antes de passar aos testes do quadrante seguinte, era registrado o escore, representado pelo número de pontos insensíveis, no campo (3) da ficha individual.

Com 2 segundos para cada estímulo e igual tempo entre um e outro, toda a série num mesmo quadrante era realizada em 30 segundos, acrescido, eventualmente, pelo tempo gasto com as repetições para confirmação, quando a reação deixava dúvida quanto à sensibilidade em algum ponto.

As séries de testes nas quatro áreas em estudo obedeciam a mesma ordem e intervalos das administrações: ae-pd-ad-pe e um minuto entre uma e outra. Este tempo entre a série de um quadrante e a do quadrante seguinte, além de ensejar a oportunidade para o registro do escore da série anterior, igualava o tempo decorrido entre as administrações e as séries de testes, para todas as quatro áreas.

Quando aparecia sensibilidade em um ponto, marcando o início da fase de recuperação no quadrante correspondente, esse ponto era marcado com um "x", não voltando a ser estimulado em nenhuma outra oportunidade, a não ser simuladamente, fazendo-se todas as manobras nos tempos previstos, mas sem tocar a pele do animal com o estimulador. O mesmo era feito para os pontos sensíveis seguintes, até restar apenas um ponto insensível, marcando o fim da fase da recuperação. Encerrado o experimento neste quadrante, a exemplo dos pontos em separado, marcava-se a área com um grande "X", passando as estimulações a ser somente simuladas. Essas estimulações simuladas, em pontos isolados ou em toda uma área de teste, tinham como finalidade : a) conservar o

Exemplo de ficha individual utilizada para cada cobaio submetido a testes de sensibilidade ao estímulo doloroso, conforme o texto

F I C H A I N D I V I D U A L

SEÇÃO EXPERIMENTAL: 1^a COBAIO Nº 07

DATA: 26/3/79

Série de testes	Tempo decorrido (minutos)	CÓDIGO 1		CÓDIGO 2	
		ae	pd	ad	pe
(6)	(7)	(8)	(8)	(8)	(8)
1 ^a	06	6	6	6	6
2 ^a	12	6	6	6	6
3 ^a	18	6	6	6	6
4 ^a	24	6	6	6	6
5 ^a	30	6	6	6	6
6 ^a	36	3	6	6	6
7 ^a	42	2	3	6	6
8 ^a	48	0	0	6	6
9 ^a	54			6	6
10 ^a	60			6	6
11 ^a	66			6	6
12 ^a	72			6	6
13 ^a	78			6	6
14 ^a	84			6	6
15 ^a	90			6	6
16 ^a	96			6	6
17 ^a	102			6	6
18 ^a	108			6	6
19 ^a	114			6	6
20 ^a	120			6	6
21 ^a				6	6
22 ^a				6	6
23 ^a				6	6
24 ^a				6	6
25 ^a				6	6
26 ^a				6	6
27 ^a				6	6
28 ^a				6	6
29 ^a				6	6
30 ^a				6	6
ΣPI (9):		35	39	188	200
DIi (10):		37,0		194,0	
SUB-GRUPO (11):		A ₄		A ₂ F	
OBSERVAÇÕES (12):	ad + 31 ^a :5; 32 ^a :3; 33 ^a :0				
CÓDIGO 2:	pd + 31 ^a :6; 32 ^a :6; 33 ^a :5; 34 ^a :3; 35 ^a :0				

rítmo; b) assegurar o rigor na marcação dos tempos; c) evitar a estimulação dolorosa desnecessária.

Terminados os testes, o animal era liberado, não voltando a ser utilizado em nenhuma outra oportunidade, prevenindo um possível "efeito de treinamento" em experimentos futuros.

Devido ao curto espaço de tempo entre o fim de uma série e o início da seguinte, os experimentos envolviam somente um animal de cada vez.

Após 15 dias, foram iniciados os experimentos da segunda seção, realizada exatamente como a primeira, com novo lote de animais (Lote 2) e soluções de preparo recente.

Somente depois do final da segunda seção experimental é que foram identificadas as soluções anestésicas e apurados os resultados.

5. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

A avaliação quali-quantitativa das alterações nos parâmetros associados duração-intensidade da anestesia, induzidas pelos vasoconstritores, foi feita pela comparação entre os índices DI relativos às soluções anestésicas estudadas.

5.1 - DEFINIÇÃO E OBTENÇÃO DOS ÍNDICES DI

O índice DI representa a duração e intensidade da anestesia, em minutos, até a completa recuperação da sensibilidade em uma área-padrão do dorso do cobaio. É um índice bidimensional, porque inclui aspectos quantitativos (tempo de duração da anestesia) e qualitativos (intensidade, determinada pela proporção de fibras nervosas bloqueadas).

A média aritmética das duas somas de pontos insensíveis (ΣPI), relativas às regiões anterior e posterior do mesmo animal é o índice individual de duração e intensidade, representado por DI_i . A média aritmética de n DI_i é o DI correspondente. Este valor pode ser tomado como duração em minutos, das anestésias completa e parcial (período de recuperação), devido ao artifício utilizado de se aplicar 6 pontos de teste a cada 6 minutos, com média de 1 ponto por minuto. Neste trabalho, cada DI representa 12 DI_i , ou 24 experimentos.

5.2 - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Os métodos estatísticos utilizados foram:

- A) Erro padrão da média, para avaliar as dispersões em torno de cada índice DI obtido, mostrando o grau de precisão do método experimental:
- B) Análise de variância a nível de 1% de probabilidade, para avaliar a influência da adrenalina e da felipressina, separadamente ou combinadas, sobre a duração e intensidade da anestesia sob dois aspectos:
1. Análise de variância global, considerando-se o quadrado médio do resíduo, para determinar se, em geral, foi significativo o efeito dos vasoconstritores sobre a anestesia pela prilocaína;
 2. Análise de variância a dois critérios e considerando-se também o quadrado médio do resíduo, para avaliar a significância das alterações nos índices DI, causadas pela variação, só das concentrações de adrenalina, ou só das concentrações de felipressina (Diferenças "entre linhas" e "entre colunas", respectivamente).
- C) Teste de TUCKEY, a nível de 1% de probabilidade, para avaliar a significância de diferenças específicas entre médias:

1. De cada sub-grupo experimental em relação aos seus três controles: prilocaína sem vasoconstritor, ou com adrenalina e felipressina nas mesmas concentrações deste sub-grupo, mas utilizadas separadamente na solução de prilocaína;
2. Dos sub-grupos experimentais entre si, considerando-se, primeiramente, os efeitos da variação das concentrações de felipressina associada a concentrações constantes de adrenalina e, depois, o inverso: variações nas concentrações de adrenalina, sendo mantidas as concentrações de felipressina.

OBSERVAÇÃO:

A magnitude das diferenças entre médias será apreciada pela diferença entre os valores "Críticos" e "Calculados" de F (nas análises de variância) e da DHS* (testes de TUCKEY).

* Abreviatura utilizada por Tuckey para a expressão "diferença honestamente significativa".

I I I. R E S U L T A D O S

Nas respostas dos animais à estimulação periódica para a verificação do efeito anestésico quanto à intensidade e duração, observou-se que os escores da região anterior foram sempre menores que os da região posterior, para uma mesma solução anestésica, e que as diferenças entre esses escores se mantiveram dentro de uma faixa regular, poucas vezes discrepando. A variabilidade dos índices DI, decorrentes de diferenças entre os índices individuais (DI_i), medida pelo erro padrão da média, foi geralmente baixa, como pode ser verificado nas tabelas referentes aos resultados dos testes, para cada uma das soluções anestésicas empregadas nos experimentos.

Todas as soluções estudadas, apesar das diferenças entre os índices anestésicos (DI), causaram anestesia local completa por tempos variáveis, demonstrada pelo escore 6, sempre ocorrendo às primeiras séries de testes; esses dados não foram tabelados.

Os resultados serão apresentados em separado, por grupos, finalizando pela apresentação integrada dos mesmos.

I. RESULTADOS DO GRUPO CONTROLE

A duração e intensidade de anestesia foi influenciada em diferentes graus pelos vasoconstritores, adrenalina e felipressina, quando utilizados separadamente na solução de prilocaína a 3%, exceto pela concentração de 0,0075 UI/ml de felipressina, que se mostrou ineficaz. Entretanto, a relação dose-resposta com esses vasoconstritores, quando utilizados separadamente na solução anestésica, foi nitidamente diferente. Com a adrenalina, apenas a concentração de 1:200 000 causou o prolongamento da anestesia; as duas concentrações mais baixas, 1:800 000 e 1:400 000, causaram efeito inverso, mais acentuado com a concentração mais alta, encurtando significativamente o período de anestesia em relação à solução sem vasoconstritor. Com a felipressina nas duas concentrações mais altas, 0,015 e 0,03 UI/ml, houve aumentos significativos, linearmente relacionados com a concentração. A concentração de 0,03 UI/ml foi a mais efetiva do grupo controle, causando aumento significativamente maior no índice DI que a concentração mais alta de adrenalina (1:200 000).

As tabelas I a VII mostram como foram obtidos os índices DI desses grupos e as respectivas dispersões. A avaliação estatística das diferenças entre médias e a representação gráfica da relação dose-resposta referente a esse grupo são apresentadas, respectivamente, na tabela VIII e gráfico 1.

T A B E L A I

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI^* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% sem vasoconstritor. Sub-grupo P, do grupo controle

Nº do animal	região	Σ Pi	DIi	Nº do animal	região	Σ Pi	DIi
03	ae	50	53,0	70	ae	49	53,0
	pd	56			pd	57	
12	ad	53	56,0	78	ad	57	59,5
	pe	60			pe	62	
22	ae	51	53,5	83	ae	52	54,5
	pd	56			pd	57	
45	ad	58	60,0	99	ad	50	53,0
	pe	62			pe	56	
46	ae	50	53,5	103	ae	56	59,0
	pd	57			pd	62	
59	ad	56	58,5	110	ad	55	58,5
	pe	61			pe	62	
$DI \pm Sm = 56 \pm 0,86$							

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ Pi = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes

DIi = Índice individual = média de duas Σ Pi no mesmo local.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A II

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000.

Sub-grupo A₈, do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
01	ae	49	52,0	63	ae	46	47,0
	pd	55			pd	48	
19	ad	51	51,0	79	ad	46	50,0
	pe	51			pe	54	
26	ae	38	42,0	86	ae	41	43,0
	pd	46			pd	45	
29	ad	49	51,0	101	ad	46	49,0
	pe	55			pe	52	
43	ae	46	48,5	104	ae	43	47,0
	pd	50			pd	51	
47	ad	49	50,0	117	ad	43	46,0
	pe	51			pe	49	

$$DI \pm Sm = 48 \pm 0,95$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A III

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000.

Sub-grupo A₄, do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
07	ae	35	37,0	71	ae	40	45,0
	pd	39			pd	50	
17	ad	38	43,0	80	ad	40	40,5
	pe	48			pe	41	
25	ae	40	43,5	87	ae	43	45,0
	pd	47			pd	47	
35	ad	41	43,5	104	ad	45	47,5
	pe	46			pe	50	
44	ae	44	44,5	105	ae	39	42,0
	pd	45			pd	45	
52	ad	36	41,0	119	ad	40	44,0
	pe	46			pe	48	

$$DI \pm Sm = 43 \pm 0,86$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A IV

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000.

Sub-grupo A₂' do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
09	ae	65	69,0	71	ad	66	67,5
	pd	73				pe	
13	ad	68	69,0	78	ae	69	70,0
	pe	70				pd	
27	ae	70	71,0	81	ad	66	67,5
	pd	72				pe	
40	ad	66	66,5	82	ae	60	63,0
	pe	67				pd	
47	ae	65	67,0	105	ad	66	68,5
	pd	69				pe	
56	ad	66	68,5	110	ae	62	69,0
	pe	71				pd	

$$DI \pm Sm = 68 \pm 0,62$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A V

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com felipressina a 0,0075 UI/ml.
Sub-grupo F₄ do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
02	ae	52	55,0	68	ae	56	59,0
	pd	58			pd	62	
18	ad	53	57,0	76	ad	58	57,0
	pe	61			pe	56	
31	ae	45	51,0	83	ae	50	52,0
	pd	57			pd	54	
37	ad	51	52,0	91	ad	51	54,0
	pe	53			pe	57	
48	ae	53	55,0	102	ae	54	56,0
	pd	57			pd	58	
55	ad	55	57,5	108	ad	52	54,0
	pe	60			pe	54	

$$DI \pm Sm = 55 \pm 0,71$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A VI

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com felipressina a 0,015 UI/ml.

