

mit
Maria Esperança Rabelo Junqueira

INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE PRILOCAÍNA
ASSOCIADA À FELIPRESSINA E EPINEFRINA
SOBRE A DURAÇÃO E INTENSIDADE DA
ANESTESIA.

orient. e. Alvaro Lourenço Costa

6.
Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba (UNICAMP) como requisito
para a obtenção do grau de Doutor em
Ciências.

Area de concentração: Farmacologia.

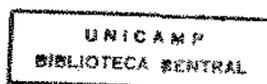
Este exemplar foi devidamente corrigido
conforme resolução CCFE-036-83.

Piracicaba, 10-10-90

mit

PIRACICABA

1990



Minha primeira palavra de agradecimento eu a elevo, comovida, ao meu Deus, Pai e Senhor, que me fez vencer todos os tropeços, mantendo-me inquebrantável a energia e renovada a coragem, nas horas muitas de desalento e de cansaço.

Agradeço por tudo que recebi nesses anos de luta, oferecendo-lhe as alegrias desta vitória.

Ofereço este trabalho

Ao meu pai, "in memoriam"

meu reconhecimento profundo pela ajuda silenciosa
que me prestou ao longo desta jornada.

À minha mãe

Se o fruto é propriedade da árvore que lhe deu a
vida, também é dela toda propriedade deste.

Ao Prof. Dr. Célio Pereira Bastos, pela orientação competente e pelo carinho com que acompanhou a criação de cada fragmento deste todo. Mais ain da, pela evidente preocupação de não deixar o profissional destruir o ser humano que nele vive. Pelos atos de humanidade e compreensão,

meu eterno agradecimento

À professora Dra. Maria de Lourdes G. da Gama, pela
confiança espontânea em meu trabalho, evidenciando
aquela amizade que ultrapassa a limitação do tempo e
extrapola as obrigações profissionais.

Meu respeito, agradecimento e minha
eterna amizade.

Ao Prof. Dr. Thales R. de Mattos Filho que, através de seu apoio, orientação e incentivo, muito contribuiu para a elaboração deste trabalho, impondo-se pela dignidade, honestidade e senso de justiça.

Meu respeito, gratidão e minha eterna
amizade

Ao Prof. Dr. Samir Tufic Arbex que, pela amizade, exemplo de vida científica, perseverante e incansável, contribuiu de modo decisivo em minha formação através da solidariedade demonstrada desde o início até o término de nossa convivência.

Minha inesquecível gratidão.

À Prof. Dr^a Maria Amália Valadão Dias

Pela confiança demonstrada em meus conhecimentos,
colocando em minhas mãos os instrumentos com os
quais se abririam novos horizontes em minha car -
reira profissional.

Meu respeito e agradecimento profundo.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Neder,

O valor fundamental do ser humano não está na sua cor ou na sua atividade produtiva, mas em si mesmo, por ser uma criatura divina, em seu caráter, que abraça a verdade, a paz, o bem e ama e semeia o amor na terra.

As minhas homenagens.

Aos queridos professores do Curso de Pós-Graduação
em Farmacologia

"A minha amizade àqueles que me apoiaram nos bons e
maus momentos.

A minha saudade e a esperança de um reencontro aos
que por vários motivos eu deixo, seguindo outros
caminhos.

Meu carinho a vocês que ficam prosseguindo a luta
diária da formação de novos profissionais.

Que este até breve jamais se transforme num adeus".

Meu respeito, agradecimento e amizade

À Profª Maria Stella Valadão Costa

"A posse do saber não é nada se antes não vier a
compreensão, humildade e vontade de se dar".

As minhas homenagens sinceras

. X .

Agradeço de modo muito especial ao

Prof. Amon Sérgio Vieira que, no decorrer desta jornada, se fez presente como irmão, amigo, profissional e, acima de tudo, pelo apoio constante nos momentos difíceis que trilhei durante a elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Vogt , Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pela oportunidade a nós conferida para a realização e conclusão do Curso de Pós-Graduação.

À Faculdade de Piracicaba (UNICAMP), através de seu digníssimo Diretor, Dr. Simonides Consani.

Ao Exmo. Professor Afrânio Caiafa de Mesquita, pela oportunidade oferecida para a realização do meu doutoramento.

Ao Diretor da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas (EFOA), Professor João Batista Magalhães, pelo incentivo à pesquisa e pelo crédito àqueles que fazem do magistério um ideal.

Ao Prof. Vinícios Vieira Vignoli, pela amizade, atenção e sugestões na elaboração das referências bibliográficas.

À Professora Elizabeth Pizzamiglio Vieira, pelo excelente trabalho na confecção dos gráficos.

Ao Prof. Joel Muniz (ESAL), pela orientação na análise estatística.

Ao Prof. José Antônio Leite, pelo apoio moral e profissional , que me fez chegar ao fim desta jornada.

Ao Prof. Dr. Maciro Pereira, meus sinceros e eternos agradecimentos, pelo apoio dado para minha formação científica, através da Capes.

Ao Professor Glenan Singi, pela amizade, carinho e dedicação na correção deste trabalho.

Ao colega de trabalho e amigo, Prof. Heber Sebastião de Carva -

lho por haver assumido meu trabalho com dedicação e amizade nas fases difíceis.

À Farmacêutica-bioquímica Jaqueline Coelho Leite, pela ajuda na realização dos experimentos deste trabalho.

Às amigas e colegas de trabalho, Prof^a Dr^a Ana Maria Duarte Dias, Prof^a Lana Ermelinda Silva, Prof^a Maria Noemy de Oliveira Bastos, Prof^a Dr^a Maria Eliza Siqueira Bastos, pelo carinho, amizade e companheirismo, demonstrando a verdadeira essência do ser humano a cada instante desta jornada, valorizando-me como profissional, sem se preocuparem com meus defeitos pessoais.

Ao Farmacêutico-bioquímico Geraldo Alves da Silva, pelo auxílio e dedicação nos trabalhos de datilografia.

À Secretária dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Ana Maria Cossa de Arruda Oliveira, pela amizade e precisão em seus trabalhos profissionais.

À Secretária do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Sra. Vilma Bizuti dos Santos, pela atenção e amizade demonstradas em nossa convivência.

À Prof^a Mariângela Macedo Alexandre, pelo auxílio na aquisição dos animais utilizados neste experimento.

Ao Sr. Ademir dos Reis Silva, bioterista, pelo zelo com os animais utilizados neste experimento.

Ao Sr. Lázaro Oliveira Ruella, pelo carinho, dedicação e cuidados para com os animais utilizados neste experimento.

À Merrel LEPETIT FARMACÊUTICA LTDA., pela concessão do Citanest e do Octapressin, utilizados neste trabalho.

À Prof^a Maria Luísa C. Serra Miranda, pelo carinho, paciência e criteriosa revisão do texto deste trabalho ao executar a sua datilografia.

À Prof^a Denise Aparecida Corrêa Moreira, pelas orientações na área de Bioquímica, que contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Aos Prof. Dr. Walter Rocha e Dr. Odilon Barbosa, pela contribuição na confecção dos slides.

Ao Prof. Dr. João Evangelista Fiorini, pela sua amizade e credibilidade em meus conhecimentos científicos.

Compartilho ainda este trabalho com todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram criticando ou incentivando e tornaram possível a concretização de meu ideal de Farmacologista.

S U M Á R I O

I	. INTRODUÇÃO	1
	1. Generalidades sobre os anestésicos locais	1
	2. Mecanismo de ação dos anestésicos locais	4
	3. A prilocaína como anestésico local	7
	4. Drogas vasoconstritoras	28
	5. Sinergismo entre a vasopressina e seus deriva- dos sintéticos e as catecolaminas	39
	6. Proposição	48
II	. MATERIAL E MÉTODOS	49
	1. Animais utilizados	49
	2. Drogas utilizadas	49
	3. Soluções anestésicas e grupos experimentais ..	50
	4. Desenvolvimento experimental	52
	4.1. Tricotomia	52
	4.2. Determinação dos locais de injeção	53
	4.3. Administração das injeções subcutâneas...	53
	4.4. Demarcação das áreas de teste.....	57
	4.5. Testes periódicos de sensibilidade	59
	5. Métodos de avaliação	63
	5.1. Definição e obtenção dos índices DI	63
	5.2. Análise estatística	64
III	. RESULTADOS	66
	1. Resultados dos grupos controles	66
	1.1. Resultados dos sub-grupos P_2 , P_3 e P_4 ...	66
	1.2. Resultados dos sub-grupos P_2E , P_2F , P_3E , P_3F , P_4E e P_4F	72

2.	Resultados integrados dos Sub-grupos Experi - mentais e Controle	81
2.1.	Resultados dos Sub-grupos Experimentais P ₂ EF, P ₃ EF e P ₄ EF	81
2.2.	Resultados dos Sub-grupos Controle P ₂ , P ₃ , P ₄ , P ₂ E, P ₂ F, P ₃ E, P ₃ F, P ₄ E e P ₄ F	81
IV	. DISCUSSÃO	95
V	. CONCLUSÕES	104
	Conclusions	106
	Conclusions	108
VI	. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
VII	. RESUMO	123
	Summary	126
	Résumé	129

I - INTRODUÇÃO

1. GENERALIDADES SOBRE OS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os conceitos dados aos anestésicos locais são bastante importantes para a melhor compreensão do desenvolver deste trabalho, portanto tornou-se essencial conhecê-los desde sua introdução na farmacologia.

A anestesia local pode ser definida como perda da sensibilidade, numa área circunscrita do corpo, devido à depressão da excitabilidade das terminações nervosas ou à inibição do processo de condução nos tecidos nervosos periféricos. Este estado localizado de anestesia pode ser produzido através de vários meios: trauma mecânico, baixa temperatura, anóxia e uma variedade de irritantes químicos. Geralmente, só as substâncias que levam a um estado de insensibilidade transitória, e completamente reversível, são utilizadas na prática clínica. Os agentes neurolíticos, como o álcool e o fenol, podem ser úteis para induzir um estado de anestesia, relativamente permanente, nos pacientes com dor intratável. (COVINO & VASSALLO, 1985).

O uso de substâncias químicas, na prevenção ou tratamento da dor localizada, originou-se na América do Sul durante o século XIX. Sabe-se que a estimulação do sistema nervoso central era obtida pelos indígenas do Peru mascando as folhas da planta nativa (Erythroxyton coca). Acredita-se que a dormência

perioral vinha em decorrência deste hábito. (COVINO & VASSALLO, 1985). As tentativas de isolar o princípio ativo das folhas do arbusto Erythroxylon coca resultaram na extração dos alcalóides: eritroxila por GAEDCKE (1855), e cocaína, por NIEMANN (1860). O potencial do uso da cocaína, como anestésico local, foi primeiramente descrito por MORENO Y MAÍZ (1868), um cirurgião das Forças Armadas Peruanas, através de uma monografia pouco conhecida. Entretanto, a utilidade clínica da cocaína só foi reconhecida em 1884, quando KOLLER descreveu que a instilação no saco conjuntival resultava na anestesia tópica do olho. Estas observações conduziram ao uso intenso da cocaína como anestésico tópico em oftalmologia. Um ano após a descoberta por KOLLER das propriedades tóxicas da cocaína, HALSTEAD (s.d.) administrou-a através de injeção com a finalidade de produzir bloqueio do nervo periférico. BIER (1898) executou a anestesia subaracnoidéia com cocaína. Estes experimentos precursores representaram um imenso avanço para a cirurgia, mas alguns efeitos colaterais, agudos ou crônicos, vieram junto com o uso clínico da cocaína. Os efeitos agudos provinham da toxicidade sistêmica, e os efeitos crônicos, das propriedades de produzir dependência. A gravidade destas reações adversas resultou num grande esforço para sintetizar substâncias químicas que possuíssem as propriedades anestésicas benéficas da cocaína, mas sem serem acompanhadas de efeitos colaterais tão sérios. Um dos maiores programas no campo de pesquisas da anestesia local ainda é o desenvolvimento de drogas anestésicas com índice terapêutico favorável.