Sub-grupo F₂, do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
01	ad	59	62,0	65	ae	58	62,0
	pe	65			pd	66	
15	ae	60	65,0	77	ad	63	63,0
	pd	70			pe	64	
31	ad	63	67,0	88	ae	58	61,0
	pe	71			pd	64	
36	ae	60	62,0	94	ad	66	68,0
	pd	64			pe	70	
50	ad	64	66,5	96	ae	60	64,5
	pe	69			pd	69	
58	ae	64	68,0	116	ad	60	60,0
	pd	72			pe	60	

$$DI \pm Sm = 64 \pm 0,81$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual média de duas ΣPI no mesmo local.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A VII

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com felipressina a 0,03 UI/ml.
Sub-grupo F, do Grupo Controle

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
09	ad	68	71,0	69	ad	73	75,5
	pe	74			pe	78	
21	ae	68	72,0	73	ae	74	75,0
	pd	76			pd	76	
30	ad	70	74,0	90	ad	76	78,0
	pe	78			pe	80	
40	ae	69	72,0	98	ae	72	73,0
	pd	75			pd	75	
51	ad	69	73,0	100	ad	72	76,0
	pe	77			pe	80	
55	ae	72	76,0	106	ae	70	73,0
	pd	80			pd	76	

$$DI \pm SM = 74 \pm 0,59$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A VIII

Avaliação estatística da influência da adrenalina e da felipressina, utilizadas separadamente, em concentrações graduais, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3%. Significância das diferenças entre médias (Índices DI - Tabelas I a VII), por comparações com a DHS* de Tuckey, a nível de 1% de probabilidade

Grupo Controle:	P	A _n			F _n		
Sub-grupo:	P	A ₈	A ₄	A ₂	F ₄	F ₂	F
Índice DI:	56	48	43	68	55	64	74
P	--	-8**	-13**	12*	-1**	8*	18*
A ₈	--	--	-5**	20*	7	16	26*
A ₄	--	--	--	25*	12*	21*	31*
A ₂	--	--	--	--	13*	-4*	6*
F ₄	--	--	--	--	--	9*	19*
F ₂	--	--	--	--	--	--	10*

DHS = 2,8

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

* = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

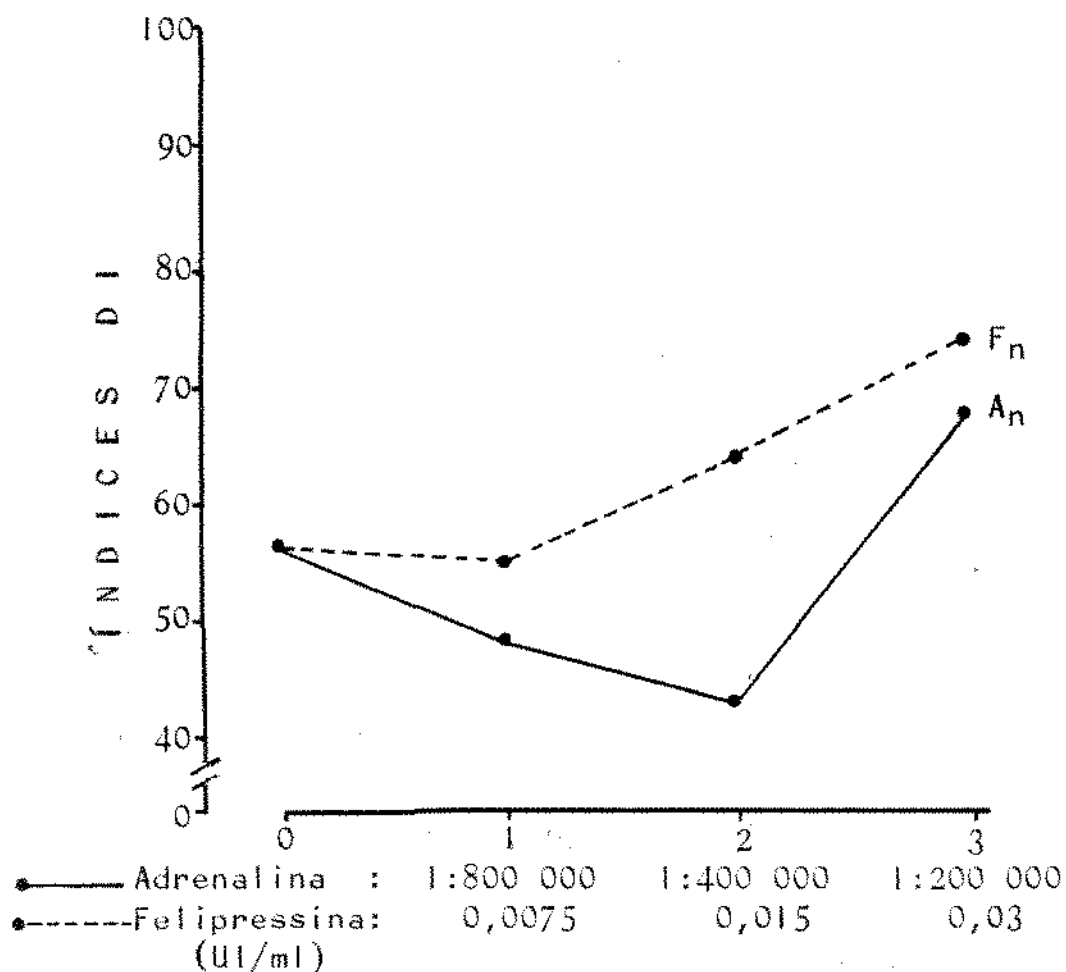
** = Diferença não significativa, por ser menor que a DHS

** = Redução significativa

GRÁFICO 1

Influência da concentração de adrenalina e de felipressina, utilizadas separadamente, em soluções de prilocaína a 3%, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* - média de 24 experimentos).

Volume-dose: 0,15 ml



* Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

2. RESULTADOS DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

A avaliação estatística pelo método de Tuckey mostrou diferenças significativas a nível de 1% de probabilidade entre todas as médias (Índices DI) obtidas com os sub-grupos experimentais, não só em relação aos respectivos controles, como também entre si, dentro de seus grupos.

Em vista das particularidades emergentes em cada um dos grupos experimentais e das inter-relações entre eles, os resultados serão apresentados primeiramente para os grupos em separado e depois de forma integrada.

2.1 - RESULTADOS DO GRUPO A_8F_n

(Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e Felipressina a 0,0075, 0,015 e 0,03 UI/ml)

As tabelas IX, X e XI mostram os índices DI obtidos para esse grupo, bem como as medidas de dispersão.

Com as concentrações graduais de felipressina adicionadas à solução de prilocaína com adrenalina a 1:800 000, a relação dose-resposta foi também linear, seguindo o padrão observado com a felipressina no grupo controle, sendo, entretanto, significantes todas as diferenças

de médias do grupo, entre si e em relação aos controles, como mostram as tabelas XII a XIV.

Quando a concentração ineficaz de felipressina (0,0075 UI/ml) foi adicionada à solução de prilocaína com adrenalina a 1:800 000, houve nítida reversão dos efeitos invertidos pela adrenalina no grupo controle. Os aumentos de efeitos observados com as associações de concentrações graduais de felipressina com adrenalina a 1:800 000 elevaram os índices DI a níveis só superados por aqueles obtidos em resposta a concentrações de adrenalina e felipressina 4 vezes maiores, quando utilizadas separadamente na solução de prilocaína. Com a concentração intermediária de 0,015 UI/ml de felipressina, o índice DI foi significativamente mais alto que os obtidos com todo o grupo controle, exceto com o sub-grupo F (com felipressina a 0,03 UI/ml), com o qual se igualou. Quando a felipressina a 0,03 UI/ml foi adicionada, o índice DI superou a todos os obtidos com o grupo controle.

A diferença de efeitos entre a felipressina em concentrações graduais, quando combinada à adrenalina a 1:800 000 com prilocaína e só com prilocaína, é representada no gráfico 2.

T A B E L A IX

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml. Sub-grupo A_8F_4 , do Grupo A_8F_n

Nº do animal	região	Σ PI	DIi	Nº do animal	região	Σ PI	DIi
10	ad	62	64,5	63	ad	58	62,0
	pe	67			pe	66	
13	ae	63	65,0	75	ae	63	66,0
	pd	67			pd	69	
32	ad	62	66,0	88	ad	61	64,5
	pe	70			pe	68	
41	ae	59	64,0	93	ae	57	60,0
	pd	69			pd	63	
46	ad	67	66,5	113	ad	63	65,0
	pe	66			pe	67	
56	ae	62	64,0	116	ae	58	60,5
	pd	66			pd	63	

$$DI \pm Sm = 64 \pm 0,61$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ PI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DIi = Índice individual = média de duas Σ PI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A X

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,015 UI/ml. Sub-grupo A_8F_2 , do grupo A_8F_n

Nº do animal	região	Σ PI	DIi	Nº do animal	região	Σ PI	DIi
03	ad	75	79,0	70	ad	72	74,0
	pe	83			pe	76	
18	ae	68	72,0	80	ae	71	72,0
	pd	76			pd	73	
25	ad	71	74,0	84	ad	73	77,0
	pe	77			pe	81	
39	ae	72	75,0	98	ae	72	73,0
	pd	78			pd	74	
44	ad	75	78,0	108	ad	72	76,0
	pe	81			pe	80	
54	ae	76	79,0	111	ae	69	72,0
	pd	82			pd	75	

$$DI \pm Sm = 75 \pm 0,77$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ PI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DIi = Índice individual = média de duas Σ PI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A XI

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,03 UI/ml. Sub-grupo A₈F, do Grupo A₈F_n.

Nº do animal	região	ΣPI	DIi	Nº do animal	região	ΣPI	DIi
12	ae	80	83,0	64	ad	81	85,0
	pd	86			pe	89	
22	ad	84	87,0	73	ae	81	83,5
	pe	90			pd	86	
30	ae	87	89,0	91	ad	82	86,5
	pd	91			pe	91	
33	ad	82	85,0	106	ae	81	81,0
	pe	88			pd	84	
49	ae	86	89,0	109	ad	84	87,0
	pd	92			pe	90	
51	ad	88	90,0	114	ae	86	87,0
	pe	92			pd	88	

$$DI \pm Sm = 86 \pm 0,77$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em um região de testes.

DIi = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A XII

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,0075 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:800 000 e com felipressina a 0,0075 UI/ml), por comparação com a DHS* de Tuckey, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₈	F ₄	A ₈ F ₄
Índice DI:	56	48	55	64
P	--	-8 (S)	-1 (NS)	8 (S)
A ₈	--	--	7 (S)	16 (S)
F ₄	--	--	--	9 (S)
DHS = 3,2				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

(S) = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

(NS) = Diferença não significativa, por ser menor que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₈ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000

F₄ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,0075 UI/ml

A₈F₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml

** = Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

T A B E L A XIII

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,015 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:800 000 e com felipressina a 0,015 UI/ml, por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₈	F ₂	A ₈ F ₂
Índice DI:	56	48	64	75
P	--	-8 (S)	8 (S)	19 (S)
A ₈	--	--	16 (S)	27 (S)
F ₂	--	--	--	11 (S)
DHS = 2,77				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₈ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000

F₂ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,015 UI/ml

A₈F₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,015 UI/ml

** = Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

TABELA XIV

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,03 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:800 0000 e com felipressina a 0,03 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₈	F	A ₈ F
Índice DI:	56	48	74	86
P	--	-8 (S)	18 (S)	30 (S)
A ₈	--	---	26 (S)	38 (S)
F	--	---	---	12 (S)
DHS = 3,01				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₈ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000

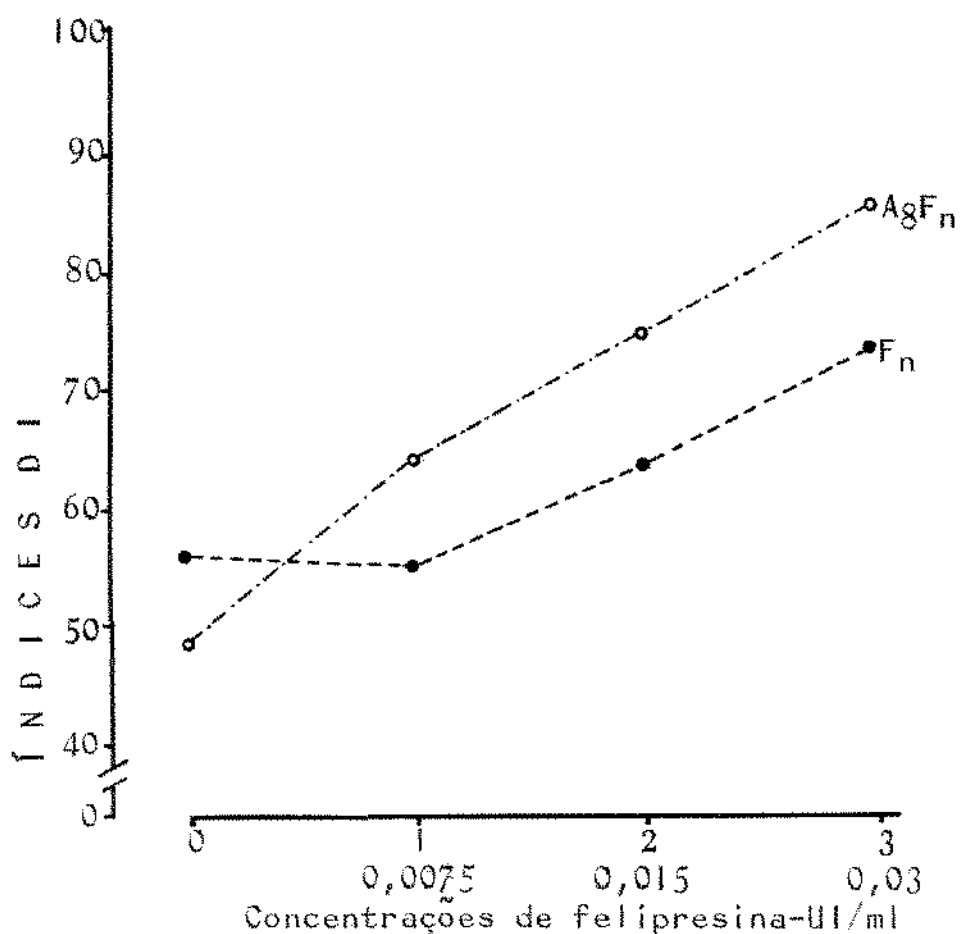
F = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,03 UI/ml

A₈F = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 e felipressina a 0,03 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

GRÁFICO 2

Influência da adição de concentrações graduais de felipressina à solução de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000 sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* - média de 24 experimentos). Volume-dose: 0,15 ml. (Grupo A_8F_n)



- F_n = Prilocaína com felipressina
 ○----- A_8F_n = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:800 000

*Índice DI= duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio= média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

2.2 - RESULTADOS DO GRUPO A_4F_n
(Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e
felipressina a 0,0075, 0,015 e 0,03 UI/ml)

As tabelas XV a XVII mostram como foram obtidos os índices DI deste grupo e as medidas de dispersão.

Como ocorreu com a concentração de 1:800 000 de adrenalina, também a concentração de 1:400 000 foi influenciada pela felipressina mas de modo mais acentuado. A significância estatística das diferenças entre médias é demonstrada nas tabelas XVIII a XX.

Quando a concentração de 0,0075 UI/ml de felipressina, que se mostrou ineficaz no grupo controle, foi adicionada à solução de prilocaína com adrenalina a 1:400 000, a redução do índice DI em 13 minutos, causada por este controle, foi revertida a um aumento significativo, superando o índice ao obtido com a felipressina a 0,03 UI/ml isoladamente, o mais alto do grupo controle, acima do alcançado pela adrenalina a 1:200 000. Quando as concentrações de 0,015 e 0,03 UI/ml de felipressina foram adicionadas, obteve-se índices que, plotados em gráfico de coordenadas cartesianas, completaram o delineamento de um trecho da curva dose-resposta situado também acima e paralelamente ao obtido com a mesma série de concentrações de felipressina quando não combinadas com adrenalina.

T A B E L A XV

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml. Sub-grupo A_4F_4 , do grupo A_4F_n

Nº do animal	região	Σ Pi	DII	Nº do animal	região	Σ Pi	DII
10	ae	68	72,0	65	ad	75	75,0
	pd	76			pe	75	
15	ad	72	74,0	77	ae	66	69,5
	pe	76			pd	73	
33	ae	68	72,5	93	ad	70	72,5
	pd	77			pe	75	
41	ad	67	68,5	99	ae	72	77,0
	pe	70			pd	82	
50	ae	73	76,0	103	ad	72	76,0
	pd	79			pe	80	
60	ad	70	72,0	113	ae	69	72,0
	pe	74			pd	75	

$$DI \pm Sm = 73 \pm 0,75$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ Pi = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas Σ Pi no mesmo animal
ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A XVI

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,015 UI/ml. Sub-grupo A_4F_2 , do Grupo A_4F_n

Nº do animal	região	Σ Pi	DIi	Nº do animal	região	Σ Pi	DIi
02	ad	87	88,0	69	ad	85	87,5
	pe	89			pe	90	
14	ae	83	85,0	75	ae	79	82,0
	pd	87			pd	85	
26	ad	86	89,0	83	ad	79	83,0
	pe	92			pe	87	
37	ae	81	85,5	109	ae	82	85,0
	pd	90			pd	88	
42	ad	78	84,0	111	ad	84	90,0
	pe	90			pe	96	
53	ae	75	80,0	117	ae	78	81,0
	pd	85			pd	84	

$$DI \pm SM = 85 \pm 0,92$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ Pi = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DIi = Índice individual = média de duas Σ Pi no mesmo animal

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A XVII

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,03 UI/ml. Sub-grupo A₄F, do Grupo A₄F_n

Nº do animal	região	ΣPI	DIi	Nº do animal	região	ΣPI	DIi
08	ae	98	100,0	72	ae	88	91,0
	pe	102			pd	94	
21	ad	96	98,0	87	ad	92	94,0
	pe	100			pe	96	
23	ae	90	95,0	89	ae	91	95,0
	pd	100			pd	99	
36	ad	94	99,0	96	ad	94	99,0
	pe	104			pe	104	
51	ae	88	94,0	102	ae	93	96,0
	pd	100			pd	99	
54	ad	93	97,0	118	ad	96	96,0
	pe	101			pe	96	

$$DI \pm Sm = 96 \pm 0,75$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes

DIi = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

SM = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A XVIII

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,0075 UI/ml sobre a intensidade e duração da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:400 000 e com felipressina a 0,0075 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₄	F ₄	A ₄ F ₄
Índice DI:	56	43	55	73
P	--	-13 (S)	-1 (NS)	17(S)
A ₄	--	--	12 (NS)	30(S)
F ₄	--	--	--	18(S)
DHS = 4,87				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

NS = Diferença não significativa, por ser menor que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000

F₄ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,0075 UI/ml

A₄F₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

T A B E L A XIX

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,015 UI/ml sobre a intensidade e duração da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 - significância das diferenças entre média (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:400 000 e com felipressina a 0,015 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₄	F ₂	A ₄ F ₂
Índice DI:	56	43	64	85
P	--	-13 (S)	8 (S)	29 (S)
A ₄	--	--	21 (S)	42 (S)
F ₂	--	--	--	21 (S)
DHS = 3,18				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000

F₂ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,0015 UI/ml

A₄F₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,0015 UI/ml

** = Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

T A B E L A XX

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,03 UI/ml sobre a intensidade e duração da anestesia subcutânea em dorso do cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:400 000 e com felipressina a 0,03 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₄	F	A ₄ F
Índice DI	56	43	74	96
P	--	-13 (S)	18 (S)	40 (S)
A ₄	--	--	31 (S)	53 (S)
F	--	--	--	22 (S)
DHS = 2,83				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000

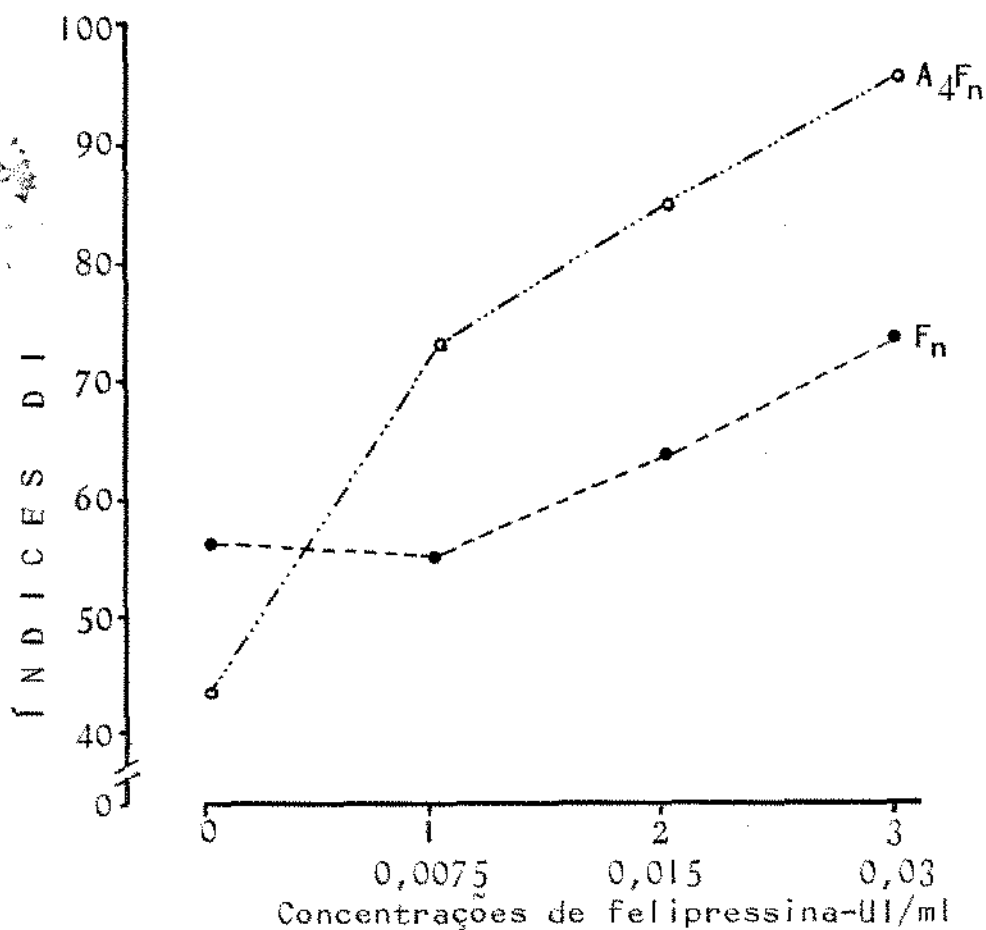
F = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,03 UI/ml

A₄F = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 e felipressina a 0,03 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

GRÁFICO 3

Influência da adição de concentrações graduais de felipressina à solução de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000 sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 24 experimentos). Volume-dose 0,15 ml. (Grupo A_4F_n).



- F_n = Prilocaína com felipressina
 ○-----A₄F_n = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:400 000

* Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

2.3 - RESULTADOS DO GRUPO A_2F_n
(Prilocaina a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,0075, 0,015 e 0,03 UI/ml)

A obtenção dos índices DI com as respectivas dispersões é mostrada nas tabelas XXI a XXIII.

As doses graduais de felipressina adicionadas à prilocaina com adrenalina a 1:200 000 provocaram uma potencialização consideravelmente mais acentuada que as observadas com as concentrações menores de adrenalina (1:800 000 e 1:400 000) combinadas com a felipressina, especialmente com as duas mais altas (0,015 e 0,03 UI/ml). A relação dose-resposta deixou de ser linearmente correlacionada, como nos dois grupos anteriores, para entrar em franca ascensão. Com a concentração de 0,03 UI/ml o aumento praticamente triplicou o valor do DI relativo aos seus controles, adrenalina e felipressina nessas mesmas concentrações (Gráfico 4).

As diferenças entre os índices DI, não só em relação aos controles, como também entre si, foram todos significantes (Tabelas XIV a XVI).

T A B E L A XXI

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml. Sub-grupo A_2F_4 , do grupo A_2F_n

Nº do animal	região	Σ EPI	DII	Nº do animal	região	Σ EPI	DII
05	ae	94	97,5	68	ae	85	89,0
	pd	101			pd	93	
14	ad	99	92,0	72	ad	90	92,0
	pe	96			pe	94	
24	ae	90	95,0	79	ae	90	94,5
	pd	100			pd	99	
34	ad	88	91,0	90	ad	90	91,0
	pe	94			pe	92	
35	ae	91	94,5	97	ae	86	87,0
	pd	98			pd	88	
49	ad	84	88,5	100	ad	90	92,5
	pe	93			pe	95	

$$DI \pm Sm = 92 \pm 0,87$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

Σ EPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas Σ EPI no mesmo animal

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A XXII

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,015 UI/ml. Sub-grupo A₂F₂, do Grupo A₂F₄

Nº do animal	região	ΣPI	DII	Nº do animal	região	ΣPI	DII
08	ad	111	116,5	61	ad	105	110,0
	pe	122			pe	115	
19	ae	101	108,0	74	ae	112	115,0
	pd	115			pd	118	
23	ad	112	116,0	82	ad	103	107,0
	pe	120			pe	111	
29	ae	110	118,0	92	ae	104	112,0
	pd	126			pd	120	
39	ad	109	113,0	95	ad	109	114,0
	pe	117			pe	119	
45	ae	112	117,5	101	ae	104	110,0
	pd	123			pd	116	

$$DI \pm Sm = 113 \pm 1,07$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DII = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal.

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DII.

T A B E L A XXIII

Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 24 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso do cobaio, de 0,15 ml de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,03 UI/ml. Sub-grupo A₂^F do Grupo A₂^{F_n}

Nº do animal	região	ΣPI	DIi	Nº do animal	região	ΣPI	DIi
07	ae	188	194,0	61	ae	187	194,5
	pd	200			pd	202	
20	ad	196	199,0	74	ad	188	196,0
	pe	202			pe	205	
27	ae	198	206,0	81	ae	196	200,0
	pd	214			pd	204	
34	ad	185	191,5	86	ad	186	190,5
	pe	198			pe	195	
53	ae	190	195,0	94	ae	192	196,0
	pd	200			pd	200	
59	ad	181	187,5	97	ad	184	189,0
	pe	194			pe	194	

$$DI \pm Sm = 195 \pm 1,48$$

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes.

DIi = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo animal

ae/pd e ad/pe = regiões anterior esquerda/posterior direita e anterior direita/posterior esquerda.

Sm = Erro padrão da média, calculado em relação aos DIi.