A identificação química da cocaína como éster do ácido benzóico conduziu à síntese de numerosos compostos, que são ba

sicamente ésteres derivados de ácido benzóico. A benzocaína , um anestésico local com baixa solubilidade em água, foi identificada por RITSERT (1890). Devido a sua pouca solubilidade em água, que limita sua utilização para injeção, este composto permaneceu esquecido por muitos anos. Finalmente, a benzocaína foi reconhecida como anestésico tópico eficaz, permanecendo atualmente como uma droga valiosa para a obtenção da anestesia de superfície das membranas mucosas. EINHORN & BRAUN (1905) relataram a síntese da procaína, um éster do ácido para-aminobenzóico. A procaína era suficientemente hidrossolúvel em solução, possuindo uma margem de segurança local e sistêmica aceitável para uso clínico como agente injetável em anestesia regional .

Após o lançamento da procaína, vários compostos similares foram sintetizados. A tetracaína, o mais potente da série dos ésteres do ácido para-aminobenzóico, surgiu em 1930. A cloroprocaína, o menos tóxico deste grupo químico, foi descrita pela primeira vez em 1952. Estes dois derivados do ácido para-aminobenzóico ainda são largamente usados clinicamente como anestésicos locais.

Até meados do século vinte, a maioria dos compostos anestésicos locais sintetizados era de derivados do ácido benzóico, como a tetracaína e a cloroprocaína. Infelizmente, a maior desvantagem das substâncias deste grupo químico tem sido sua tendência de produzir reações alérgicas, ou tipo sensibilização. Uma grande descoberta na química dos anestésicos locais aconteceu em 1943, com a síntese da lidocaína por LOFGREN. A lidocaína representou a maior descoberta química em relação às drogas anestésicas locais anteriores, pois não era um éster ,

mas uma amida derivada do ácido dietilaminoacético. Esta nova classe de anestésicos locais, tipo amida, não oferece somente algumas vantagens em termos de atividade anestésica. Ainda mais importante, tais compostos parecem ser relativamente livres de reações de sensibilização características dos ésteres derivados do ácido para-aminobenzóico. Todos os novos anestésicos locais introduzidos na prática clínica têm sido de estrutura básica do tipo amida. A mepivacaína, prilocaína, bupivacaína e etidocaína, que representam as aquisições mais recentes do arsenal anestésico local, são compostos químicos do tipo amida, como a lidocaína, com algumas diferenças no perfil farmacológico quando comparados à lidocaína e uns aos outros.

2. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A ação de um anestésico local é de estabilização de membrana: o potencial de repouso é mantido, mas a resposta à estimulação fica inibida. O anestésico local para atuar deve primeiro penetrar nos tecidos adjacentes e na bainha nervosa. Por tanto, somente a forma neutra pode ter acesso à membrana celular.

De acordo com os dados de RITCHIE et al. (1965), o cátion é provavelmente a forma ativa da molécula. Eles demonstraram isso da seguinte maneira: prepararam nervos intactos e sem bainha em líquidos para imersão de diferentes valores de pH e acrescentaram diferentes concentrações de lidocaína. Pela medi

da do potencial de ação produzido pela estimulação do nervo , conseguiram encontrar a concentração mínima de lidocaína necessária para produzir um bloqueio de condução em diferentes condições de pH. Eles mostraram que enquanto um pH alto favorece o bloqueio pela lidocaína no nervo intacto numa preparação sem bainha, o pH ótimo para a ação da lidocaína é neutro. Assim, onde era necessária pouca ou nenhuma penetração, a concentração eficaz mais baixa era aquela que continha, predominante, a forma catiônica da droga.

Não obstante, "in vivo" deve estar presente uma certa concentração mínima de base livre nos tecidos, a fim de penetrar e produzir bloqueio nervoso. Essa concentração anestésica local mínima depende sobretudo da configuração molecular da droga e parece estar relacionada com a sua solubilidade lipídica e ligação protéica características (EKENSTAM, 1966). Assim, a potência elevada, a solubilidade lipídica alta, a toxicidade aguda alta e, de certo modo, a duração de ação longa, todas estão relacionadas entre si. Um pKa alto tende, entretanto, a reduzir a concentração da base presente nos tecidos e aumenta a solubilidade aquosa da molécula, portanto, acelera sua remoção local de ação (ASTROM, 1966). A produção de vasodilatação local pelo anestésico local, por si só também acelera sua remoção e, portanto, encurta sua ação.

ACÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS NA MEMBRANA CELULAR - Ini-

cialmente, eles aumentam o limiar de excitação elétrica, reduzem a velocidade de aumento do potencial de ação e diminuem a propagação do impulso; eventualmente, bloqueiam de todo a condução (RITCHIE & GREENGAR, 1966). Atuam como estabilizadores de membrana e inibem o aumento transitório da permeabilidade aos ions em resposta à estimulação. Várias teorias tentaram explicar o modo de ação dos anestésicos locais. A liberação de ions cálcio da membrana celular precede a despolarização da membrana, e tem-se demonstrado que os anestésicos locais bloqueiam a liberação de ions cálcio, os quais atuam por si mesmos como estabilizadores de membrana. Sugere-se que os anestésicos locais interferem no transporte de sódio, potássio ou cálcio através da membrana, formando complexos com os fosfolipídios, que normalmente agem como transportadores de ions inorgânicos. Mais recentemente, as alterações foram descritas de modo diferente (EKENSTAM, 1966). Acredita-se que a camada de proteínas da membrana da célula nervosa possui locais receptores, os quais, quando estimulados, iniciam a despolarização da membrana pelo aumento do tamanho dos poros, para permitir a passagem de grandes ions hidratados de sódio. Diz-se também que os anestésicos locais se adaptam a esses locais receptores tornando-os inaproveitáveis, assim estabilizando a membrana e evitando que a despolarização se instale. Portanto, esta é uma ação análoga à de várias drogas, tais como os bloqueadores neuromusculares.

Todos os tipos de fibras nervosas são atingidos pelos anestésicos locais, mas as fibras pequenas são mais facilmente bloqueadas do que as grandes e as não mielinizadas mais do

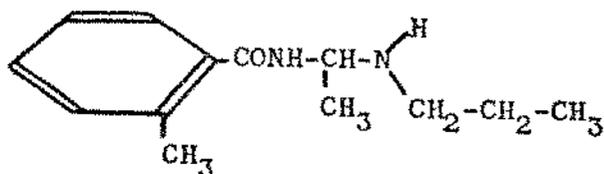
que as mielinizadas. Assim, a dor e a temperatura são as modalidades mais sensíveis e a força motora somática é a menos sensível. As fibras autônomas estão entre as que são mais rapidamente bloqueadas, explicando o aparecimento precoce da vasodilatação na área atingida. O relaxamento, isto é, a perda do tônus muscular, instala-se mais rapidamente do que a paralisia motora, talvez devido à interrupção do lado sensitivo do arco reflexo.

3. A PRILOCAÍNA COMO ANESTÉSICO LOCAL

PRILOCAÍNA ("CITANEST^R" - PROPITOCAÍNA ou L67)

A prilocaína, anestésico local utilizado neste trabalho, surgiu em 1960, logo após a mepivacaína, do mesmo laboratório que a lidocaína-AB Astra, mas ela foi sintetizada por LÖFGREN, alguns anos antes.

Propriedades Físico-químicas: A prilocaína é uma amida-orto-toluidina e é uma amina secundária.



Seu Pk_a é 7,89 e ela é ligeiramente menos solúvel nos lipídios

que a lidocaína. As soluções de prilocaína são estáveis e podem ser autoclavadas.

A. Farmacologia experimental e toxicologia; metabolismo

TRUANT (1964) , de Worcester, EE.UU. (The Biological Research Laboratories, Astra Pharmaceutical Products), apresentou o desenvolvimento histórico desta nova droga, fazendo referências ao trabalho pioneiro de clínicos e farmacologistas realizados na Suécia e em outros países desde 1953. O parentesco químico, características e propriedades da prilocaína são, em suma, os seguintes: ao contrário da prócaína , que é o éster do ácido para-aminobenzóico, tanto a Xylocaína^(R) como a prilocaína são amidas. Isto lhes confere maior estabilidade química em temperaturas elevadas, mesmo em presença de meio fortemente ácido ou alcalino.

As soluções aquosas de lidocaína e de prilocaína tole-ram a fervura em autoclave sem sofrerem decomposição.

A prilocaína pode ser diferenciada quimicamente do seu predecessor lidocaína pelas seguintes alterações:

1. A prilocaína possui apenas um grupamento metila em posição orto junto ao grupo amida, no núcleo benzênico e é, portanto, um derivado da toluidina, ao passo que a lidocaína (2 grupos metila) é derivada da xilidina.
2. A prilocaína possui uma cadeia ramificada intermediária, na qual há um carbono assimétrico, enquanto a cadeia intermediária da lidocaína é reta; a prilocaína é, na verdade, uma mistura racêmica.
3. A prilocaína é uma amina secundária com um grupamento propila.

As experiências farmacológicas em animais revelaram , segundo TRUANT (1964), que a potência intrínseca da prilocaína, determinada no nervo periférico isolado é, aproximadamente, 30% inferior à da lidocaína.

Apesar destas suas ações, os eventos bioelétricos do nervo são qualitativamente similares. Os testes em animais, com anestesia tópica, infiltrativa e bloqueio de nervo, demonstraram que a prilocaína é comparativamente tão eficaz quanto à lidocaína, no que diz respeito à latência, frequência de efeito e duração da anestesia. É digno de nota, todavia, que os efeitos anestésicos da prilocaína, em solução sem vasoconstritor , são significativamente mais duradouros, tanto em infiltração , quanto em bloqueio de nervo, fato esse que é mais evidente na anestesia peridural do gato. ASTROM (1966) da Suécia (Dept. of Phys, Karolinska Institute, Estocolmo), assinalou que a prilocaína é removida mais lentamente do local de injeção, o que poderia explicar a aparente discrepância de que ela possui uma eficácia igual ou maior do que a lidocaína em vivo, apesar de uma eficácia menor, quando é comparado em base molar em preparação de nervos isolados.

KATZ (1964) de Nova York, EE.UU. (Dept. of Anesth., Columbia University), em seus estudos preliminares, relatou que a prilocaína parece ter ação anti-arrítmica e produzir bloqueio neuro-muscular.

GUEDES (1965) da Inglaterra (Dept. of Anesth. University of Liverpool) apresentou seus estudos sobre o metabolismo da prilocaína marcada com o isótopo C_{14} .

A conclusão mais importante destes estudos da toxicida-

de "in vivo" é de que a prilocaína é menos tóxica no sistema nervoso central do que a lidocaína. Além disto, a prilocaína é desdobrada no organismo de maneira mais rápida do que a lidocaína. Quando apareceram sintomas tóxicos com doses elevadas de prilocaína, eles desapareceram rapidamente. Por via venosa, em doses fracionadas em coelhos e camundongo, a prilocaína pode ser administrada em uma dose total de mais do que o dobro da lidocaína. Essas características indicam que a prilocaína pode ser considerada como tendo uma excepcional margem de segurança clínica.