T A B E L A XXIV

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,0075 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 - significância das diferenças entre médias (índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:200 000 e com felipressina a 0,0075 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₂	F ₄	A ₂ F ₄
Índice DI:	56	68	55	92
P	--	12 (S)	-1 (NS)	36 (S)
A ₂	--	--	-13 (S)	24 (S)
F ₄	--	--	--	37 (S)
DHS = 2,93				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

NS = Diferença não significativa, por ser menor que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000

F₄ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,0075 UI/ml

A₂F₄ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,0075 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

T A B E L A XXV

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,015 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:200 000 e com felipressina a 0,015 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₂	F ₂	A ₂ F ₂
Índice DI:	56	68	64	113
P	--	12 (S)	8 (S)	57 (S)
A ₂	--	--	-4 (S)	45 (S)
F ₂	--	--	--	49 (S)
DHS = 3,21				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000

F₄ = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,0015 UI/ml

A₂F₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,015 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

T A B E L A XXVI

Avaliação estatística da influência da felipressina a 0,03 UI/ml sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 - significância das diferenças entre médias (Índices DI)** em relação aos controles (prilocaína sem vasoconstritor, prilocaína com adrenalina a 1:200 000 e com felipressina a 0,03 UI/ml), por comparação com a DHS* de TUCKEY, a nível de probabilidade de 1%.

Sub-grupos:	C o n t r o l e s			Experimental
	P	A ₂	F	A ₂ F
Índice DI:	56	68	74	195
P	--	12 (S)	18 (S)	139 (S)
A ₂	--	--	6 (S)	127 (S)
F	--	--	--	121 (S)
DHS = 2,82				

*DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

P = Prilocaína a 3% sem vasoconstritor

A₂ = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000

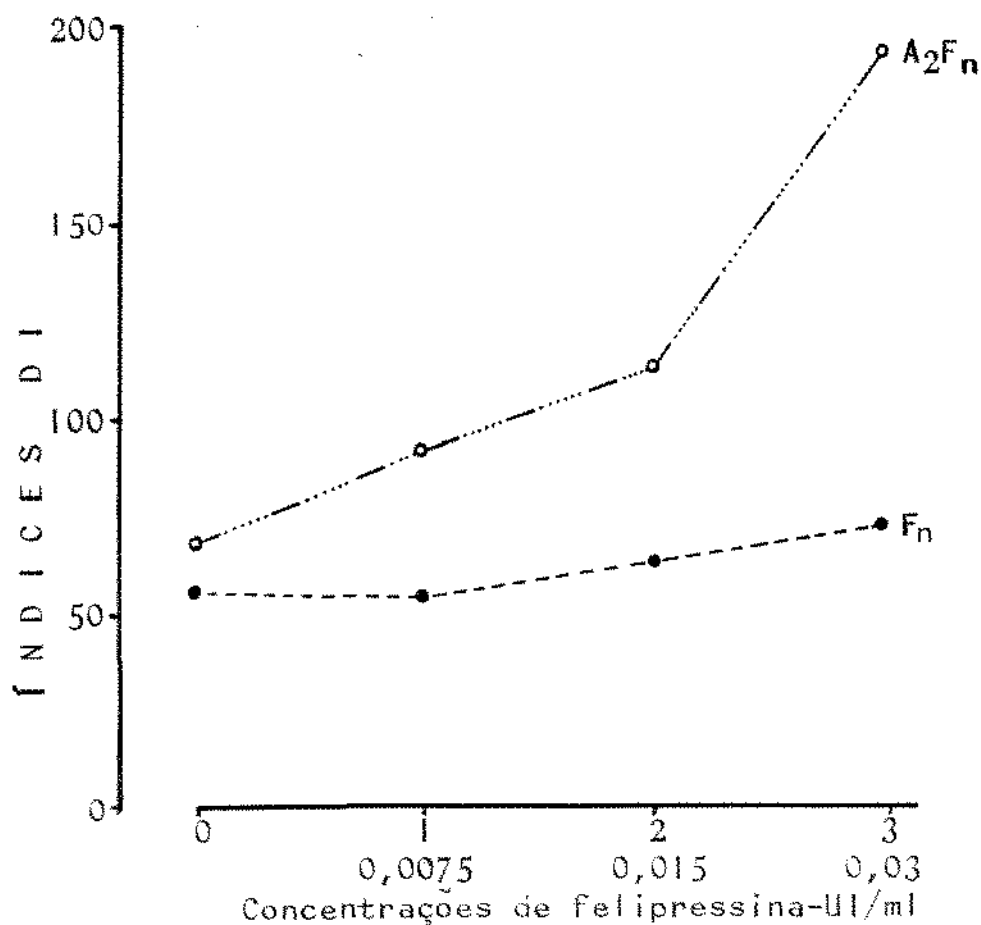
F = Prilocaína a 3% com felipressina a 0,03 UI/ml

A₂F = Prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 e felipressina a 0,03 UI/ml

** Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

GRÁFICO 4

Influência da adição de concentrações graduais de felipressina à solução de prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000 sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* - média de 24 experimentos. Volume-dose: 0,15 ml (Grupo A_2F_n))



- F_n = Prilocaína com felipressina
 ○----- A_2F_n = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:200 000

* Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de estímulos sem resposta (6 estímulos a cada 6 minutos) até a completa recuperação.

3. INTEGRAÇÃO DOS RESULTADOS

Em nenhuma das soluções anestésicas com adrenalina e felipressina combinadas em diversas concentrações, a duração e intensidade da anestesia deixou de ser maior do que os respectivos controles, de modo signifi-
cante.

Os aumentos de efeito ocorreram sempre nos mesmos sentidos dos aumentos de concentração, tanto de adrenalina como de felipressina, como pode ser observado na tabela XXVII.

A análise de variância global (tabela XXVIII), mostrou diferença geral significativa entre a duração e intensidade média da anestesia causada pela variação das concentrações de adrenalina e felipressina, combinadas ou não, na mesma solução; a grande diferença entre os valores de "F" crítico e calculado mostra a magnitude geral des-
as alterações.

Na análise de variância a dois crité-
rios (tabela XXVIII), quando foram avaliadas as diferenças entre médias, causadas pela variação das concentrações de adrenalina (diferenças entre linhas) e de felipressina (di-
ferenças entre colunas), observou-se que, em geral, aos aumentos dessas concentrações, corresponderam aumentos signi-
ficantes da duração e intensidade da anestesia. A diferen-

ça entre os valores de "F" crítico e calculado mostra a magnitude dessas alterações; a maior diferença entre esses valores de "F" na avaliação "entre colunas" do que "entre linhas", mostra que foi maior a magnitude em resposta ao aumento da concentração de felipressina do que de adrenalina.

Na avaliação estatística "inter-grupos" das diferenças entre os índices DI relativos às soluções com os dois vasoconstritores combinados, pelo Teste de Tuckey, foram sempre significantes as diferenças entre esses índices, tanto com as concentrações de adrenalina como com as de felipressina como variável, como mostram, respectivamente as tabelas XXX a XXXII e XXXIII a XXXV.

A representação gráfica geral dos resultados é mostrada nos gráficos 5 e 6, quando se considerou como variáveis respectivamente, as concentrações de felipressina e de adrenalina.

T A B E L A XXVII

Influência da adição de felipressina e adrenalina associadas, em concentrações graduais, à solução de prilocaína a 3%, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI-média de 24 experimentos). Volume-dose: 0,15 ml

Concentrações de adrenalina	ÍNDICES DI**			
	Concentrações de felipressina (UI/ml)			
	0	0,0075	0,015	0,03
0	56	55	64	74
1:800 000	48	64*	75*	86*
1:400 000	43	73*	85*	96*
1:200 000	68	92*	113*	195*

* DI resultante da combinação entre concentrações de felipressina (acima) e adrenalina (ao lado).

** Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 pontos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

T A B E L A XXVIII

Análise da variância global - significância estatística das diferenças na duração e intensidade da anestesia subcutânea no dorso do cobaio, causadas pela adrenalina e felipressina isoladamente ou combinadas, na solução de prilocaína a 3%. Dados constantes das tabelas I a VII, IX a XI, XV a XVII e XXI a XXIII, cujas médias (índices DI) estão agrupadas na tabela XVII. (16 amostras de 12 elementos)

F.V.	S.Q.	G.L.	Q.M.	F (1%) crítico: 5,29
Entre amostras	229 388	15	15 292,50	
Residual	1 633	176	9,45	1.618,0 (S)
Total	231 021	191	1 209,50	

- (S) = Significante
 F.V. = Fonte de variação
 S.Q. = Soma de quadrados
 G.L. = Graus de liberdade
 Q.M. = Quadrado médio

T A B E L A XXIX

Análise de variância a dois critérios - significância estatística das diferenças entre médias, causadas pela variação das concentrações de adrenalina (diferenças entre linhas) e de felipressina (diferenças entre colunas) sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea no dorso do cobaio, pela prilocaína a 3%. Dados constantes das tabelas I a VII, IX a XI, XV a XVII, e XXI a XXIII, cujas médias estão agrupadas na tabela XXVII (16 amostras de 12 elementos),

F.V.	S.Q.	G.L.	Q.M.	F (1%)	
				Crit.	Calc.
Entre linhas	35 496,63	3	11 832,23	28,71	209,27*
Entre colunas	36 005,52	3	12 001,88	28,71	212,27*
Resíduo	508,9	9	56,54		

* = Significante

F.V. = Fonte de variação

S.Q. = Soma de quadrados

G.L. = Graus de liberdade

Q.M. = Quadrado médio

T A B E L A X X X

Avaliação estatística da influência da concentração de felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:800 000. Significância da diferença entre médias (Índices DI = média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY, a nível de 1%.

Sub-grupos:	A_8F_4	A_8F_2	A_8F
Índices DI:	64	75	86
A_8F_4	--	11(S)	22(S)
A_8F_2	--	--	11(S)
DHS = 2,82			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A_8F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

A_8F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,015 UI/ml

A_8F = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

T A B E L A XXXI

Avaliação estatística da influência da concentração de felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:400 000. Significância da diferença entre médias (Índices DI - média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY, a nível de 1%.

Sub-grupos:	A_4F_4	A_4F_2	A_4F
Índices DI:	73	85	96
A_4F_4	--	12 (S)	23 (S)
A_4F_2	--	--	11 (S)
DHS = 3,15			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A_4F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

A_4F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,015 UI/ml

A_4F = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

T A B E L A XXXII

Avaliação estatística da influência da concentração de felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com adrenalina a 1:200 000. Significância da diferença entre médias (Índices DI - média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY, a nível de 1%.

Sub-grupos:	A_2F_4	A_2F_2	A_2F
Índices DI:	92	113	195
A_2F_4	---	21 (S)	103 (S)
A_2F_2	---	---	82 (S)
DHS = 4,55			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A_2F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

A_2F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,015 UI/ml

A_2F = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

T A B E L A XXXIII

Avaliação estatística da influência da concentração de adrenalina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com felipressina a 0,0075 UI/ml. Significância da diferença entre médias (Índices DI = média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY, a nível de 1%.

Sub-grupos:	A_8F_4	A_4F_4	A_2F_4
Índices DI:	64	73	92
A_8F_4	---	9 (S)	28 (S)
A_8F_2	---	---	19 (S)
DHS = 2,93			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S = Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A_8F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

A_4F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

A_2F_4 = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

T A B E L A XXXIV

Avaliação estatística da influência da concentração de adrenalina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com felipressina a 0,015 UI/ml. Significância da diferença entre médias (Índices DI = média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY, a nível de 1%.

Sub-grupos:	A_8F_2	A_4F_2	A_2F_2
Índices DI:	75	85	113
A_8F_2	--	10 (S)	38 (S)
A_4F_2	--	--	28 (S)
DHS = 3,61			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S * Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A_8F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,015 UI/ml

A_4F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,015 UI/ml

A_2F_2 = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,015 UI/ml.

T A B E L A XXXV

Avaliação estatística da influência da concentração de adrenalina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio, causada pela prilocaína a 3% com felipressina a 0,03 UI/ml. Significância da diferença entre médias (Índices DI - média de 24 experimentos) por comparação com a DHS de TUCKEY) a nível de 1%.