B. Farmacologia clínica

Este capítulo foi introduzido por BROMAGE (1964), de Montreal, Canadá (Dept. of Anesth. Royal Victoria Hospital), que apresentou uma série de 659 pacientes, nos quais tinha usado o bloqueio epidural lombar, de maneira a comparar as propriedades analgésicas da lidocaína e da prilocaína. Ele observou que a prilocaína tem uma latência maior em relação à lidocaína, mas que a solução de prilocaína sem epinefrina tem uma duração mais prolongada. A qualidade do bloqueio em todas as soluções testadas aumentou pela adição de epinefrina a 1:200 000, enquanto que a solução de cloridrato a 3% não tinha vantagem prática sobre a solução a 2%. Todavia, BROMAGE (1964) declarou que as soluções equilibradas com gás carbônico e com a base anestésica, quer de lidocaína, quer de prilocaína, eram superiores em todos os aspectos ao bloqueio produzido pelas concentrações equivalentes dos cloridratos respectivos.

Sob o ponto de vista prático, o efeito mais importante

diz respeito à adição de epinefrina ao anestésico local. ALBERT & LÖFSTROM (1961), de Estocolmo, Suécia, (Dept. of Anesth., Serafinerlasarettet) estudaram este aspecto realizando bloqueios bilaterais do nervo cubital em 10 voluntários adultos, usando lidocaína e prilocaína em "Técnica encoberta". Seus resultados foram os seguintes:

1. A prilocaína em solução sem vasoconstritor tem um tempo de ação duplo ao da lidocaína.
2. Todavia, a adição de epinefrina apenas dobra a duração da atividade da prilocaína, ao passo que prolonga 4 vezes a duração da ação da lidocaína.
3. O tempo para o reaparecimento da percepção dolorosa até a regressão completa do bloqueio (tempo de regressão) também aumentou com a epinefrina.

ERIKSSON & GRANBERG (1964), de Estocolmo, Suécia, (Kirurgiska Kliniken, Karolinska, Sjukhuset), estudaram a excreção renal da prilocaína. Além de ser eliminada por filtração glomerular, existe uma secreção tubular do anestésico.

LUND (1964), de Johnstown, Pens., EE.UU. (Dept. of Anesth., Conemaugh Valley Memorial Hospital) apresentou em seu estudo a correlação existente entre a concentração sanguínea - (venosa) e líquido cefalorraquidiano, em anestesia peridural com prilocaína e lidocaína. Os resultados indicam que "a prilocaína provavelmente possui poder de penetração maior". Apresentou ainda considerações sobre o local de ação dos anestésicos locais em anestesia peridural.

SCOTT (1964), de Edinburgo, Escócia (Royal Infirmary

ry) discutiu os níveis plasmáticos da lidocaína e da prilocaína, quando usados em anestesia peridural e em bloqueio intercostal. Demonstrou que os valores máximos alcançados com as soluções de lidocaína sem epinefrina eram de 40% a 50% superiores àqueles com a prilocaína e que esse efeito não era relacionado com o local de injeção.

A adição de epinefrina a 1:80 000 à lidocaína determinou uma queda de 25% nos valores máximos médios, mas não alterou as concentrações sanguíneas da prilocaína com vasoconstritor. Comentando a respeito, SCOTT (1964) afirma que "a ausência de qualquer efeito da epinefrina (sobre as concentrações sanguíneas da prilocaína) pode ser devido ao fato de que, com os níveis plasmáticos baixos obtidos com as soluções de epinefrina, tornou-se tecnicamente difícil demonstrar uma redução significativa. A diferença pode ainda ser devida à ausência do efeito vasodilatador, próprio da lidocaína, e a uma propriedade adrenolítica da prilocaína".

TELIVUO (1964), de Helsinqui, Finlândia, (Dept. of Thoracic Surgery, University of Helsinqui), relatou em estudo experimental, os efeitos dos anestésicos locais modernos na mucosa das vias aéreas inferiores. A lidocaína e prilocaína não mostraram nenhuma diferença significativa de níveis sanguíneos após aplicação intra-traqueal. Quando se adiciona epinefrina, as diferenças dos níveis com e sem epinefrina diferem significativamente, sendo maiores com a lidocaína. No entanto, a absorção sanguínea é sujeita a variações individuais e a variações de técnica. O tamanho das gotas nebulizadas determina o seu ponto de precipitação, bem como o estado da mucosa.

BROMAGE (1964) observou níveis sanguíneos de 10 micro - gramas/ml após vaporização intratraqueal de lidocaína. TELIVUO (1964) concluiu que a baixa toxicidade da prilocaína oferece vantagem considerável nesta forma de aplicação. Todavia, o tempo de ação da prilocaína a 4% é mais curto e a latência maior do que a lidocaína a 4%, usando-se como ponto de referência a tosse provocada. A duração com lidocaína era de 80 a 90 minutos, enquanto que com a prilocaína foi de menos de 60 minutos.

C. Tolerância clínica e toxicidade

Este tópico foi introduzido por T. GORDH (1964), de Estocolmo, Suécia (Dept. of Anesth., Karolinska Sjukhuset), num trabalho intitulado: "Complicações dos anestésicos locais". Essas complicações devem tornar-se bem menos frequentes após a introdução da prilocaína, como foi demonstrado pelo trabalho de ENGLESSON (1960), de Uppsala, Suécia (Dept. of Anesth., Akademiska Sjukhuset), sobre "Tolerância intravenosa à prilocaína e à lidocaína". Investigou 20 voluntários pela técnica encoberta. Foram administrados 200mg de prilocaína por via venosa, em dois minutos e vinte segundos, sem medicação prévia. Oito dias depois, foram administrados 200mg de lidocaína pela mesma via e com a mesma velocidade. Esta foi a dose máxima sem vasoconstritor. Os voluntários reagiram todos com o mesmo tipo individual de reação a ambos anestésicos locais, porém com maior ou menor intensidade. Os sintomas subjetivos (sonolência, sensação de frio, opressão precordial, distúrbios da audição, cefaléia, endurecimento dos lábios e da língua) foram consideravelmente menos evidentes com prilocaína, em comparação com a lidocaína e

também desapareceram mais rapidamente. Após a lidocaína, houve alterações eletroencefalográficas em 3 casos e fasciculação muscular em 7 casos; após a administração da prilocaína, não se observaram estes fenômenos. A pressão arterial, bem como a tensão parcial dos gases sanguíneos, não evidenciou alterações essenciais com ambos os anestésicos. Na maioria das experiências, a frequência do pulso permaneceu inalterada ou mostrou um aumento pequeno. Em alguns casos, houve taquicardia transitória. Também este sintoma era mais acentuado e de duração maior com a lidocaína em relação à prilocaína. Numa série experimental posterior, 19 indivíduos que participaram da primeira investigação receberam 400mg de prilocaína por via venosa, injetados em 4 minutos. Em 14 casos, a reação foi insignificante e menos acentuada à que se seguiu à injeção de 200mg de lidocaína, e em 5 casos a reação foi idêntica a esta.

As determinações repetidas da concentração plasmática de prilocaína e lidocaína durante os 40 minutos após a injeção mostraram resultados interessantes e instrutivos.

Após doses de 200mg, a concentração de prilocaína foi, em todas as ocasiões, consideravelmente inferior à de lidocaína. Esta diferença era nítida 40 segundos após o final da injeção e, depois de 5 minutos, era estatisticamente significativa.

Não se observaram diferenças no nível de concentração plasmática, após a dose de 400mg de prilocaína, em comparação com a dose de 200mg, após 5, 10 e 20 minutos. Apenas após 40 minutos as concentrações plasmáticas, após a dose de 400mg, eram significativamente mais elevadas do que as que se obtinham

após a dose de 200mg ($P=0,01$).

Os estudos de tolerância no homem demonstraram nitidamente que a prilocaína é melhor tolerada do que a lidocaína. Os resultados da série experimental com a dose dupla de prilocaína (400mg) indicam que a tolerância é da mesma ordem e magnitude que as que se encontram nas experiências com animais. O grau de tolerância para a prilocaína é de, pelo menos, o dobro do que da lidocaína.

Formação de metahemoglobina - Este efeito colateral demonstrado por ONJI (1964), de Kashiwara-Shi (Dept. of Orthopedic Surgery, Nara Medical College), Japão, ocorre com a prilocaína e não com a lidocaína, como foi demonstrado em gatos e observado em 50 pacientes. Estes receberam doses variando de 200 a 1.600mg de prilocaína por injeção epidural, sendo então observado um aumento da metahemoglobina superior a 10% do nível inicial, em alguns casos. A concentração de metahemoglobina aumenta paralelamente com a dose de prilocaína administrada. A única sintomatologia apresentada foi uma cianose em um caso com uma concentração de 2,79%. Na maioria dos casos, a concentração máxima de metahemoglobina verificou-se entre 3 e 5 horas após administração de prilocaína, desaparecendo dentro de 24 horas após a injeção. Em vista destes resultados, Y.ONJI (1964) recomenda uma dose máxima única de prilocaína de 10mg/Kg peso corporal.

Naturalmente, deu-se muita atenção na Suécia a estes resultados observados no Japão e HJELM (1964) (Dept. of Anesth. Akademiska Sjukhuset) apresentou um trabalho sobre seus estudos clínicos e químicos da prilocaína. Sob o ponto de vista clí

nico, tem importância primordial o seguinte comentário de HJELM (1964): "Não nos foi possível descobrir nenhum sinal clínico de deficiência no transporte de oxigênio após grandes quantidades de prilocaína. Não foi encontrada nenhuma alteração nos valores de bilirrubina sérica, haptoglobina, creatinina e transaminase (GTP) atribuíveis à prilocaína. Foi observado um ligeiro aumento dos corpúsculos de Heinz. A metahemoglobinemia pode ser evitada ou revertida pela utilização de azul de metileno, na dose de 1mg/Kg peso, mas não pelo ácido ascórbico. A metahemoglobinemia é provavelmente induzida por um derivado metabólico da prilocaína".

D. Investigações clínicas

Após estar esclarecido o que se poderia esperar deste novo anestésico local e delineados os pontos de precaução, os resultados das investigações clínicas serão descritos abaixo.

Esta série de trabalhos foi iniciada por BONICA (1957), de Seattle, EE.UU. (Dept. of Anesth., University of Washington) que descreveu os princípios que regem o uso do método encoberto na avaliação clínica de uma nova droga como a prilocaína.

CRAWFORD (1964), de Springfield, EE.UU. (Dept. of Anesth., St. John Hospital and Burge Protestant Hospital), avaliou a segurança clínica e eficácia da prilocaína em mais de 1.600 pacientes. "A incidência de analgesia adequada foi maior do que 95%, enquanto a incidência de efeitos colaterais foi extremamente baixa. Foram usadas doses de 900mg e mais, especialmente em anestesia peridural, sem nenhum efeito colateral significativo. Comparando a prilocaína com a lidocaína e carbocai

na, este autor observou potência igual, com latência algo superior para a lidocaína, mas uma duração que excedia a das duas, quando as três drogas eram usadas sem vasoconstritor.

Em outro estudo clínico, foi observada a produção de metahemoglobina pela prilocaína. Foi evidenciada uma relação de dose e resposta entre a prilocaína e a metahemoglobina. Dose de 400mg de prilocaína não produziu grau estatisticamente significativo de metahemoglobina. Todavia, em dose de 600mg ou mais, foi observada quantidade significativa de metahemoglobina. A metahemoglobina parece alcançar o seu nível máximo em 90 a 120 minutos e retorna espontaneamente a seu nível basal dentro de 3 a 5 horas. Não se observaram sinais clínicos de hipoxia em nenhum dos pacientes nos quais se diagnosticou metahemoglobina.

Numa terceira série de pacientes, foi avaliado o efeito da prilocaína, no sangue periférico, sobre as funções hepática e renal. Não foram observadas alterações significativas nos diversos estudos funcionais nas 24 horas, após o uso da prilocaína, em doentes submetidos à hemorroidectomia. Em conclusão, CRAWFORD (1964) afirma "parece que a prilocaína representa um anestésico local potente, com uma grande margem de segurança, cujo único efeito colateral parece ser a produção de metahemoglobina, quando usado em altas doses".

FORTUNA & BRUSSAROSCO (1964), de Santos, SP, Brasil (Serviço de Anestesia e gases da Santa Casa), apresentaram em uma avaliação clínica, dois pacientes que tiveram reações tóxicas após o uso da prilocaína, presumivelmente porque foram usadas doses relativamente altas em concentrações a 3%.

IAMAMURA E KAWAGUCHI (1960), de Tóquio, Japão (Dept. of Anesth., Tokio University Hospital), também usaram a prilocaína a 3% em 151 casos, sem observar efeitos colaterais graves. Quanto à latência, não encontraram diferença significativa entre prilocaína a 3%, carbocaína a 2% e lidocaína a 2%. O início da ação foi determinado sobre uma área de 10 dermatômos, fazendo-se em 10 minutos, na maioria dos casos; também a difusão dos três agentes foi idêntica. A duração média da anestesia com prilocaína a 3% foi de $100 \pm 7,7$ minutos; com a carbocaína, foi de $76,7 \pm 6,4$ minutos e com lidocaína a 2% foi de $56,7 \pm 3$ minutos. Apenas a duração média da ação da lidocaína foi significativamente menor ($P < 0,01$). Raramente observou-se sonolência após a injeção de prilocaína, em contraste com a lidocaína; a incidência da hipotensão foi comparável àquela observada com a lidocaína ou carbocaína. Não se observaram convulsões generalizadas. Em 11 pacientes, observaram-se calafrios, 5 a 30 minutos após a injeção do anestésico. Quanto à metahemoglobinemia, o autor encontrou-a associada a uma ligeira cianose, quando foram usadas doses grandes de prilocaína.

PALACIOS (1961), da cidade do México (Hospital Francês), observou 163 pacientes com bloqueio peridural, com soluções a 1%, 2% e 3%. Apesar do número relativamente pequeno de casos, permitiu-se tirar as seguintes conclusões preliminares:

1. Existe uma diferença pequena entre as soluções de 1% e 2% de prilocaína e de lidocaína. A primeira apresenta uma duração um pouco maior, maior difusão e maior intensidade de analgesia.
2. As diferenças de difusão, duração e intensidade da anestese -

sia, bem como tolerância, são nítidas entre as soluções a 2% e 3%. Concluiu VASCONCELOS (1964): "Com o uso da solução a 3%, a dose deve ser estabelecida cuidadosamente e não deve ser excedida. Nesta concentração, a prilocaína deve ser usada com cautela e apenas por anestesiistas experimentados. O paciente deve ser mantido sob supervisão clínica cuidadosa durante todo o tempo de ação da droga".

WENDL (1964), de Hamburgo (Fraouklink Finkmau) resumiu o seu trabalho da seguinte maneira: "Após usar a lidocaína com anestésicos locais, com ótimos resultados, começamos a usar a prilocaína, em 1960, num programa experimental em larga escala. Após o seu uso em mais de 4.000 anestésias, entre as quais 2.936 bloqueios peridurais, estamos em posição de oferecer sugestões quanto à dosagem. A prilocaína permite o emprego de doses aproximadamente 30% maiores do que seu predecessor - lidocaína. Isto se deve a sua toxicidade menor, permitindo uma dosagem mais liberal e sem complicações em uso rotineiro. Usando-se este agente, não há necessidade de, em anestesia peridural, colocar a agulha diretamente no segmento a ser bloqueado, podendo-se usar sempre um espaço intervertebral. Normalmente, deve-se associar a prilocaína com epinefrina 1:200 000 para prolongar os seus efeitos analgésicos. Como regra geral, todas as operações abdominais podem ser realizadas usando, nesta técnica, volume de 30ml de solução aquosa de prilocaína a 1,5% com epinefrina. Os doentes, bem como aqueles que não podem ser expostos a uma queda da pressão arterial, devem ser excluídos desta rotina".

O trabalho de SADOVE (1964), de Chicago, EE.UU.(Dept.

of Anesth., University of Illinois) representou uma experiência variada e foi um dos pesquisadores que chamou a atenção da Astra sobre o fenômeno do aparecimento da metahemoglobina. De acordo com este investigador, que prefere usar concentrações de 3%, a prilocaína tem as seguintes características: a anestesia produzida é, de início, rápida, a difusão é boa e a duração é satisfatória. Além disto, parece que a sua característica mais favorável é o seu índice anestésico elevado. Obteve-se analgesia adequada para diversas intervenções cirúrgicas com doses de 400 a 600mg de prilocaína. Todavia, numa tentativa de determinar o limite máximo de segurança da prilocaína, foram administradas doses maiores de 600mg em 382 pacientes, com efeitos colaterais mínimos. Embora se tenha administrado prilocaína em alguns pacientes em doses de 1.000mg, a incidência total de efeitos colaterais foi de 1,9%. A metahemoglobinemia parece ser uma complicação com o uso da prilocaína em grandes doses, que se manifesta por cianose em alguns pacientes e que não é possível de correção pela administração de oxigênio. Porém, até o momento, isto não parece representar uma contra-indicação ao uso da droga.

IWATSUKI (1964), de Sendai, Japão (Dept. of Anesth., Tohoku University) comparou a prilocaína à lidocaína em uso clínico com ênfase à sua potência e efeitos colaterais. "Os testes com botão intracutâneo em voluntários revelaram que não havia diferença significativa na duração da ação analgésica lo-cal entre os dois agentes. Quando usados em bloqueios peridurais contínuos, também não se demonstrou diferença significativa na duração de ação e na incidência de efeitos colaterais, ex

ceto que em alguns casos com lidocaína foi observada uma certa sonolência. Um teste encoberto, pesquisando as reações tóxicas depois da administração epidural de quantidades e doses progressivamente maiores, revelou que os sintomas tóxicos aparecem com doses de 12mg/kg peso ou mais com ambas as drogas, parecendo ser a incidência um pouco maior com a lidocaína do que com a prilocaína. A adição de epinefrina às soluções diminui a incidência destes sintomas. Seria interessante assinalar as diferenças nos tipos de reações tóxicas com a lidocaína e a prilocaína. A cianose observada após a administração de prilocaína, embora rara, deve ser "investigada com maiores detalhes".

SAUNDERS (1964), de Adelaide, Austrália (Queen Elizabeth Hospital) fez uma comparação similar apresentando um estudo sobre 6.207 pacientes. ALLISON (1964) leu um relatório sobre uma investigação clínica realizada com prilocaína a 5% em raqueanestesia pesada, trabalho de GRANKSHAW (1960), de Melbourne, Austrália (Prince Henry's Hospital). A solução hiperbárica a 5% de prilocaína foi utilizada em cirurgia transuretral em 106 raqueanestesias, de um total de 339. Nos outros casos, foi usada a lidocaína ou a nupercaína. A equipe observou que com a prilocaína o início da anestesia era mais lento, associado a uma duração maior da analgesia. Observou-se também que muito poucos dos casos anestesiados com a prilocaína (1,9%) necessitou de anestesia suplementar, percentagem esta que, para as duas outras drogas foi de 4, de 6 e de 6,5%, respectivamente.

Um dos trabalhos de grande importância sobre a prilocaína em medicina foi apresentado por ERIKSON (1964), um dos

primeiros a experimentar a prilocaína. Este autor relatou uma série de 110 bloqueios axilares realizados em crianças com prilocaína a 1% com epinefrina.

Usou-se a técnica modificada desenvolvida pelo autor, utilizando um garrote venoso abaixo da axila e injetando o anestésico no feixe vasculonervoso acima ou abaixo da artéria umeral, ao nível da axila. Obteve-se anestesia boa em 75% dos casos, razoável (necessitando injeções suplementares) em 18% e falha em 7%. Deve-se assinalar, entretanto, que os bloqueios foram feitos pelos cirurgiões que tratavam das fraturas, muitos dos quais tinham recebido apenas uma demonstração sumária antes de experimentar a técnica. Não se observaram efeitos colaterais ou tóxicos em nenhum dos casos.

GOLDMAN (1964) de Londres, Inglaterra (Dept. of Anesth. Institute of Dental Surgery of Eastman Dental Hospital) resumiu sua observação com prilocaína em cirurgia dentária da seguinte forma:

"Fez-se a comparação entre a lidocaína, que é reconhecidamente o anestésico padrão e o novo composto - prilocaína. O resultado da experiência demonstra a toxicidade diminuta deste novo agente. Os resultados de uma experimentação com o método encoberto em grande escala, em cirurgia dentária, na qual tomaram parte 67 cirurgiões, sendo relatada a experiência de 12.000 casos, foram demonstrados em histogramas. Nesta investigação, ficou patente que uma solução de prilocaína a 3% com epinefrina 1:300 000 é tão eficaz quanto a solução de lidocaína "standard" mas, em infiltração, a analgesia dos tecidos moles dura consideravelmente menos. Foram discutidos efeitos colaterais in

teressantes e comparada a ação da prilocaína com outros agentes anestésicos, bem como o valor das diferentes concentrações de epinefrina. A incidência da dor inicial com a solução de prilocaína a 3% foi significativamente menor, bem como a latência, em comparação à lidocaína. Sugere ainda que esta solução contendo pouca epinefrina seria desejável nos casos em que a cirurgia seria possivelmente completada em 30 minutos, podendo ser empregada em pacientes com pressão arterial elevada e com arteriosclerose".

HOLMDAHL (1964), da Universidade de Uppsala, fez os seguintes comentários a respeito do uso clínico da prilocaína:

"Como o objetivo principal de qualquer droga nova é a sua utilidade no homem, eu gostaria de limitar meus comentários aos aspectos do uso clínico da prilocaína. Em última análise, devemos considerar com muito cuidado o índice terapêutico de qualquer agente farmacológico introduzido em uso clínico em medicina, isto é, a relação da dose clínica com a dose tóxica. Compararemos as propriedades clínicas da prilocaína com o padrão clínico aceito que é a lidocaína".

"Com respeito à eficácia clínica, a prilocaína demonstrou possuir essencialmente as mesmas propriedades anestésicas da lidocaína, numa variedade de técnicas anestésicas. Todavia, há algumas diferenças. Por um lado, parece que a prilocaína tem uma latência algo maior do que a lidocaína. Como a latência pode ser alterada por uma variedade de fatores, tais como a adição de epinefrina, mudança de concentração ou de volume, processo anestésico etc., esta não parece ser uma diferença significativa na maioria das situações. Por outro lado, a prilocaína

na tem uma duração de ação maior que a lidocaína em doses equivalentes e esta diferença tem importância clínica. Além do mais, é aparente que a prilocaína pode produzir uma anestesia de duração suficiente para a maioria das intervenções cirúrgicas, sem adição de epinefrina".

"Considerando a toxicidade deste novo agente comparado com a lidocaína, as observações em animais foram confirmadas no homem. Os estudos em animais demonstraram e no homem foi confirmado que os sintomas de intoxicação do sistema nervoso central com a prilocaína só aparecem com doses duas vezes maiores do que com lidocaína. A maior parte das informações apresentadas até agora indica que esta diferença de toxicidade entre esses agentes deve ser maior do que duas vezes, se a dose não é administrada por via venosa. Esta diferença de toxicidade é, provavelmente, devida às diferenças na velocidade de absorção, distribuição e metabolismo da droga".