Sub-grupos:	A ₈ F	A ₄ F	A ₂ F
Índices DI:	86	96	195
A ₈ F	--	10 (S)	109 (S)
A ₄ F	--	--	99 (S)
DHS = 4,12			

DHS = "Diferença Honestamente Significante"

S * Diferença significativa, por ser maior que a DHS

A₈F = Prilocaína com adrenalina a 1:800 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

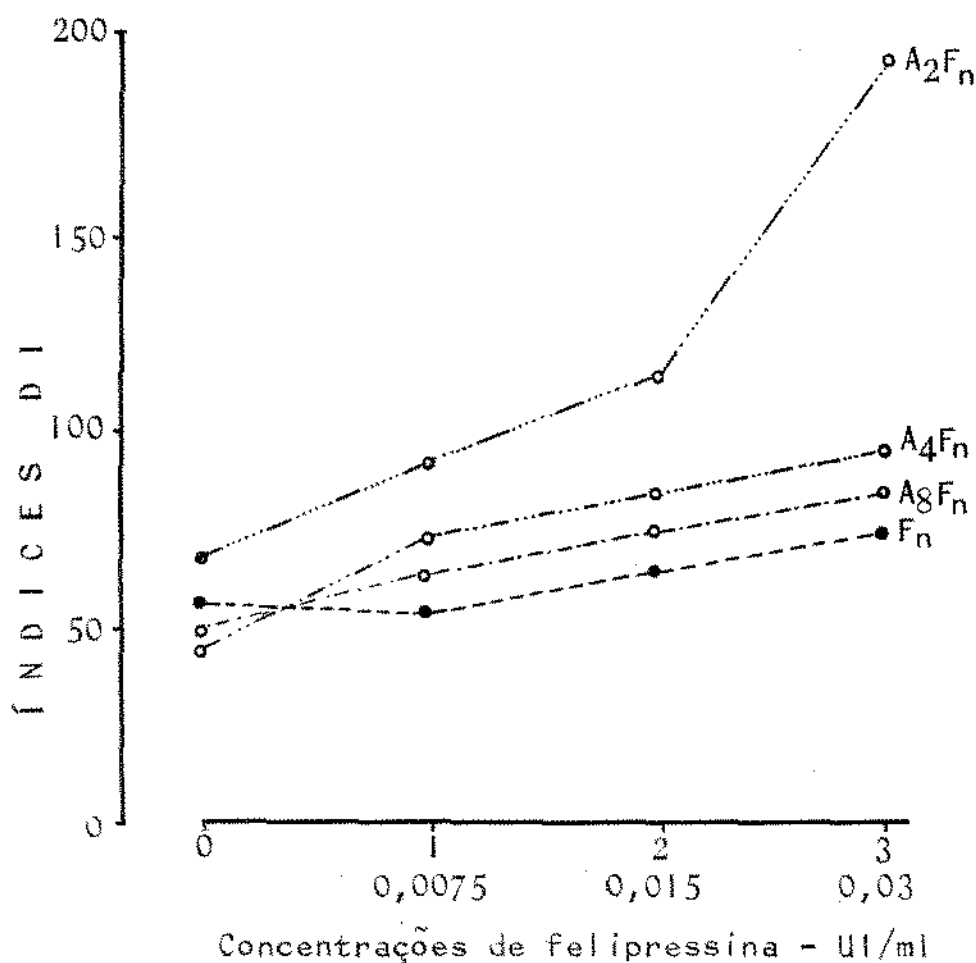
A₄F = Prilocaína com adrenalina a 1:400 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

A₂F = Prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,03 UI/ml

G R A F I C O 5

Influência da adição de felipressina e adrenalina associadas, em concentrações graduais, à solução de prilocaína a 3%, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* - média de 24 experimentos).

Volume-dose: 0,15ml



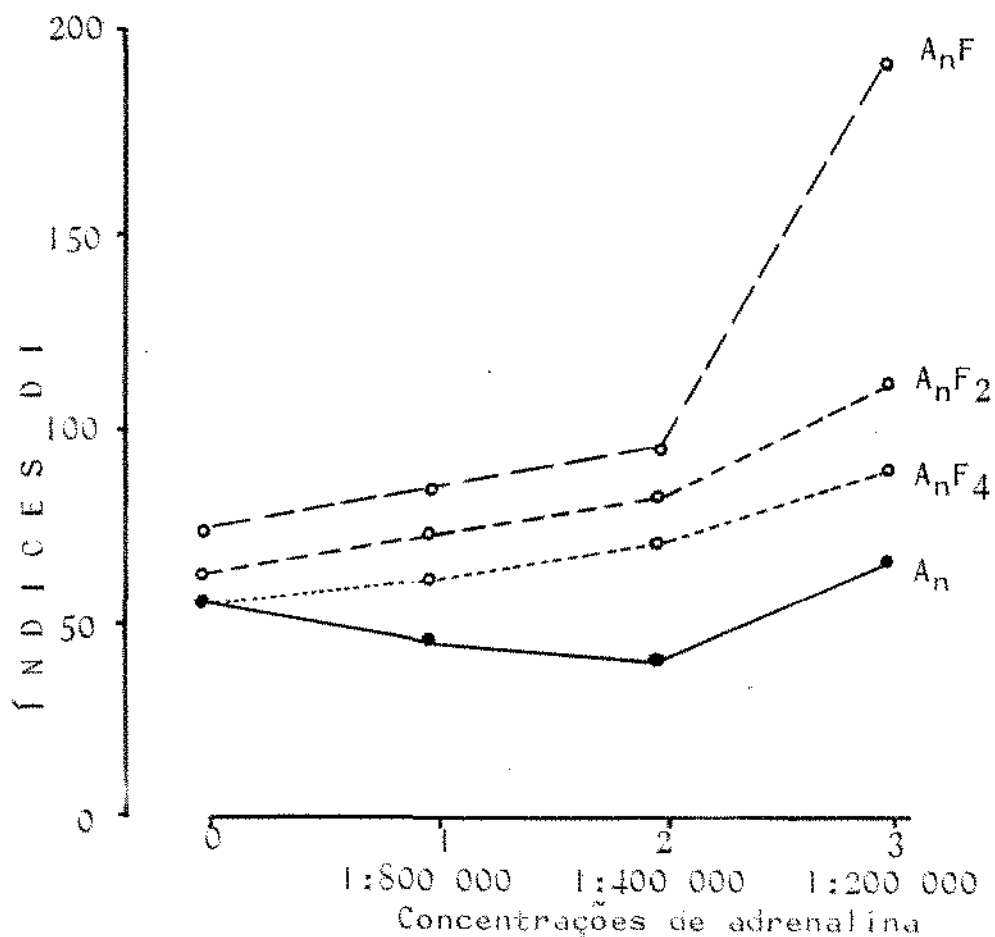
- Fn = Prilocaína com felipressina
- A8Fn = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:800 000
- A4Fn = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:400 000
- A2Fn = Prilocaína com felipressina + adrenalina a 1:200 000

* Índice DI = duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

GRÁFICO 6

Influência da adição de adrenalina e felipressina associadas, em concentrações graduais, à solução de prilocaína a 3%, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 24 experimentos).

Volume-dose: 0,15 ml



- An = Prilocaína com adrenalina
- AnF4 = Prilocaína com adrenalina + felipressina a 0,0075 UI/ml
- AnF2 = Prilocaína com adrenalina + felipressina a 0,015 UI/ml
- AnF = Prilocaína com adrenalina + felipressina a 0,03 UI/ml

* Índice DI = Duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação, em uma área-padrão do dorso do cobaio = média do número de pontos insensíveis (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação.

I V. D I S C U S S Ã O

Os resultados mostraram que a associação entre adrenalina e felipressina desempenhou um papel preponderante na duração e intensidade da anestesia local pela prilocaína a 3%.

Ao exame das tabelas e gráficos, já se percebe a evidência de uma consistente potencialização do efeito anestésico, resultante dessa associação de vasoconstritores, em todas as combinações de concentrações utilizadas, de um e de outro. Entretanto, a necessidade técnica de se dar uma versão matemática ao fenômeno farmacológico, através da análise estatística, acabou por valorizar a quantificação dessa interação sinérgica, de considerável interesse científico e, provavelmente, terapêutico, pois os resultados parecem promissores quando comparados com aqueles alcançados com misturas convencionais de anestésicos e vasoconstritores.

A regularidade e a pequena variabilidade das respostas do cobaio às 16 soluções anestésicas estudadas neste trabalho, se refletiram no baixo erro padrão observado. Essa pequena variabilidade pode ser atribuída, provavelmente, mais à própria variação biológica do que ao erro experimental. Houve significância estatística das diferenças

entre médias bem próximas às obtidas com algumas das soluções anestésicas estudadas. A significância estatística é especialmente relevante quando se trata de pesquisa com drogas novas ou já conhecidas, mas em novas associações, como no estudo que se faz neste trabalho; pequenas diferenças são aceitas, então, como reais e originadas pelos fenômenos farmacológicos envolvidos e não como mera casualidade. Pode-se, com esse subsídio, determinar com maior aproximação a relação dose-efeito correspondente, na qual será baseada a fixação das concentrações e dosagens mais adequadas para utilização terapêutica. Evita-se, assim, as super-concentrações e sobredosagens do vasoconstritor, que vêm sendo desnecessariamente utilizadas, aumentando o risco de toxicidade e outros inconvenientes, como advertiram KEESLING (1963), NEDER et al. (1976) e BENNETT (1977). Esses conhecimentos, associados aos de tal que se aplica também aos agentes anestésicos como mostraram BEUTNER (1948), LUDUENA (1960) e ALTURA & ALTURA (1974), fazem admitir-se que, com as soluções anestésicas convencionais, estão esgotados, até o momento, os recursos para se obter um prolongamento extra da anestesia. Algumas limitadas opções oferecidas por técnicas de administração com essa finalidade, como por exemplo a aplicação de injeções repetidas no mesmo local, referida, entre outros, por SINHA (1936) e LUDUENA (1969), além de inconvenientes, não se aplicam a muitos casos e têm resultados pouco satisfatórios.

O problema que sempre existiu na medicação anestésica local, de se encontrar soluções anestésicas capazes de controlar a duração de anestesia útil clinicamente, segundo as múltiplas necessidades terapêuticas, pode estar encontrando neste trabalho uma perspectiva favorável de solução.

A certeza da existência de uma forte potencialização emergiu logo aos primeiros experimentos, quando se constatou diferenças maiores do que as esperadas na duração da anestesia entre as duas soluções aplicadas no mesmo animal, em comparação com os conhecidos efeitos causados pelas concentrações utilizadas isoladamente, de adrenalina e felipressina. Considerando-se a igualdade de condições quanto à administração dessas soluções, tais diferenças só poderiam ser decorrentes de seus efeitos farmacológicos. Exemplo típico foi observado com o animal 07: recuperada toda a sensibilidade nas regiões anterior esquerda e posterior direita, nas quais foi aplicada uma das soluções, nas regiões opostas, anterior direita e posterior esquerda, em resposta a outra solução, ainda persistiu a insensibilidade por mais de 150 minutos. Após a duração dos resultados, soube-se serem essas as soluções responsáveis pelos extremos de efetividade das misturas de vasoconstritores utilizadas, ou sejam, prilocaína com adrenalina a 1:400 000 e prilocaína com adrenalina a 1:200 000 + felipressina a 0,03 UI/ml.

No grupo controle, quando a adrenalina e a felipressina foram utilizadas separadamente na solução de prilocaína, a relação dose-resposta, embora aparentemente estranha em alguns pontos, reproduziu o que a literatura vem relatando. Com a felipressina a efetividade da concentração de 0,0075 UI/ml e a maior potência da concentração de 0,03 UI/ml observadas já foram relatadas por AKERMAN (1966), GOLDMAN et al. (1969), BASTOS (1980) e outros; a resposta à concentração intermediária de 0,015 UI/ml também foi a esperada, completando a curva dose-efeito linear, referida por COWAN (1966), BERLING (1966), COWAN (1969) e BASTOS (1980). Com a adrenalina, a relação dose-resposta irregular e a maior efetividade da concentração de 1:200 000, citada por esses mesmos autores, se reproduziu. Chamou particularmente a atenção, a inversão linear e negativamente relacionada à concentração, com a adrenalina a 1:800 000 e 1:400 000, encurtando a duração da anestesia em cerca de 15 e 25%, respectivamente, embora a mesma inversão, com valores quase idênticos já tenha sido demonstrada por BASTOS (1980), utilizando o mesmo modelo experimental.

Sabe-se que a duração e intensidade da anestesia está condicionada, entre outros fatores, principalmente ao tempo em que a concentração efetiva do anestésico fica retida junto ao tecido nervoso no local da aplicação e que essa retenção está diretamente relacionada aos

efeitos vasomotores causados pela mistura anestésico-vasoconstritor. Poder-se-ia explicar essa redução na duração, em comparação com a solução sem vasoconstritor, obtida nesses experimentos, com base na teoria dos receptores adrenérgicos proposta por AHLQUIST (1948), amplamente divulgada e bem aceita em seus princípios básicos.

Segundo essa teoria, doses subconstritoras de adrenalina atuariam preferencialmente em receptores β , causando o relaxamento das paredes vasculares supridas por fibras nervosas simpáticas, levando à vasodilatação e, conseqüentemente, ao aumento da velocidade de absorção. Parece não haver, com os conhecimentos de que se dispõe, outra explicação aceitável para a inversão do efeito da prilocaína. Caso seja esse o mecanismo, fica descartada a possibilidade sugerida por KING (1948), HAZARD (1961) e NASH (1961), de que o bloqueio β -adrenérgico, possivelmente causado pelos anestésicos locais, seja o responsável pelo efeito mais acentuado da adrenalina quando em presença do anestésico, pois, se este bloqueio ocorresse, as concentrações de adrenalina que estão sendo discutidas só poderiam atuar em α -receptores por estes estarem livres e o efeito, então, seria a vasoconstrição, o oposto, portanto, ao observado. Embora o efeito β -adrenérgico de doses sub-constritoras de adrenalina possa ser facilmente observado em experimentos para isto delineados, não se pode tirar o

caráter especulativo a essa explicação, pela evidente impropriedade do método aqui utilizado para quantificar alterações microcirculatórias periféricas.

Apesar da pequena duração, o bloqueio nervoso foi sempre completo, com os 6 pontos de teste insensíveis às primeiras séries de estímulos, e isso leva a ponderar que poderiam pertencer estas ao tipo de solução anestésica preconizada por KEESLING (1963) para a obtenção de anestesia intensa e ultra-curta, aplicável, quando não houverem outros inconvenientes, a pequenas intervenções odontológicas.