"O índice terapêutico maior da prilocaína propicia um uso de quantidades progressivamente maiores para bloqueios, nos quais se necessitam volumes grandes, bem como concentração elevada para obter resultados satisfatórios".

"Seu uso em tais técnicas levou à descoberta da metahe-maglobinemia. Este efeito colateral peculiar é aparentemente relacionado com algum metabólito da prilocaína. A quantidade de metahemoglobina formada pela administração de prilocaína, em doses adequadas para a maioria dos bloqueios, é pequena e transitória e não parece ter significado prático nenhum, porque geralmente uma pequena diminuição da hemoglobina existente é facilmente compensada por um aumento do débito cardíaco. Além do

mais, esta metahemoglobinemia não foi associada com nenhum sinal de toxicidade orgânica e pode-se ter em mente a possível produção de metahemoglobina após doses elevadas de prilocaína. Assim, por exemplo, em doentes com anemia grave ou com descompensação cardíaca, se a anestesia local for necessária, a diminuição ainda maior da hemoglobina existente para o transporte de oxigênio, que pode ser causada pela prilocaína, deve ser comparada com a maior toxicidade ou menor margem de segurança associada ao uso de outros anestésicos locais".

"Em vista da eficiência clínica demonstrada e da diminuição da toxicidade sobre o sistema nervoso central, da prilocaína, este agente parece possuir vantagens suficientes em comparação aos agentes anestésicos locais em uso corrente, de maneira que justifique o seu uso no campo da anestesia local".

3.1. Comparação com outros anestésicos, especialmente com a lidocaína.

Propriedades anestésicas locais - A potência da prilocaína é da mesma ordem da lidocaína e tem um bom poder de penetração, podendo ser usada para todos os tipos de anestesia local em concentrações idênticas às da lidocaína. Seu tempo de ação é o mesmo ou ligeiramente maior que o da lidocaína, mas ela não pode ser aumentada na mesma extensão pela adição de epinefrina (BROMAGE, 1964). Para anestesia dentária, sua ação é extremamente curta.

A administração de prilocaína produz um nível muito mais baixo de concentração sangüínea do que o produzido por igual dose de lidocaína. Isto é em parte determinado por um metabo -

lismo mais rápido e, possivelmente, também por uma captação maior pelos tecidos (ERIKSSON, 1966). Ela é, portanto, apenas cerca de um terço menos tóxica que a lidocaína após uma única dose, sendo consideravelmente menos cumulativa. A DL_{50} intravenosa em camundongos é cerca de 35mg/Kg, porém uma redução pequena na velocidade de infusão causa um aumento enorme na DL_{50} enquanto a DL_{50} subcutânea é muito mais alta que a da lidocaína.

Entretanto, embora seja relativamente segura do ponto de vista da toxicidade do sistema nervoso central, em doses grandes ou repetidas, ela tem uma desvantagem notável, que é produzir a metahemoglobinemia (SCOTT et al., 1964; ADAMSON & SPOE - REL, 1966; HJELM & HOLDAHL, 1965). O nível de metahemoglobina de um indivíduo normal é menos que 1 por cento do total de hemoglobina. Após 600mg de prilocaína, aumenta para cerca de 5 por cento. O pico da concentração produzida é diretamente proporcional à medida da dose de prilocaína. A concentração máxima de metahemoglobina é normalmente vista quatro a seis horas após a administração de prilocaína, declinando até o normal em 24 horas. Nesta situação, a metahemoglobinemia pode ser tratada satisfatoriamente com azul de metileno, 1mg/Kg. Contudo, sua ocorrência contra-indica o uso da prilocaína em várias situações, embora um aumento leve e transitório do nível de metahemoglobina seja inofensivo para a maioria das pessoas.

Recentemente, graças à preocupação crescente com o estudo da farmacodinâmica dos anestésicos locais, uma série de observações foram realizadas. Como que iniciando uma nova era na investigação dos anestésicos locais, o que foi reconhecido pelos pesquisadores da Astra Química Sueca, NEDER et al.,

(1970) realizaram um estudo importante sobre a toxicidade destes, afirmando: "Foi comprovado que o vasoconstritor adicionado à solução anestésica é o responsável pelos efeitos colaterais indesejáveis, seja pela sua origem química (catecolaminas) ou pela concentração elevada.

O que realmente importa é a potência da base anestésica e não o vasoconstritor. Quanto mais enérgica for a base anestésica, menor poderá ser a concentração do vasoconstritor."

Em 1972, NEDER et al. efetuaram o lançamento clínico no Brasil de uma nova base anestésica, a Prilocaina, comercializada com o nome de Citanest a 3% com Octapressin^R.

Com esse lançamento da Astra Sueca e com a pesquisa realizada ficou comprovado, entre nós, ser a Prilocaina um anestésico mais potente do que a Lidocaína e, conseqüentemente, pode dispensar concentrações altas de vasoconstritores, comuns nas demais especialidades. Procurou-se demonstrar que uma base forte (Prilocaina) não necessitava de vasoconstritor enérgico e a ela foi adicionado felipressina, que não é adrenérgico, evitando-se, assim, os inconvenientes para o lado da circulação, coração, retardo da cicatrização, aumento da glicemia etc.

Com estas perspectivas laboratoriais e clínicas, surgia no Brasil o "Citanest a 3% com Octapressin^R". A prilocaina (amina e amida) é um anestésico original da Suécia (LOFGREEN & TEGNER, 1953), com pH 3,6. O seu vasoconstritor, a felipressina, é um polipeptídeo sintetizado por Sandoz A.G., na Suíça, quimicamente é a fenilalanina 2-lisina 8-vasopressina ou PLV₂.

Após ensaios laboratoriais e clínicos, nos quais a prilocaina a 3% foi comparada aos demais similares do comércio,

concluiu-se ser, o mesmo, possuidor de curta latência, de efeito anestésico compatível com a clínica odontológica, além de não alterar a pressão arterial, o pulso, a respiração e, em consequência, não condicionar o paciente à lipotímia.

3.2. Concentrações utilizadas clinicamente

As concentrações recomendadas são as seguintes:

- Anestesia por infiltração - 0,5%
- Bloqueio de extremidade - 2 a 3%
- Bloqueio caudal e epidural - 3 a 4%
- Raquianestesia (experimental) - 5%

A prilocaína é atualmente comercializada para uso odontológico nos EE.UU. em solução a 4% sem epinefrina (fraca).

Quando uma concentração de 1:200 000 de epinefrina é adicionada a 4% de prilocaína, o produto é denominado "Citanest Forte^R".

No Brasil, a prilocaína é comercializada em solução a 3% com felipressina a 0,03UI/ml, sob o nome de "Citanest com Octapressin^R".

4. DROGAS VASOCONSTRITORAS

As drogas vasoconstritoras que se aplicam clinicamente às soluções anestésicas locais são as aminas simpaticomiméticas ou derivados sintéticos da vasopressina.

No grupo das aminas simpaticomiméticas mais utilizadas figuram a epinefrina e, secundariamente, a norepinefrina.

A fenilefrina, a nordefrina e a levonordefrina, também aminas simpaticomiméticas com potência inferior à epinefrina e norepinefrina, podem também ser utilizadas, porém com menor

frequência.

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

Vários estudos foram realizados com a epinefrina para maior elucidação do seu mecanismo de ação. Entre a literatura existente, procurou-se dar maior ênfase àquelas que mais se aplicam ao interesse deste trabalho.

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

Apesar de 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 anestesia local.

O mecanismo através do qual ocorre retardamento da absorção é genericamente explicado e universalmente aceito, com consequência da constrição do leito vascular terminal da zona de absorção, no próprio local da injeção, implicando que o fluxo sanguíneo, especialmente o capilar, é significativamente reduzido, resultando na diminuição da absorção.

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

Além destes mecanismos conhecidos para ação vasoconstritora da epinefrina, enfatizaremos também dados recentes importantes sobre seu valor terapêutico.

A epinefrina é freqüentemente usada com um anestésico local para prolongar seu efeito e retardar a absorção na circulação, assim reduzindo a incidência de intoxicação sistêmica. Contudo, uma causa comum de efeitos colaterais durante a anestesia local é a injeção intravascular venosa acidental. Nesse caso, a epinefrina pode ser tão perigosa quanto o próprio anestésico local. Tem-se demonstrado que a epinefrina, 5µg/ml (1:200 000), aumenta a toxicidade dos anestésicos locais injetados na veia de camundongos (HENN & BRATTSAND, 1966). Entretanto, parece improvável que uma dose total de 100-150µg, freqüentemente usada no homem, seja capaz de causar problemas. A epinefrina pode aumentar teoricamente a probabilidade da síndrome da artéria anterior da medula, uma complicação rara de anestesia peridural, e se for realizado um bloqueio digital, pode haver gangrena. Assim, antes de se usar epinefrina com um anestésico local, é importan

te, em qualquer situação, ter o máximo cuidado para assegurar que ela apresentará as propriedades benéficas que lhe são atribuídas. Quando a procaína, de ação muito curta, era um dos poucos anestésicos locais seguros, justificava-se o uso da epinefrina para qualquer intervenção mais breve. Ela aumenta a duração do efeito da lidocaína de modo considerável, e quando é necessário um bloqueio prolongado, pode reduzir o número de doses de repetição necessárias e retardar o aparecimento de toxicidade crônica e taquifilaxia. Não se deve esperar que um vasoconstritor de ação curta como a epinefrina eleve mais do que um pouco o tempo de ação de uma droga de ação prolongada. Pelo retardamento e redução do pico de absorção, ela pode diminuir a toxicidade sistêmica, mas mesmo este efeito é menos acentuado com as drogas novas - que são, em alguns casos, vasoconstritoras moderadas-, do que com os antigos anestésicos locais vasodilatadores. A epinefrina tem um efeito desprezível na duração e toxicidade da prilocaína, por exemplo (BRAID & SCOTT, 1965) e pouco efeito sobre a bupivacaína (REYNOLDS & TAYLOR, 1971). Ela é mais útil em áreas altamente vascularizadas, como o espaço intercostal e ligamentos largos e osso alveolar, do que no espaço peridural, menos vascularizado.

Para finalidades gerais, a epinefrina não deve ser usada com uma solução anestésica local em concentração maior do que 5µg/ml (1:200 000) e, em alguns casos pode ser suficiente uma concentração ainda mais baixa. Na odontologia, pode-se usar a epinefrina em dose de 1,25µg/ml (1:800 000), mas nestes casos a dose total, naturalmente, é pequena.

Além da epinefrina, droga vasoconstritora que encontra aplicação clínica junto às soluções anestésicas locais, temos também as derivadas sintéticas da vasopressina.

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 seqüência 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 com a mesma finalidade junto às soluções anestésicas locais, a epinefrina e a felipressina exercem suas ações provavelmente não nos mesmos sítios e nos mesmos locais do leito microvascular, causando efeitos diferentes, perceptíveis, muitos deles, mesmo em situações clínicas.

A epinefrina 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 receptores preponderantes nos vasos de microcirculação. Nas estruturas onde predominam os receptores β como na musculatura esquelética, a resposta à epinefrina é o relaxamento, causando vasodilatação.

As ações diretas da epinefrina 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, 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 simpaticomiméticos (BERDE, 1965). Seu efeito é acentuado sobre a microcirculação (BERLING, 1966), sendo a vasoconstrição menos intensa, porém mais prolongada do que em relação à epinefrina (MCKERMAN, 1966). Tudo indica que esses efeitos ocorrem do lado venoso da microcirculação (SANDOZ LABORATORIES, 1965; WATSON, 1973).

Em relação à associação destas substâncias vasoconstritoras aos anestésicos, pode-se chegar a algumas importantes observações, conforme se descreve abaixo.