Embora o objetivo principal deste trabalho seja estudar a associação da adrenalina com a fe-
lipressina em seus efeitos sobre a duração e intensidade da anestesia pela prilocaína, a discussão detalhada do grupo controle tem sentido, não só pela lógica da comparação de efeitos estudados com efeitos conhecidos, como pelo aval prestado por estes últimos à metodologia, em fase de implantação e, por analogia, aos resultados obtidos com os grupos experimentais. Esses resultados, por serem inéditos, não podem, evidentemente, ser comparados com similares, em obediência a preceitos da rotina experimental.

No grupo experimental, a grande diferença entre os valores de F , crítico e calculado, observada

na análise de variância global mostra que as misturas de concentrações graduais de adrenalina e felipressina causaram profundas alterações na duração e intensidade da anestesia pela prilocaína. Este não é o perfil normal de reatividade a esses vasoconstritores quando utilizados separadamente na solução de prilocaína, como o que se observou neste experimento, no grupo controle.

Juntamente com a análise de variância global, a significância das diferenças entre médias múltiplas, pelo método de TUCKEY, não são entre qualquer sub-grupo experimental em relação aos seus tres controles, como a esses grupos entre si, mostra que as respostas às misturas de adrenalina e felipressina são dose-dependentes em relação às concentrações de ambas. Esse achado contraria o conceito emitido por GERKE et al. (1977), de que, na escala de concentrações graduais de felipressina, uma vez atingido o limiar de potencialização, aumentos de concentração não causam maiores respostas.

Provavelmente, a discordância acima referida deveu-se mais às diferenças entre os modelos experimentais utilizados. Esses autores utilizaram como material biológico a artéria central isolada da orelha do coelho; WATERSON (1975b) encontrou forte potencialização entre a adrenalina e a Ornipressina^R na orelha isolada, mas não na artéria isolada do coelho, na qual, em muitos casos,

o efeito foi até inverso. Se o efeito sinérgico entre a adrenalina e a felipressina for mediado na microcirculação venosa, como sugeriram WATERSON (1975b) e FROST et al. (1976) não se poderia esperar que no presente trabalho os resultados confirmassem os de GERKE et al. (1977), pois, neste, apenas a artéria central isolada da orelha do coelho foi contactada com os vasoconstritores.

Supondo ser limiar a concentração de 0,0075 UI/ml de felipressina, que foi a maior diluição utilizada, se a afirmativa desse autor se aplicasse aos experimentos relatados neste trabalho, não se poderiam obter maiores respostas com as concentrações de 0,015 e 0,03 UI/ml e isto não foi o que ocorreu; essas concentrações duplas e quádruplas aumentaram sensivelmente a magnitude da potencialização, especialmente a maior delas. A observação de que esses aumentos foram maiores com as concentrações mais altas de adrenalina permite afirmar que a dose-dependência se manifesta, também em relação a esse vasoconstritor, concordando com BARTELSTONE & NASMYTH (1965) em relação à vasopressina, WATERSON (1975)* à Ornipressina^R e FROST et al. (1976) à felipressina.

* Quando as pesquisas do presente trabalho foram realizadas, em meados de 1979, apenas o trabalho de WATERSON (1975), demonstrando a potencialização da adrenalina pela Ornipressina^R havia sido indexado (Index of Dental Literature e Index Medicus).

Embora ao exame das tabelas e gráficos essa dualidade de efeito potencializador possa ser claramente vista, a análise de variância a dois critérios não só a quantifica, como acrescenta outro prisma de comparação: quando foram confrontadas a influência de escalas graduais de concentrações de felipressina (colunas) e de adrenalina (linhas), as diferenças entre médias foram significantes, tanto entre linhas, como entre colunas. A grande diferença entre os valores de "F" calculados e tabelados mostra a magnitude da potencialização pela adrenalina e pela felipressina. O outro aspecto mostrado por essa análise de variância é que a felipressina contribuiu tanto quanto a adrenalina para a magnitude da potencialização, se não um pouco mais; o que autoriza esta afirmativa é a grande diferença entre os valores de "F" calculados e tabelados em relação à felipressina e à adrenalina, valores estes entre tanto muito próximos entre si.

Na comparação entre as curvas dose-efeito, quando a felipressina foi a variável (Gráfico 5) e quando a variável foi a adrenalina (Gráfico 6), pode-se ver que, neste caso, as curvas resultantes das associações entre os vasoconstritores seguem nitidamente o padrão da felipressina em oposição àquele.

Esse achado está em desacordo com o

que a literatura vem relatando quanto ao sinergismo entre as catecolaminas e a vasopressina e seus derivados, sobre estudos realizados em diferentes modelos experimentais, com animais inteiros ou órgãos isolados. BORNER (1915), CHENOWETH (1964) e BARTELSTONE & NASMYTH (1965), no cão; STAVRAKY & OLIVER (1952) e BARTELSTONE & NASMYTH (1965), no gato; ALMASI et al. (1980), na língua do rato; ALTURA et al. (1965), no mesoapêndice do rato; WATERSON (1975), na orelha isolada do coelho; BARTELSTONE (1960), ALTURA et al. (1965), De la LANDE & RAND (1965), GERKE et al. (1977 e 1978), na artéria central isolada da orelha do coelho; FROST et al. (1976), na artéria central isolada da cauda do rato, BARTELSTONE & NASMYTH (1965), na aorta isolada do rato; HERTTING & SUKO (1966) e BERNARD et al. (1968), no baço isolado do gato e KEPINOW (1912), na pupila isolada da rã, demonstraram o aumento do efeito da adrenalina e noradrenalina quando associadas à vasopressina e análogos. Esses autores se referiram ao fenômeno observado como "potencialização das catecolaminas pela vasopressina e análogos". Entretanto, com os parâmetros de efetividade estudados neste trabalho, demonstrou-se que, o que parece ocorrer é, se não o contrário, pelo menos aproximada igualdade de potência entre a adrenalina e a felipressina, quanto ao efeito sinérgico. A contribuição ligeiramente maior da felipressina para o aumento de efeitos e a comparação das curvas dose-efeito, citadas anteriormente,

oferecem subsídios para que esse sinergismo possa ser referido como "potencialização da felipressina pela adrenalina", e não o contrário, como se tem sugerido, residindo aí o ponto de discordância anteriormente citado. Até que melhor figura possa ser delineada, através de experimentos com essa mistura de vasoconstritores associados às soluções anestésicas de prilocaína e outros anestésicos locais, que levem a uma definição de outros parâmetros de efetividade e toxicidade, parece mais apropriada a referência ao fenômeno farmacológico observado neste trabalho, como "sinergismo entre adrenalina e felipressina".

A discussão dessas colocações conceituais não deve ser encarada como meramente acadêmica, mas, pelo contrário, como de potencialmente alto interesse prático por diversos motivos, além do aumento na duração e intensidade da anestesia.

À divergência entre os resultados obtidos pelos autores acima citados e os do presente trabalho não se pode dar a mesma explicação emitida em relação ao trabalho de GERKE et al. (1977), pois, muitos daqueles foram alcançados em material biológico também intacto. Cumpre lembrar que no presente trabalho a associação de drogas não foi a mesma, sendo acrescida por outras substâncias que alteram o efeito vasoconstritor, como as levadas pela solução

anestésica (GERKE et al., 1976b e 1977b e WATERSON, 1975a). Segundo NEIDLE et al. (1983), "enquanto o número de drogas aumenta em progressão aritmética, o número de interações possíveis o faz em progressão geométrica"; se esta afirmativa genérica se aplicar ao caso que ora se discute, não seria mesmo de se esperar resultados semelhantes aos citados anteriormente. Essas considerações, reforçadas: a) pela inversão do efeito anestésico causado pela prilocaína, em resposta à adrenalina a 1:800 000 e 1:400 000; b) pela forte reversão desses efeitos pela concentração ineficaz de 0,0075 UI/ml de felipressina; c) pela grande duração da anestesia causada pela combinação de adrenalina a 1:200 000 com felipressina a 0,03 UI/ml em relação a cada um desses vasoconstritores nessas concentrações, utilizados separadamente; d) pela variedade quantitativa dos resultados em geral, com todas as combinações; e) pelo que se pode concluir dos dados constantes da literatura, levam a questionar o conceito de que os vasoconstritores associados aos anestésicos locais seja de natureza simplesmente farmacocinética, emitido por BEVILÁCQUA (1964), DI PALMA (1971), CORBETT (1973), GOODMAN & GILMAN (1973), BAZERQUE (1978), ZANINI & OGA (1979), KOROLKOVAS & BURCKHALTER (1979) e NEIDLE et al. (1983). Possivelmente outras influências farmacológicas possam estar envolvidas, como já suspeitaram GOLDMAN et al. (1979).

As diferentes características de efetividade e toxicidade, que completam o quadro de efeitos da adrenalina e da felipressina, podem ser decisivas quanto às indicações e contra-indicações para as diversas situações clínicas. É evidente que, se esses quadros de efeitos, intensificados pela mistura desses vasoconstritores, acompanhassem o padrão de um deles, seria lógico esperar a manifestação dos efeitos próprios desse vasoconstritor.

Caso apenas a adrenalina fosse potencializada, segundo os conceitos já firmados, as vantagens da associação medicamentosa em debate poderiam ficar limitadas ao aumento da duração e da intensidade da anestesia e da hemostasia trans-cirúrgica, sugeridas, respectivamente, por WATERSON (1975), ALMASI et al. (1980) e GERKE et al. (1978). Esses efeitos são importantes, principalmente levando-se em consideração as evidências que indicam poderem ser obtidos em níveis acima dos usuais e com concentrações e doses menores de adrenalina que as convencionais. Só esta constatação seria bastante para justificar o prosseguimento das pesquisas com adrenalina e felipressina combinadas nas soluções anestésicas. Contudo, permite-se inferir, dada a viabilidade teoricamente possível, de que os efeitos indesejáveis da adrenalina potencializada poderiam sobrevir. Esses efeitos seriam a hemostasia excessiva, causando a condição conhecida como "alvéolo seco", acidose local, necrose do retalho e da

polpa dentária e retardamento da cicatrização da ferida cirúrgica, incidência de hemorragia pós-operatória e edema, referidas, respectivamente, por MEYER & ALLEN (1960), NILSSON & WENDENBERG (1975), KLINGENSTROM & WESTERMARK (1963 e 1964), KLINGENSTROM et al. (1966), SADOVE & KOLODNY (1961), SVEEN (1979), RHYMES & WILLIAMS (1964) e CALHOUN (1971). O mesmo poderia ser esperado quanto aos efeitos sistêmicos, em certas condições, em resposta à adrenalina, como injeção intravascular acidental, pacientes com distúrbios cardiovasculares, diabetes, hipertiroidismo e em tratamento simultâneo com antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, esteróides adrenais e gases halogenados, como foi relatado, respectivamente, por SCHIANO & STRAMBI (1964), NEDER (1977), BENNETT (1974), SCHENECKLOTH et al. (1953), SVEDMYR (1968), LEROUX & BRUNEL (1970), RAAB et al. (1950) e RAVENTÓS (1956) e FORBES (1966). Assim, da adrenalina e felipressina, combinadas na solução anestésica, resultariam os efeitos próprios da adrenalina, porém, possivelmente mais intensos, mesmo com concentrações menores, dada a sua potencialização pela felipressina, limitando, ou até mesmo contraindicando a utilização da mistura, em razão do conseqüente aumento da toxicidade sistêmica e local, fatores determinantes, segundo ADRIANI (1960), para que uma solução anestésica possa ser aceita para utilização clínica em odontologia.

Dentro desse mesmo raciocínio, caso fosse potencializada somente a felipressina, seriam evitados os efeitos inconvenientes, locais e sistêmicos, que ocorrem com a adrenalina, mas não com a felipressina, segundo SADOVE & KOLODNY (1961), SHANKS (1963), KLINGENSTROM & WESTERMARK (1963 e 1964), FISCHER et al. (1965), GURNEY (1971), SHIELL (1971), NEDER (1977) e outros. Por outro lado, não seria possível obter-se a hemostasia trans-cirúrgica referida por PERSSON (1969).

Ante a impossibilidade de se conhecer o mecanismo da interação sinérgica entre adrenalina e felipressina, convém que se determine, por experimentação, a viabilidade de utilização clínica dessa associação.

Sugere-se que experimentos clínicos sejam realizados, para avaliar qualitativa e quantitativamente, os parâmetros de efetividade e toxicidade, representados pelo tempo de latência, extensão da zona anestesiada, intensidade e duração da anestesia infiltrativa e por bloqueio, hemostasia e condições pós-operatórias. É evidente, porém, que antes se estude em animais de laboratório, a toxicidade local e sistêmica, além dos parâmetros acima referidos, em comparação com esses efeitos em relação a soluções já conhecidas.

Embora a extrapolação de resultados obtidos em animais não possa ser simplesmente aceita, essa tem sido a conduta experimental universalmente seguida em relação

às soluções anestésicas locais quanto a alguns parâmetros.