Difere muito a toxicidade sistêmica da epinefrina e da felipressina, quando associadas aos anestésicos locais. Em pacientes humanos, a dose máxima de epinefrina recomendada pela AMERICAN DENTAL ASSOCIATION (Council on Dental Therapeutics , 1962) para uma seção odontológica é de 200 μ g, contida em aproxi

madamente 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 epinefrina (GOLDMAN, 1969). Parece haver mais o que se temer com a sobredosagem do anestésico em si (GLOVER, 1968), pois esta é a principal causa de mortes causadas por injeções de anestésicos locais (McDOWELL, 1970), do que com a toxicidade da felipressina. Há que se levar em conta, também, que a epinefrina 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 injetados nos tecidos não é clara (LUDUENA, 1969), pois há um intrincado balanço entre vasoconstricção 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 epinefrina 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 vasodilatadoras da procaína e vasoconstritoras da cocaína (WATERSON, 1976). Implantou-se então o conceito, ainda atual, de que a ação de epinefrina e, por ana-

logia, 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), KOROLKO - VAS & BURCKHALTER (1979) e NEIDLE et al., (1983); a redução do fluxo sangüíneo 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., 1967). Esta hipótese é reforçada pela observação do comportamento farmacodinâmico particular da prilocaína frente à epinefrina e o prolongamento da duração da anestesia pela felipresina (BASTOS, 1980), um vasoconstritor que pouco afeta o fluxo sangüíneo (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, causado 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 do tipo de 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 freqüentemente discordantes, principalmente no tocante à duração da anestesia (LUDUENA, 1969).

NEDER et al. (1976) demonstraram que a solução de prilocaína a 2%, com epinefrina a 1:200 000, tem eficácia comparável à lidocaína a 2% com epinefrina a 1:50 000, bem como à prilocaína a 3%, com felipressina a 0,03UI/ml e com outras soluções anestésicas comerciais. Esse achado confirma o ponto de vista de diversos autores (SINHA, 1939b; KEESLING, 1963 ; BENNETT, 1974) de que as concentrações de anestésicos e vasoconstritores utilizadas são, geralmente, mais altas que as necessárias para o bom desempenho 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) afirmaram existir uma correlação linear entre as concentrações do vaso -

constritor 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 epinefrina (COWAN, 1965, 1968 e 1969). A prilocaína, ao contrário, responde de modo diferente à epinefrina e à felipressina. Com a epinefrina, a curva dose-resposta é irregular e de difícil interpretação, pois o aumento ou a redução gradual nas concentrações produzem poucas alterações, de modo geral (BERLING, 1966; COWAN, 1969). Contudo, em certas faixas, com 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 epinefrina e da felipressina, utilizando larga faixa de concentrações, procurando abranger toda a curva dose-efeito. A maior duração ocorreu com a felipressina a 0,03UI/ml, como já fora observado por AKERMAN (1966) e GOLDMAN (1969). A metade, o dobro e o quádruplo desta concentração (0,015, 0,06 e 0,12UI/ml, respectivamente) produziram efeitos parecidos, porém menos acentuados, enquanto 1/4 (0,0075UI/ml) não teve nenhum efeito em relação ao controle, sem vasoconstritor. A epinefrina influenciou significativamente os parâmetros estudados, porém de modo inteiramente diferente; em resposta à escala de concentrações utilizadas, observou-se, surpreendentemente, uma inversão de efeitos, com as menores concentrações (1:400 000 e 1:800 000), quando a duração e intensidade (Índices DI) foram reduzidas em, respectivamente, 26% e 18% em relação ao controle. A maior duração foi causada pela concentração de 1:100 000, embora

* Unidade Internacional de vasopressina, equivalente a 18ug/ml

muito maior que a resposta à concentração de 1:200 000, enquanto o dobro da concentração mais eficaz (1:50 000) causou resposta menor que a máxima. A anestesia foi sempre completa, mesmo nos casos em que a epinefrina encurtou a duração.

Os componentes das soluções anestésicas locais possuem um elevado potencial de interação farmacológica, especialmente no que se refere ao agente vasoconstritor, o 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 epinefrina, foi primeiramente relatada por FROLICH & LOEWI (1910), sendo confirmada por outros autores (Di Palma, 1971; GERKE et al., 1976a), explicando-se o fenômeno por possível inibição da captação da epinefrina nas uniões neuro efetoras adrenérgicas.

WATERSON & GERKE (1975a) demonstraram que o efeito anestésico da lidocaína com epinefrina é mais acentuado quando em presença de agentes conservantes e estabilizantes, tidos como farmacologicamente inativos, e que o efeito vasoconstritor da epinefrina 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-norepinefrina, possivelmente pelo mesmo mecanismo da associação cocaína-epinefrina.

5. 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 epinefrina sobre a pupila da rã "in vivo", 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 epinefrina, 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 esclarecido, apesar das tentativas neste sentido.

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

Considerando-se que a vasopressina e seus análogos sintéticos provavelmente possuam ações vasotrópicas semelhantes,

foi possível inferir que também esses análogos pudessem integrar com as catecolaminas, aumentando a vasoconstricção causa da 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 epinefrina e da norepinefrina sob a influência da felipressina. No estudo "in vivo", alterações na microcirculação do meso-apêndice do rato inteiro, exteriorizado cirurgicamente, foram observadas ao microscópio com aumento de 60 a 100 vezes; após injetar intravenosamente doses sub-pressoras de 0,01 a 0,10UI de PLV-2*, foram aplicadas topicamente 0,05µg de epinefrina e a dose equiefetiva de 0,10µg de norepinefrina. Observou-se, depois de 1 a 2 minutos, um aumento transitório da circulação capilar, seguindo-se uma definida e prolongada constricção das arteríolas, matarteríolas e esfíncteres pré-capilares, com a dose mais baixa de felipressina (0,01UI), sendo mais acentuada com a dose intermediária (0,05UI), estendendo-se também às vênulas; com a dose mais alta (0,10UI), a vasoconstricção 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 4,0UI, em tira isolada da artéria central da orelha, a potencialização não foi demonstrada, havendo, ao contrário, inibição das contrações pela norepinefrina, igualmente ao que ocorre com a vasopressina em grandes vasos isolados. Embora comprovada geralmente uma forte potencialização das catecolaminas pe-

* Denominação inicial da felipressina

la felipressina, os autores não a explicaram.

Após esse primeiro relato, apesar do potencial interesse prático que essa combinação de vasoconstritores 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 demonstrado, mas a variabilidade e discrepância dos dados quantitativos têm dificultado a interpretação correta da magnitude dessa potencialização e quais as concentrações e dosagens eficazes, bem como uma explicação conveniente para o fenômeno.

Os efeitos vasoconstritores de combinações de epinefrina 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 séries de estudos. Na primeira série, foi testada a influência da felipressina a 0,0001, 0,001 e 0,01UI/ml sobre a constrição causada pela epinefrina a 1:80 000 e 1:300 000, em soluções de lidocaína e prilocaína. Somente a concentração mais alta de epinefrina (1:80 000) foi potencializada por todas as concentrações de felipressina, tanto nas soluções de lidocaína como nas de prilocaína, quando a felipressina a 0,001 a 0,01UI/ml foi adicionada. O autor atribuiu a falha da potencialização na solução de prilocaína com epinefrina 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 0,01UI/ml foi adicio-

nada às soluções comerciais de lidocaína a 2% com epinefrina a 1:80 000 e de prilocaína a 3% com epinefrina a 1:300 000. A vasoconstrução foi potencializada somente pela concentração mais baixa de felipressina (0,001UI/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 0,001UI/ml de felipressina, foram utilizadas soluções iguais às da série anterior, mas preparadas no laboratório, imediatamente antes da pesquisa, para serem utilizadas como controle em relação à diluição de epinefrina em 10 e 20%, ou seja, 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 epinefrina nas soluções de lidocaína, elevando as respostas a um mesmo nível, mais alto que as obtidas com o controle, com epinefrina a 1:80 000. Os autores sugeriram a possibilidade de aplicar com vantagens práticas os fenômenos observados com a associação dos vasoconstritores, seja pela obtenção de melhor hemostasia cirúrgica, com as concentrações usuais de epinefrina, seja pela redução de conteúdo de epinefrina nas soluções anestésicas locais para uso geral em odontologia.

BASTOS (1986) estudou a influência da interação sinérgica entre epinefrina e felipressina em diversas concentrações sobre a intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio pela prilocaína a 3%.

A prilocaína a 3% foi o anestésico comum a todas as soluções às quais foram acrescentadas epinefrina a 1:800 000, 1:400 000 e 1:200 000 e felipressina a 0,0075, 0,015 e 0,03UI/

ml compondo o grupo controle, juntamente com a solução sem vasoconstritor. Nos grupos experimentais, a cada uma das concentrações de epinefrina, foram adicionadas as três concentrações de felipressina.

Os resultados do trabalho executado mostraram que:

- A. Quando a felipressina e a epinefrina foram utilizadas isoladamente, na solução de prilocaína a 3%:
1. Com felipressina, as concentrações de 0,015 e 0,03UI/ml aumentaram a duração e intensidade da anestesia, enquanto a concentração de 0,0075UI/ml foi ineficaz .;
 2. Com a epinefrina, somente a concentração de 1:200 000 foi eficaz para 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 eficaz foi a de 0,03UI/ml de felipressina, secundada pela de 1:200 000 de epinefrina.
- B. Quando a felipressina e a epinefrina foram associadas na solução de prilocaína a 3%:
1. Todas as soluções aumentaram a duração e intensidade mais que qualquer um dos vasoconstritores quando utilizados separadamente na mesma concentração;
 2. A felipressina a 0,0075UI/ml, que foi ineficaz quando utilizada separadamente, reverteu o efeito invertido pela epinefrina a 1:800 000 e 1:400 000, causando aumentos nos índices DI, que foram diretamente relacionados às concentrações de epinefrina;

3. Os aumentos das concentrações de ambos os vasoconstritores sempre foram correspondidos por aumentos significativos da duração e intensidade da anestesia, havendo, nas associações, eficácia aproximadamente igual da felipressina e da epinefrina.

BASTOS (1988a) estudou ainda a reversão da epinefrina pela felipressina na anestesia pela prilocaína no dorso do cobaio.

Foi estudado o efeito da felipressina, em concentrações e doses subconstritoras, sobre a duração da anestesia pela prilocaína com epinefrina também em concentrações e doses subconstritoras, no dorso do cobaio. A prilocaína a 3% foi o anestésico comum a todas as soluções, com os seguintes vasoconstritores:

- a) nenhum;
- b) felipressina a 0,0075UI/ml;
- c) epinefrina a 1:400 000;
- d) epinefrina a 1:400 000 + felipressina a 0,0075 UI/ml

Foram aplicadas subcutaneamente, em dorso de cobaio, dezesseis injeções de 0,15ml de cada solução. Os testes periódicos de sensibilidades mostraram:

1. que a epinefrina a 1:400 000 reduziu a duração da anestesia em relação à solução sem vasoconstritor;
2. que a felipressina a 0,0075UI/ml foi ineficaz para aumentar a duração da anestesia;
3. que a felipressina a 0,0075UI/ml reverteu o efeito invertido da epinefrina a 1:400 000, causando anestesia mais pro -

longada que todas as outras soluções.

Se confirmado clinicamente esse último resultado, sugere - se que essa solução possa vir a ser empregada em pacientes nos quais seja conveniente reduzir a dosagem de vasoconstritor a um mínimo, sem prejuízo do efeito anestésico.

BASTOS (1988b) apresentou o trabalho "Interação Sinérgica entre Epinefrina e Felipressina - Obtenção de Hemostasia Gengival".