Se os resultados deste trabalho se reproduzirem no homem sem causar inconvenientes maiores que aqueles observados com as combinações convencionais de anestésicos e vasoconstritores, sugere-se que possa ser a associação de adrenalina com felipressina, adicionadas às soluções anestésicas locais, um passo decisivo para se conseguir controlar a duração e intensidade da anestesia e, talvez, outros parâmetros de efetividade também importantes, com baixas concentrações de vasoconstritores.

Posto que a duração da anestesia com intensidade completa com as combinações mais concentradas de adrenalina e felipressina pode ser excessiva para a maioria dos trabalhos odontológicos, sugere-se que soluções com essas combinações sejam experimentadas com a prilocaína e outros anestésicos locais mais diluídos.

Pode-se inferir, dada a participação praticamente igual da adrenalina e da felipressina quanto à interação sinérgica, a possibilidade de aumentar ou reduzir e até eliminar um certo efeito pela simples escolha da combinação desejada. Para que isso pudesse ser feito, caberia aos fabricantes fornecer soluções precursoras de anestésico com diversas concentrações de adrenalina e felipressina, para que o médico ou dentista preparasse, no momento da utilização, a solução mais conveniente para cada caso.

A obtenção de maior efetividade, paralelamente à redução da toxicidade e outros efeitos indesejáveis, mediante concentrações e doses de drogas cada vez menores, sempre dispendeu de esforço e custo consideráveis, constituindo-se em um dos objetivos mais perseguidos pela farmacologia. Este trabalho parece haver dado alguma contribuição para esse objetivo, em relação às soluções anestésicas locais.

V. RESUMO E CONCLUSÕES

Neste trabalho foi estudada a influência da interação sinérgica entre adrenalina e felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea, em dorso de cobaio, pela prilocaína a 3%.

A interação sinérgica foi quantificada pelas alterações nos índices DI (duração, em minutos, da anestesia completa e período de recuperação) obtidos com a adrenalina e a felipressina numa escala logarítmica de concentrações (log base 10), separadamente e associadas nas 9 combinações possíveis.

A prilocaína a 3% foi o anestésico comum a todas as soluções, às quais foram acrescentadas adrenalina a 1:800 000, 1:400 000 e 1:200 000 e felipressina a 0,0075, 0,015 e 0,03 UI/ml, compondo o grupo controle, juntamente com a solução sem vasoconstritor. Nos grupos experimentais, a cada uma das concentrações de adrenalina foram adicionadas as três concentrações de felipressina, formando-se, assim, 9 subgrupos.

Foram feitas 4 injeções de 0,15 ml de duas soluções em cada animal, em locais padronizados da região

dorsal, de tal modo distribuídas, que cada solução foi injetada uma vez na região posterior e uma na região anterior do lado oposto.

A verificação da anestesia foi feita em 6 pontos, simetricamente distribuídos dentro de uma área circular de 2 cm de diâmetro, demarcada no centro de cada área anestesiada. Séries sucessivas de 6 estímulos mecânicos suaves e ritmados, em pontos previamente marcados, foram aplicadas a cada 6 minutos, nas quatro áreas, até a completa recuperação da sensibilidade, registrando-se apenas o número de pontos insensíveis a cada série. Cada solução forneceu, em um animal, um índice individual (DIi), calculado pela média aritmética das duas somas de pontos insensíveis, sendo experimentada 24 vezes; os 12 índices individuais resultantes para cada solução anestésica foram os parâmetros de avaliação, sendo, sua média aritmética, o índice de duração e intensidade da anestesia correspondente (DI).

Os resultados mostraram que:

A) Quando a felipressina e a adrenalina foram utilizadas isoladamente, na solução de prilocaína a 3% :

1) Com a felipressina, as concentrações de 0,015 e 0,03 UI/ml aumentaram a duração e intensidade da anestesia, enquanto a concentração de 0,0075 UI/ml foi inefetiva;

2) Com a adrenalina, somente a concentração de 1:200 000 foi efetiva em aumentar a duração e intensidade da anestesia, enquanto as concentrações de 1:800 000 e 1:400 000 mostraram efeito inverso, reduzindo os índices DI em relação ao controle, sem vasoconstritor, sendo a redução diretamente relacionada ao aumento da concentração.

3) A concentração mais efetiva foi a de 0,03 UI/ml de felipressina, secundada pela de 1:200 000 de adrenalina.

B) Quando a felipressina e a adrenalina foram associadas na solução de prilocaína a 3%:

1) Todas as soluções aumentaram a duração e intensidade da anestesia mais que qualquer um dos vasoconstritores quando utilizados separadamente na mesma concentração;

2) A felipressina a 0,0075 UI/ml que foi inefetiva quando utilizada separadamente, reverteu o efeito invertido pela adrenalina a 1:800 000 e 1:400 000 causando aumentos nos índices DI, que foram diretamente relacionadas às concentrações de adrenalina.

3) Os aumentos das concentrações de ambos os vasoconstritores sempre foram correspondidos por aumentos significantes da duração e intensidade da anestesia, havendo, nas associações, efetividade aproximadamen-

te igual da felipressina e da adrenalina.

Sendo assim, em resposta à proposição deste trabalho, pode-se dizer que:

- a) confirmou-se a interação sinérgica entre adrenalina e felipressina;
- b) quando associadas na mesma solução de prilocaína a 3% a adrenalina e a felipressina, mesmo em baixas concentrações, podem contribuir mais para o aumento da duração e intensidade da anestesia do que quando participam separadamente em maior concentração na solução;
- c) o sinergismo é dose-dependente, em relação a ambos os vasoconstritores;
- d) os aumentos da concentração de felipressina são pouco mais efetivos que os de adrenalina quanto à magnitude da potencialização;
- e) a relação dose-resposta é regular, permitindo o estabelecimento de curvas dose-efeito bem definidas, que guardam entre si uma relação também regular, quer com a adrenalina, quer com a felipressina como variável;

f) as curvas dose-efeito de adrenalina e felipressina combinadas na mesma solução de aproximam + da felipressina de que da adrenalina, quando utilizadas isoladamente.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADRIANI, J. - Selection of anesthesia. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, publisher, 1955.
2. ADRIANI, J. - The clinical pharmacology of local anesthetics. Clin. Pharm. Ther., 1:645, 1960.
3. ADRIANI, J. & ZEPERNICK, R. - Some recent studies on the clinical pharmacology of local anesthetics of the practical significance. Ann. Surg., 158:66, 1963.
4. AELLIG, W.H.; LAURENCE, D.R.; O'NEIL, R.; VERRIL, P.J. - Cardiac effects of adrenaline and felypressin as vasoconstrictors in local anesthesia for oral surgery under diazepam sedation. Br. J. Anaesth., 42:174, 1970.
5. AHLQUIST, R.P. - A study of adrenotropic receptors. Am.J. Physiol., 153:586, 1948.
6. ÅKERMAN, B. - On felypressin (Octapressin^R) as an adjunct to lidocaine and prilocaine - an experimental study in animals. Acta. Pharmacol. Toxicol., 24:377, 1966.
7. ÅKERMAN, B.; ÅSTROM, A.; ROSS, S.; TELC, A. - Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled

- prilocaine in some animal species. Acta. Pharmacol. Toxicol., 24:389, 1966.
8. ALMASI, W.; GERKE, D.C.; FREWIN, D.B. - A comparative study on the retention of ^3H -lignocaine and ^3H -prilocaine in the presence of various vasoconstrictors. Aust. Dent. J., 25:316, 1980.
9. ALTURA, B.M.; HERSHEY, S.G.; ZWEIFACH, E.W. - Effects of a synthetic analogue of vasopressin on vascular smooth muscle. Proc.Soc.Biol.Med.Sci., 119:258, 1965.
10. ALTURA, B.M. & ALTURA, B.T. - Effect of local anesthetics, anti-histamines and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle. Anesthesiology, 41:197, 1974.
11. AMERICAN DENTAL ASSOCIATION - Council on dental therapeutics. Accepted Dental Remedies, 1962, Am.Dent.Ass.Publisher, 1962.
12. ASTROM, A. & PERSSON, N.H. - Some pharmacological properties of O-methyl-propylaminopropionanilide, a new local anaesthetic. Br. J. Pharmacol., 16:32, 1961.
13. BARTELSTONE, H.J. - The role of veins in venous return. Circ.Res., 8:1059, 1960.

14. BARTELSTONE, H.J. & NASMYTH, P.A. - Possible implication of adenosine 3',5'-phosphate in vascular responses produced by vasopressin and catecholamines. Fed.Proc., 22:541, 1963.
15. BARTELSTONE, H.J.; NASMYTH, P.A.; TELFORD, J.M. - A possible role of adenosine 3',5'-phosphate (3',5'-AMP) in controlling the vascular response to adrenaline. J.Physiol., 171:48P, 1964.
16. BARTELSTONE, H.J. & NASMYTH, P.A. - Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. Am.J.Physiol., 208:754, 1965.
17. BARTLETT, M.F.; JOHL, A.; ROESKE, R.; STEDMAN, R.J.; STEWART, F.C.; WARD, N.; Du VIGNEAUD, V.C. - Studies on the synthesis of lysine-vasopressin. J.Am.Chem.Soc., 78:2905, 1956.
18. BASTOS, C.P. - Contribuição ao estudo da anestesia parcial: método para a quantificação da influência de vasoconstritores (adrenalina e felipressina na anestesia causada pela prilocaína no dorso do cobaio. Tese de mestrado, Piracicaba, 1980.
19. BAZERQUE, P. - Farmacologia Odontológica. 2^a ed. Buenos Aires, Ed. Mundi, 1978.

20. BENNETT, C.R. - Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice. 5^a ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co., 1974.
21. BERDE, B.; BOISSONNAS, R.A.; HUGHENIN, R.L.; STURMER, E. - Vasopressin analogues with selective pressor activity. Experientia, 20:42, 1964.
22. BERDE, B. - The site of action of vasoconstrictor substances in the vascular beds of microcirculation. Triangle, 7:77, 1965.
23. BERLING, C. - Octapressin^R as a vasoconstrictor in dental plexus anaesthesia. Odont.Rev., 17:369, 1966.
24. BERNARD, P.J.; ROWE, H.M.; GARDIER, E.W. - Influence of vasopressin on postganglionic nerve stimulation in the isolated cat spleen. Arch. Int. Pharmacodyn., 171:217, 1968.
25. BEUTNER, R. - Vasodilating action of some local anesthetics. Anesth. & Analg., 27:197, 1948.
26. BEVILACQUA, S. - Elementos de farmacologia e terapêutica. 1^a ed., Rio de Janeiro, Ed. Científica, 1964.
27. BILLET, J. & RENAC, J.C. - Danger des anesthésies générales et loco-regionales chez les sujets traités par les bêta-bloqueants. Revue de Stomatologie, 75:899, 1974.

28. BLAIR, M.R. - Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. Br. J. Anaesth., 47:247, 1975.
29. BOISSONNAS, R.A.; GUTTMAN, St.; JAQUENOUD, P.A.; WALLER, J. P. - Synthèse d'analogues structuraux de l'oxytocine. Helv. Chim. Acta, 39:1421, 1956a.
30. BOISSONNAS, R.A.; GUTTMAN, St.; JAQUENOUD, P.A.; WALLER, J. P.; KONZETT, H.; BERDE, B. - Synthesis and biological activity of a new potent analogue of oxytocine. Nature, 178:260, 1956b.
31. BOISSONNAS, R.A. & St. GUTTMAN - Synthèse d'analogues de l'oxytocine et de la lysine-vasopressine contenant de la phénylalanine ou de la tyrosine en positions 2 et 3. Helv. Chim. Acta., 43:190, 1960.
32. BORNER, H. - Ursache der steigerung der adrenalinwirkung auf den kanichenblutdruck durch hypophysenextrakt. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 79:218, 1915.
33. BRAUN, H. - "Über den einfluss der vitalität der gewebe auf die ortlichen und allgemeinen giftwirkungen lokal anesthesirender mittel und über die bedeutung des adrenalins fur die lokalanesthesis. Arch. Klin. Chir., 69:541, 1903.

34. CALHOUN, N.R. - Dry socket and others postoperative complications. Dent.Clin.N.Amer., 15:337, 1971.
35. CHENOWETH, M.B.; ELLMAN, G.L.; REYNOLDS, R.C.; SHEA, P. J. - A secondary response to pressor stimuli caused by sensibilization of an endogenous pituitary hormone. Circ.Res., 6:334, 1958.
36. CORBETT, C.E. - Farmacodinâmica. 4^a ed., São Paulo, Artes Médicas, 1973.
37. COWAN, A. - Comparison of two ultrashorth duration anaesthetic agents. J.Dent.Res., 44:13, 1965.
38. COWAN, A. - Further clinical evaluation of prilocaine with and withouth epinephrine. Oral Surg., 26:304, 1968.
39. COWAN, A. - Clinical assessment of a new vasoconstrictor agent, Octapressin^R. Int.Dent.J., 19:297, 1969.
40. CURTISS, M.B.; GORES, R.J.; OWEN, C.A. - The effects of certain hemostatic agents and the local use of diluted epinephrine on bleeding during oral procedures. Oral Surg., 21:143, 1968.
41. De la LANDE, I.S. & RAND, M.J. - A simple isolated nerve-blood vessel preparation. Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci., 43:639, 1965.