O autor estudou a hemostasia gengival transoperatória, em resposta à ação de vasoconstritores nas soluções anestésicas locais, em 30 voluntários. As soluções anestésicas utilizadas foram:

- a) prilocaína a 3%, com felipressina a 0,03UI/ml (Citanest com Octapressin^R);
- b) prilocaína a 3%, com epinefrina a 1:50 000;
- c) prilocaína a 3%, com epinefrina a 1:100 000 + felipressina a 0,03UI/ml.

Cada solução foi injetada em 10 casos, durante preparos cavitários, afastamento gengival e colocação de matrizes para restaurações, quando havia hemorragia gengival. Foi injetado 0,1 ml de solução anestésica próximo ao ponto hemorrágico. Os resultados mostraram, em todos os casos, hemostasia completa com as soluções com epinefrina a 1:50 000 e com epinefrina a 1:100 000 + felipressina a 0,03UI/ml, sendo a isquemia, observada visualmente, mais acentuada com a última. A solução com felipressina a 0,03UI/ml não causou hemostasia significativa, apesar da isquemia aparente. A observação nos três dias subsequentes, mostrou retardamento da cicatrização e formação de escaras, es

sas em quatro casos, com epinefrina a 1:50 000. Com as soluções com felipressina a 0,03UI/ml e com a felipressina a 0,03UI/ml + epinefrina a 1:100 000, a recuperação da gengiva foi satisfatória após o primeiro dia.

BASTOS (1988c) estudou também o efeito de concentrações subconstritoras de epinefrina (1:800 000 e 1:400 000), sobre a duração e intensidade da anestesia pela prilocaína em dorso de cobaio.

O autor estudou o efeito inverso da epinefrina a 1:800.000 e 1:400.000, observado anteriormente, em experiências-piloto, sobre a duração e intensidade da anestesia pela prilocaína a 3% em dorso de cobaio. As soluções anestésicas utilizadas foram:

- a) prilocaína a 3%, sem vasoconstritor;
- b) prilocaína a 3%, com felipressina a 0,03UI/ml (Citanest com Octapressin^R);
- c) prilocaína a 3%, com epinefrina a 1:800 000;
- d) prilocaína a 3%, com epinefrina a 1:400 000.

As duas primeiras foram consideradas como controles. Foram aplicadas subcutaneamente, em dorso de cobaio (Método de BASTOS, 1980), dezesseis injeções de 0,15ml de cada solução. Os testes de sensibilidade mostraram significativa redução na duração da anestesia, provocada pela epinefrina, especialmente na concentração de 1:400 000, em comparação com os controles. Apesar de menos duradoura, a anestesia foi completa, com ambas as soluções. A solução sem vasoconstritor causou anestesia mais demorada, mas incompleta, em muitos casos. Esses resultados sugerem a possibilidade de utilização clínica da prilocaína com e-

pinefrina a 1:800 000 e 1:400 000, para a obtenção de anestesia de curta duração, conveniente em trabalhos odontológicos rápidos e intervenções odontopediátricas.

BASTOS (1988d) apresentou uma pesquisa realizada em pacientes humanos. O trabalho se intitula "Interação sinérgica entre epinefrina e felipressina associadas à prilocaína - Estudo clínico".

O autor estudou, em pacientes humanos, o efeito da interação sinérgica entre epinefrina e felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia causada pela prilocaína a 3% , já demonstrada anteriormente em dorso de cobaio. A solução pesquisada foi a de prilocaína a 3%, com epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/ml, tendo como controles as soluções comerciais Novocol 100^R (lidocaína a 2%, com Neo-sinefrina a 1:2500) e Citanest com Octapressin^R (prilocaína a 3% com felipressina a 0,03UI/ml). O método utilizado foi o de bloqueio do nervo alveolar inferior, com um anestube, na primeira tentativa, pela técnica intrabucal direta. Foram utilizados sessenta pacientes da Clínica Integrada da EFOA, sendo vinte para cada solução, em teste tipo "duplo cego". Os resultados mostraram que a solução de prilocaína com epinefrina e felipressina foi mais eficaz em causar anestesia completa com a dose padrão (1,8 ml) do que as soluções comerciais, além de ser mais duradouro - ro o efeito anestésico, em todos os casos.

6. PROPOSIÇÃO

Em vista do exposto e levando-se em consideração o interesse sempre existente em terapêutica de se utilizar drogas menos concentradas para que se obtenham melhores resultados, o presente trabalho propõe-se a:

1. Verificar se se confirma o sinergismo entre epinefrina e felipressina quando associadas à prilocaína, já demonstrado anteriormente.
2. Verificar a importância da variação da concentração de prilocaína quando associada à epinefrina e felipressina combinadas.

II- MATERIAL E MÉTODOS

1. ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados nos experimentos, 36 cobaias (Cavia porcellus), constituídos por animais de diversas fontes de criação da cidade de Alfenas, 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 ao sexo e idade, desde que tivessem aspecto sadio e aproximadamente o mesmo tamanho em relação à região dorsal, para se adaptarem à padronização do método (BASTOS, 1980).

2. DROGAS UTILIZADAS

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

a) Agente anestésico local

Prilocaína, sob a forma de cloridrato, cedida pelo fabricante MERREL LEPETIT FARMACÊUTICA LTDA.

b) Agentes vasoconstritores

1. Epinefrina, em solução injetável a 1:1 000, sob a forma de cloridrato (Lab. HYPOFARMA).
2. Felipressina (Octapressin^R), cedida pelo fabricante MERREL-LEPETIT FARMACÊUTICA LTDA, em solução a 25UI/ml.

c) Diluyente

Soro fisiológico (NaCl a 0,9%)

3. SOLUÇÕES ANESTÉSICAS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Neste trabalho, as referências a concentrações de componentes das soluções anestésicas foram feitas segundo os critérios usuais:

- a. percentual para o anestésico;
- b. milesimal para a epinefrina;
- c. Unidades Internacionais de Vasopressina (UI/ml) para a felipressina

Para facilitar a identificação, foram atribuídas às soluções anestésicas fórmulas-símbolo, nas quais tais símbolos, com iniciais maiúsculas, representam os componentes. Como a prilocaína apareceu com concentrações diferentes nas várias soluções, seu símbolo foi seguido de um índice numeral cardinal, que indica a concentração em percentagem.

Assim temos:

- P₂ - prilocaína a 2%
- P₃ - prilocaína a 3%
- P₄ - prilocaína a 4%
- E - epinefrina a 1:200 000
- F - felipressina a 0,03UI/ml

Os grupos experimentais e respectivos sub-grupos que foram utilizados neste trabalho, são mostrados no quadro I.

Quadro I: Grupos experimentais e soluções anestésicas - composição e concentrações.

Grupo	Sub-grupo	C O N C E N T R A Ç Õ E S		
		PRILOCAÍNA (Porcentagem)	EPINEFRINA (Milesimal)	FELIPRESSINA (UI/ml)
P ₂	P ₂	2%	0	0
	P ₂ E	2%	1:200 000	0
	P ₂ F	2%	0	0,03
	P ₂ EF	2%	1:200 000	0,03
P ₃	P ₃	3%	0	0
	P ₃ E	3%	1:200 000	0
	P ₃ F	3%	0	0,03
	P ₃ EF	3%	1:200 000	0,03
P ₄	P ₄	4%	0	0
	P ₄ E	4%	1:200 000	0
	P ₄ F	4%	0	0,03
	P ₄ EF	4%	1:200 000	0,03

A prilocaína foi o anestésico comum a todas essas soluções, nas concentrações a 2%, 3% e 4%.

Cada grupo tinha um sub-grupo "experimental" com epinefrina e felipressina associadas e três sub-grupos controle:

- a. sem vasoconstritor
- b. com epinefrina
- c. com felipressina

Após o preparo, todas as soluções foram acondicionadas em frascos de vidro de 20ml, fechados com tampas de borracha e sobretampas de alumínio. Depois de rotulados, os frascos foram

recobertos com papel aluminizado para manter as soluções incógnitas e ao abrigo da luz, fixando-se etiquetas em branco destinadas a anotações durante os experimentos, anotações estas que permitiriam identificar, posteriormente, as soluções anestésicas.

Nenhum conservante, estabilizante ou tamponante foi acrescentado àqueles já possivelmente existentes nas substâncias precursoras, qualitativa e quantitativamente desconhecidos.

4. DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL

Os experimentos foram desenvolvidos segundo a metodologia proposta por BASTOS (1980), mas em uma única fase.

A seqüência experimental para cada animal foi, em resumo, 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

4.1. TRICOTOMIA

Foi realizada segundo um processo de depilação química, sendo removido todo o pêlo 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:

Iniciava -se pelo corte baixo dos pêlos com uma tesoura. A solução depilatória comercial - Água Depilatória Aurora^R na concentração original, era aplicada com um compressa de gaze , sem esfregar, até embeber os pêlos. Dez minutos depois, o animal era lavado com água corrente, morna, para retirar toda a pasta então formada por pêlos dissolvidos e restos da solução depilatória. Para ser enxuto e aquecido, o animal era envolvido em uma toalha, sendo, depois, levado ao calor natural do sol, ou então a uma caixa de papelão, medindo 40 x 30 x 20cm , sem tampa, em cuja boca foi colocada uma travessa de madeira suportando uma lâmpada comum de 100w.

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 caixa, com a luz apagada. Até o momento de sua utilização, tinham água e alimento disponíveis.

4.2. DETERMINAÇÃO DOS LOCAIS DE INJEÇÃO

As injeções em cada animal foram feitas em locais assim distribuídos: dois anteriores e dois posteriores, aos lados da linha mediana, distando desta em 2cm e em 6cm os anteriores dos posteriores. Esses locais foram marcados por um ponto com caneta hidrográfica.

4.3. ADMINISTRAÇÃO DE INJEÇÕES SUBCUTÂNEAS

Cada animal recebeu quatro injeções subcutâneas de 0,15 ml, uma em cada local previamente marcado, de duas soluções diferentes, incógnitas, conforme os códigos:

Código 1. Solução 1, nas regiões anterior esquerda(ae) e posterior direita (pd);

Código 2. Solução 2, nas regiões anterior direita (ad) e posterior esquerda (pe)

As administrações foram controladas através de registros nos frascos de tal modo que, no final da fase experimental, cada solução tinha sido administrada 12 vezes, 6 na região anterior e 6 na posterior, em 6 animais diferentes.

a. Técnica de administração

As administrações foram realizadas na mesma seqüência e intervalos de tempo para todos os animais: primeiramente 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 (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 1ml, com agulhas 10 por 3*, o volume de 0,3ml, 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 de-

* Ibragamma^R, tipo tuberculina

dos indicador e polegar da mão esquerda, devidamente posicionados sobre as regiões anterior ou posterior, 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 pele, 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 vazamento (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 poderia interferir com a difusão natural da solução anestésica.