42. De la LANDE, I.S.; CANNELL, V.A.; WATERSON, J.G. - The interaction of serotonin and noradrenaline on the perfused artery. Br. J.Pharmacol.Chemother., 28:255, 1966.
43. Di PALMA, J.R. Editor- DRILLS: Pharmacology in medicine. 4^a ed., New York, Mc Graw-Hill Book Co., 1971.
44. Du VIGNEAUD, V.C.; RESSLER, C.; TRIPPETT, S. - The sequence of aminoacids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. J. Biol.Chem., 205: 949 , 1953.
45. Du VIGNEAUD, V.C.; RESSLER, C.; SWAN, J.M.; ROBERTS, C. W.; KATSOYANNIS, P.G. - The synthesis of oxytocin. J. Am.Chem.Soc., 76:3115, 1954a.
46. Du VIGNEAUD, V.C.; GISH, D.T.; KATSOYANNIS, P.G. - A synthetic preparation possessing biologic properties associated with arginine-vasopressin. J.Am.Chem.Soc., 76:4751, 1954b.
47. FISCHER, S.J.; GERHING, J.; GREEN, H. - Non catecholamine vasopressor (PLV-2) for use as an adjunct to local anesthesia. J.Am.Dent.Assoc., 70:1189, 1965.
48. FORBES, A.M. - Halothane, adrenaline and cardiac arrest. Anaesthesia, 21:22, 1966.

49. FROLICH, A. & LOEWI, O. - Über eine Steigerung der adre-
nalinempfindlichkeit durch cocain. Arch.Exper.Pa-
thol.Pharmakol., 62:159, 1910.
50. FROST, B.R.; GERKE, D.C.; FREWIN, D.B. - The effects of
2-phenylalanine-8-lysine-vasopressin (Octapressin^R) on
blood vessels in the rat tail. Aust. J.Exp.Biol.Med.
Sci., 54:403, 1976.
51. GERKE, D.C.; FREWIN, D.B.; FROST, B.R. - The effect of
local anesthetics on the vasoconstrictor response
of the isolated perfused artery to adrenaline and
noradrenaline. Eur. J.Pharmacol., 38:243, 1976a.
52. GERKE, D.C.; FREWIN, D.B.; FROST, B.R. - The influence
of adrenergic nerve on the response of blood vessels
in the rabbit ear to 2-phenylalanine-8-lysine-vaso-
pressin (Octapressin^R). Aust. J.Exp.Biol.Med.Sci.,
54:467, 1976b.
53. GERKE, D.C.; FREWIN, D.B.; WATERSON, J.G. - The effect
of commercial local anesthetic solutions on the
isolated rabbit ear artery. Aust.Dent.J., 22: 289,
1977a.
54. GERKE, D.C.; FREWIN, D.B.; FROST, B.R. - The synergistic
vasoconstrictor effect of Octapressin^R and catechola-
mines on the isolated rabbit ear artery. Aust.J.Exp.
Biol.Med.Sci., 55:737, 1977b.

55. GERKE, D.C.; HALLORAN, T.N.; FREWIN, D.B.; FROST, B.R. -
The use of mixtures of Octapressin and adrenaline
solutions to obtain more effective vasoconstriction.
Aust.Dent. J., 23:240, 1978.
56. GLOVER, J. - Vasoconstrictors in dental anesthetics.
Contraindication-fact or fallacy ? Aust.Dent. J.,
13:65, 1968.
57. GOLDMAN, V.; KILLEY, H.C.; WRIGHT, H.C. - Effects of lo
cal analgesic agents and vasoconstrictors on rabbit
ears. Aust.Dent. J., 12:460, 1967.
58. GOLDMAN, V. - Prilocaine-felypressin: a new combina-
tion for dental analgesia. Dent. Pract. (Bristol),
19:225, 1969.
59. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - As bases farmacológicas da
terapêutica. 4^a ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koo-
gan, 1973.
60. GURNEY, B.F. - Catecholamines: Part 1A, epinephrine.
Dent.Dig., 77:36, 1971.
61. HAZARD, F.; FANCHAMPS, A.; RANIER-CORNEC, A. - Désinver-
sion par des préparations posthypophysaires vaso-
pressives ou ocytociques de l'adrenaline inverée par
la chlorpromazine (Largactil). Soc.Biol.Paris, 155:
1223, 1961.

62. HERSHEY, S.G.; ZWEIFACH, B.W.; CHAMBERS, R.; ROVENSTINE, E.A. - Peripheral circulatory reactions as a basis for evaluating anesthetic agents. Anesthesiology, 6: 362, 1965.
63. HERTTING, G. & SUKO, J. - Influence of angiotensin, vasopressin or changes in flow rate on vasoconstriction, changes in volume and ³H-noradrenaline release following postganglionic sympathetic nerve stimulation in the isolated cat spleen. Br.J.Pharmacol., 26: 686, 1966.
64. KEESLING, R.G. - Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. J.Am.Dent.Assoc., 66: 337, 1963.
65. KEPINOW, D.R. - Über den synergismus von hypophysenextrakt und adrenalin. Arch.Exp.Pathol.Pharmakol., 67:247, 1912.
66. KING, T.O. - The effect of Pitressin on the hemodynamic responses of epinephrine and N-isopropil-norepinephrine. Fed.Proc., 7:233, 1948.
67. KLINGENSTROM, P. & WESTERMARK, L. - Local effects of phenylalanyl-lysyl-vasopressin in local anaesthesia. Acta.Anaesth.Scand., 7:131, 1963.

68. KLINGENSTROM, P. & WESTERMARK, L. - Local tissue-oxygen tension after adrenaline, noradrenaline and Octapressin in local anaesthesia. Acta.Anaesth.Scand., 8:261, 1964.
69. KLINGENSTROM, P.; NYLÉN, B.; WESTERMARK, L. - Vasoconstrictors and experimental flaps. Acta.Anaesth.Scand., 8:261, 1966.
70. KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. - Compêndio essencial de química farmacêutica. Barcelona, Ed.Reverté, 1979.
71. LEROUX, J. & BRUNEL, A.L. - Anesthésies locales et loco-regionales en stomatologie. Prophylaxie des accidents et incidents. Rev.Port.Stomatol.Cir.Maxilofac., 11: 201, 1970.
72. LESER, A.J. - The effects of quantity on the duration of local anesthesia, determined by a new test. J.Pharmacol.Exper.Ther., 68:389, 1940.
73. LUDUENA, F.P. - Effect of some vasoconstrictors on intradermal anesthesia. J.Dent.Res., 39:947, 1960.
74. LUDUENA, F.P. - Duration of local anesthesia. Am.J.Pharmacol., 9:503, 1969.
75. Mc DOWELL, F. - What causes reactions from local anesthetics? Plast.Reconst.Surg., 46:294, 1970.

76. MEYER, R. & ALLEN, G.D. - Blood volume studies in oral surgery: I - operative and postoperative blood losses in relation to vasoconstrictors. Oral Surg., 26:721, 1968.
77. MILLER, H.C. & STUART, C.W. - Comparative merits of vasoconstrictors in local anesthetic solutions. Their practical application. J.Am.Dent.Assoc., 83: 1883, 1936.
78. NASH, C.B.; BOYAGY, L.D.; MANLEY, E.S. - Vasopressin antagonism of adrenergic vasodilation. Arch.Int.Pharmacodyn., 133:433, 1961.
79. NEDER, A.C.; ARRUDA, J.V.; ARBEX, S.T.; GARLIPP, O.F.; BENATI, O.; GAMA, M.L.G.; RANALLI, J. - Uma nova solução anestésica em odontologia. Quintessência, 3: 1976.
80. NEDER, A.C. - Farmacoterapia para cirurgiões dentistas. 6^a ed., Piracicaba, Ed. Franciscana, 1977.
81. NEIDLE, E.A.; KROEGER, D.C.; YAGIELA, J.A. - Farmacologia e terapêutica para dentistas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983.
82. NEWCOMB, G. - Contraindications to the use of catecholamine vasoconstrictors in dental local analgesics. N.Zeal.Dent.J., 69:225,1973.

83. NILSSON, E. & WENDEBERG, B. - Effects of local anesthetics on wound healing. Acta Anaesth.Scand., 1:87, 1957.
84. PERSSON, G.; ISAKSON, B. & ROSENQUIST, J. - Octapressin as a vasoconstrictor i anesthetic for oral surgery. Sven. Tandlack Tidskr., 62:571, 1969.
85. RAAB, W.; HUMPHEYS, P.J. & LEPESCHKIN, E. - Potentiation of pressor effects of norepinephrine in man by desoxycorticosterone acetate. J.Clin.Invest., 29:1397, 1950.
86. RAVENTÓS, J. - The action of fluothane: a new volatile anaesthetic. Brit. J.Pharmacol., 11:394, 1956.
87. RINTALA, A. & TAMISTO, T. - Effect of Octapressin-epinephrine on operative bleeding. Ann.Chir.Gynaec. Fenn., 54:52, 1965.
88. RINTALA, A. - Haemostatic effect of ornithine-8-vasopressin on operative bleeding. Acta.Anaesth.Scand., 12:39, 1968.
89. RHYMES, R. & WILLIAMS, C. - Blood loss following extraction of teeth. J.Am.Dent.Assoc., 69:347, 1964.
90. SADOVE, M.S. & KOLODNY, S.C. - Local anesthetic agents in combination with vasoconstrictors. Acta.Anaesth.Scand., 5:13, 1961.

91. SANDOZ LABORATORIES - The site of action of vasoconstrictor substances with the vascular bed of the microcirculation. Triangle, 7:77, 1965.
92. SCHENECKLOTH, R.E.; KURLAND, G.S.; FREEDBERG, A.S. - Effect of variation in thyroid function on pressor response to norepinephrine in man. Metabolism: Clin. Exper., 2:546, 1953.
93. SCHIANO, A.H. & STRAMBI, R.C. - Frequency of accidental intravascular injection of local anesthetic in dental practice. Oral Surg., Oral Med. & Oral Pathol., 17:178, 1964.
94. SCHOU, J. - Absorption of drugs from subcutaneous connective tissue. J.Pharmacol.Rev., 13:441, 1961.
95. SHANKS, C.A. - Intravenous Octapressin during halothane anesthesia: a pilot study. Brit.J.Anaesth., 35:640, 1963.
96. SHIELL, R.C. - Clinical experience with a new synthetic vasoconstrictor. Med.J. Aust., 1, 957, 1971.
97. SINHA, H.K. - The local anesthetic actions of certain pyrazoline and quinoline compounds. J. Pharmacol. Exper. Ther., 57:199, 1939a.
98. SINHA, H.K. - Factors influencing the duration of local anaesthesia. J.Pharmacol.Exper.Ther., 66:42, 1939b.

99. STAVRAKY, G.W. & OLIVER, R.J. - Influence of the posterior pituitary on the pressor action of epinephrine. Fed.Proc., 11:392, 1952.
100. SVEDMYR, N. - The influence of a tricyclic antidepressive agent (proprtriptyline) on some of the circulatory effects of noradrenaline and adrenaline in man. Life Sci., 7:77, 1968.
101. SVEEN, K. - Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing. Int. J. Oral Surg., 8:301, 1979.
102. VERNALE, C.A. - Cardiovascular responses to local dental anesthesia with epinephrine in normotensive and hypertensive subject. Oral Surg., Oral Med. & Oral Pathol., 13:942, 1960.
103. VERRIL, P.J. - Adverse reactions to local anesthetic and vasoconstrictor drugs. Practitioner, 214: 380, 1975.
104. WALTER, R.; RUDINGER, J. & SCHWARTZ, I.L. - Chemistry and structure-activity of the antidiuretic hormones. Am. J. Med., 48:653, 1967.
105. WATERSON, J.G. - Anaesthesia as a dental problem. Aust. Dent.J., 12:343, 1967.

106. WATERSON, J.G. - Vasconstriction by ornithine-vasopressin in the rabbit ear. J.Dent.Res., 49:659, 1970.
107. WATERSON, J.C. - Comparison of constrictor responses of the rabbit ear artery to norepinephrine and to sympathetic nerve stimulation. Circ.Res., 32:323, 1973.
108. WATERSON, J.G. & GERKE, D.C. - The vasoconstrictor activity of stored local anaesthetic solutions. J.Dent. Res., 54:656, 1975a.
109. WATERSON, J.G. - Potentiation of responses to catecholamines by POR-8. J.Dent.Res., (spec.no) 54, B63, 1975b.
110. WATERSON, J.G. - Vasoactivity of local analgesic solutions. Aust.Dent. J., 21:29, 1976.
111. WEATHERRED, J.; KROEGER, D.C.; SMITH, E.L. - Some cardiovascular effects of intravascular local anesthesia. Fed. Proc., 17:358, 1958.
112. YAMAKI, T.; BAEZ, S.; FELDMAN, S.M.; GOOTMAN, P.M.; ORKIN, L. - Microvascular responses to norepinephrine and vasopressin during halothane anesthesia in rat. Anesthesiology. 43:332. 1978

113. ZANINI, A.C. & OGA, S. - Farmacologia aplicada. São Paulo, Atheneu Editora, 1979.

OBSERVAÇÃO: As abreviaturas dos títulos dos periódicos foram feitas segundo o Chemical Abstracts Service Source Index, 1907-1979, Cumulative.