Após a retirada das duas alíquotas de solução de cada vez (0,3ml com aproximadamente 0,1ml de excesso), os frascos eram separados em dois grupos, 1 e 2, segundo o último código registrado. Para cada série de administrações subsequentes em outro animal, eram retiradas as duas alíquotas de solução de um frasco de cada grupo, ficando, assim, assegurada a alternân-

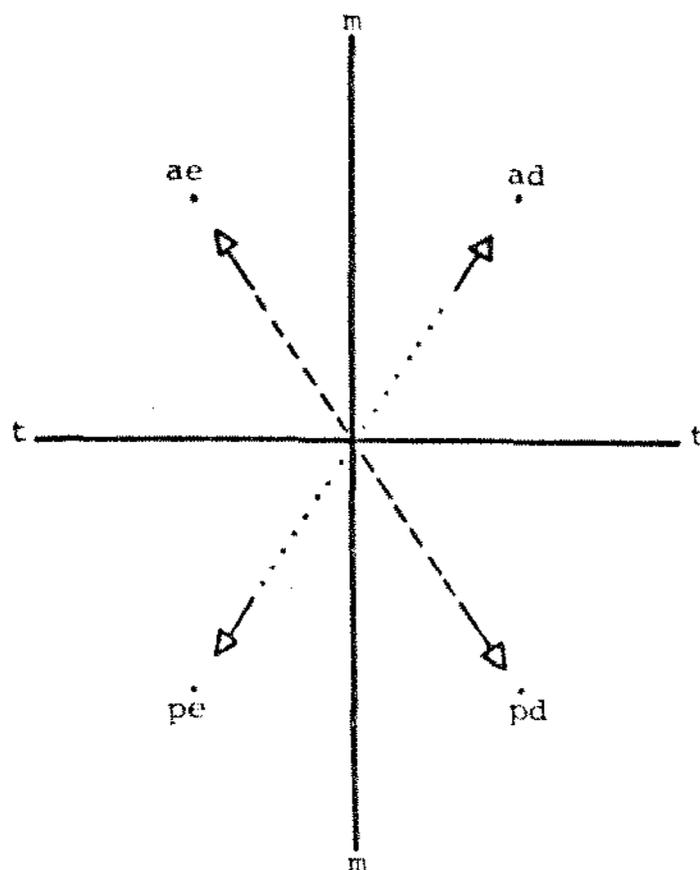


FIGURA 1. Esquema das marcações feitas no dorso do cobaio para determinar os pontos de inserção da agulha nas injeções subcutâneas de soluções anestésicas.

- 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

cia de códigos para todas as soluções. Quando completados os 6 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:

Aproximadamente no centro de cada área anestesiada, eram demarcados, com tinta, dois círculos concêntricos com cerca de 1 e 2cm de diâmetro, respectivamente, dentro dos quais se distribuíram, simetricamente, 6 pontos onde seria testada a sensibilidade.

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, ficando, então, determinada a extensão da área anestesiada nessas quatro direções. A seqüência e tempo gasto nessas operações, nos quatro quadrantes, eram os mesmos das administra

ções: ae-pd-ad-pe e um minuto 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 considerado como normal, desde que não houvesse intersecção entre duas ou mais áreas anestesiadas; o evento era lançado na ficha individual 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

Em cada área de teste eram marcados nove pontos, simetricamente distribuídos sobre dois círculos concêntricos, imaginários, com diâmetros de 1 e 2cm, 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

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, e situados em zonas nunca atingidas pelo efeito anestésico, sobre a linha mediana:

Mediano anterior	10
Mediano posterior	11

4.5. TESTES PERIÓDICOS DE SENSIBILIDADE

As séries de testes periódicos de sensibilidade foram iniciadas 6 minutos após a administração das injeções e repetidos em igual período, até a completa recuperação da sensibilidade na área correspondente a cada injeção.

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 consequente condicionamento desfavorável do animal, provocado pela dor do estímulo, comuns nesse tipo de experimento.

Foi 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

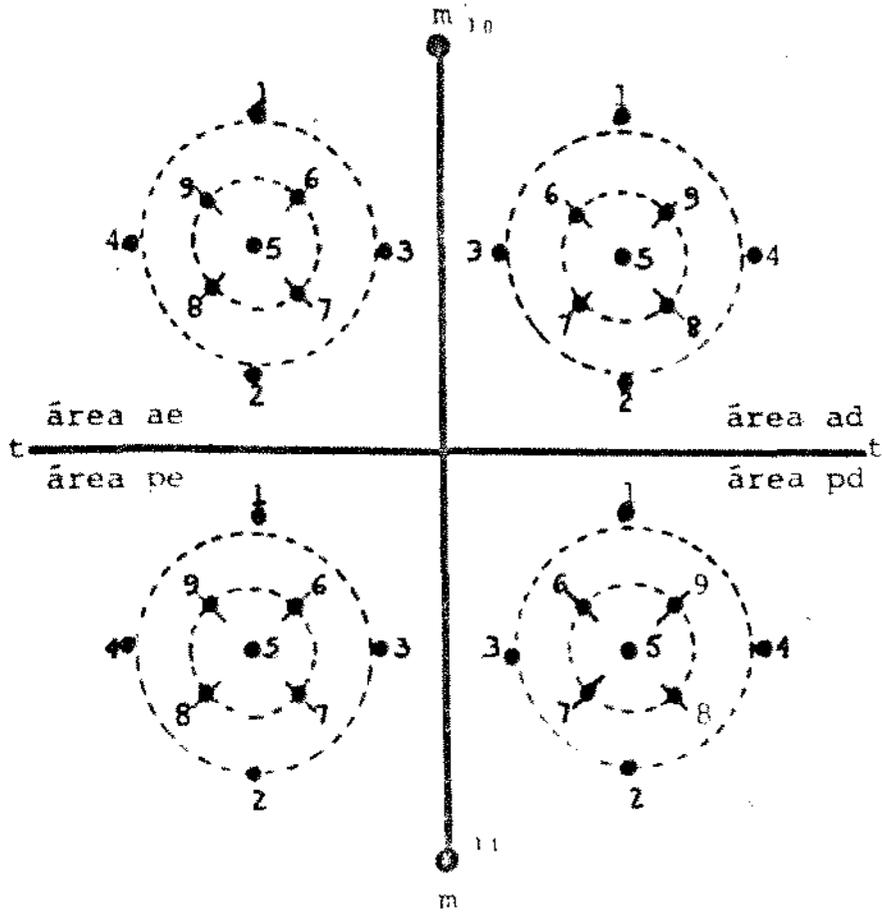


FIGURA 2. Esquema das marcações feitas no dorso do cobaio para determinar as áreas e pontos de eleição para os testes de sensibilidade ao estímulo doloroso.

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

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 1ml, servindo como cabo.

Foram feitas estimulações mecânicas suaves e ritmadas nos seis pontos de teste, anotando-se, a cada série, o número de pontos insensíveis, até a completa recuperação da sensibilidade. A soma de pontos insensíveis nas diversas séries era o chamado Índice Individual de Duração e Intensidade (DIi) para a solução correspondente.

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 6 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 intervalos regulares, 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 aproximadamente 2 segundos para cada estímulo e igual tempo entre um e outro, toda a série num mesmo quadrante era realizada em mais ou menos 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 à mesma ordem e intervalos das administrações: ae-pd-ad-pe e mais ou menos 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 ritmo;
- 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, prevenindo um possível "Efeito de treinamento" em experimentos futuros.

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 aplicarem 6 pontos de teste a cada 6 mi

nutos, com média de 1 ponto por minuto. Neste trabalho, cada DI representa 6 DII, ou 12 experimentos.

Assim, ao fim da fase experimental, tinham-se, para cada solução anestésica, doze índices individuais de duração e intensidade (DII), que foram os parâmetros quantitativos de cada uma das doze soluções em estudo para comparação entre si.

5.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os métodos de análise estatística utilizados no presente trabalho foram os seguintes:

a. Erro padrão da média

Para avaliar a dispersão dos índices DI obtidos dentro de cada grupo, mostrando a precisão da média do grupo em estudo.

b. Análise de variância e Delineamento Experimental

Para se estudar o efeito da prilocaína, epinefrina e felipressina isolados e combinados na duração da anestesia, adotou-se um delineamento inteiramente casual com seis repetições.

Foram testadas as combinações de três níveis de prilocaína (P_2 , P_3 , P_4) com dois níveis de epinefrina (0 e 1:200 000) e dois níveis de felipressina (0 e 0,03UI/ml), constituindo-se num fatorial $3 \times 2 \times 2$ com 12 tratamentos.

A análise de variância foi feita, considerando-se o nível de 1% de significância, seguindo-se os passos:

i - Análise de variância global

- ii - Análise de variância, estudando o efeito da epinefrina com as combinações prilocaína/felipressina
- iii - Análise de variância, estudando o efeito da felipressina com as combinações prilocaína/epinefrina
- iv - Análise de variância, estudando o efeito da prilocaína com as combinações epinefrina/felipressina. Neste caso, utilizou-se a técnica de regressão, estimando-se a equação que descrevesse a resposta às concentrações de prilocaína, ou seja, 2%, 3% e 4%.

No caso das análises feitas em (ii) e (iii), não se fez teste de médias porque se tratava de apenas dois níveis, tanto de epinefrina (ii) quanto felipressina (iii) e as conclusões foram tiradas diretamente da análise de variância.

Na análise de variância feita em (iv), decidiu-se utilizar a análise de regressão para estudar as doses de prilocaína, por esta análise ser mais completa e informativa que a técnica de comparação de médias, pois permite, inclusive, estimar a intensidade de anestesia para valores de prilocaína intermediários ao intervalo estudado, ou seja, 2% a 4%.

III - RESULTADOS

Nas respostas apresentadas pelos animais perante a estimulação periódica para a avaliação do efeito anestésico quanto à intensidade e duração da anestesia, pôde-se observar que os escores da região anterior, em relação à posterior, não tiveram uma variação padrão observada, ou seja, as diferenças entre esses escores se mantiveram dentro de uma faixa irregular, discrepando-se, como mostram as Tabelas I a XII (Pág. 68,69,70,73,74,75,76, 77,78, 83,84,85).

A variabilidade dos índices DI, decorrente das 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 no experimento (Tabelas I a XII, pág. 68,69,70,73,74,75,76,77,78,83,84,85).

1. RESULTADOS DOS SUB-GRUPOS P₂, P₃ e P₄ (Controles)

Com a prilocaína a 2%, 3% e 4% sem vasoconstritor (Tabelas I, II e III), o aumento da concentração causou aumento da duração e intensidade da anestesia. A equação de regressão resultante foi linear: $\hat{Y}_i = 2,72 + 13,50x_i$ (Tabela XVI, pág. 90), mostrando que o aumento da concentração de prilocaína foi correspondido por aumentos proporcionais nos índices DI; cada aumento de 1% na concentração de prilocaína aumentou, em média, 13,5 minutos no índice DI ($13,50x_i$).

A análise de variância mostrou significância estatística a nível de 1% de probabilidade nas diferenças entre as referidas médias (Tabela XVI, pág. 90).

Os resultados desses sub-grupos são mostrados, ainda, no gráfico 1, pág. 71 e quadros Q1, pág. 91 e Q2, pág. 92.

TABELA I - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 2% sem vasoconstritor.

Sub-grupo P₂, (Controles)

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
10	ad	35	34,5
	pe	34	
30	ae	28	27,0
	pd	26	
24	ad	31	32,0
	pe	33	
05	ae	26	27,5
	pd	29	
01	ad	28	29,5
	pe	31	
15	ae	25	26,5
	pd	28	

DI ± Sm = 29,5 ± 1,3

* 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 de média, calculado em relação aos DIi

TABELA II - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 3% sem vasoconstritor.

Sub-grupo P₃, (Controles)

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
03	ae	42	43,5
	pd	45	
11	ad	38	43,0
	pe	48	
09	ae	41	43,0
	pd	45	
12	ad	45	47,5
	pe	50	
14	ae	40	34,5
	pd	47	
16	ad	38	41,5
	pe	45	
DI ± Sm = 43,7 ± 0,8			

* 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

TABELA III - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio de 0,15ml de prilocaína a 4% sem vasoconstritor.

Sub-grupo P₄, (Controles).

Nº do animal	Região	Σ PI	DIi
31	ae	51	53,5
	pd	56	
27	ad	56	57,0
	pe	58	
28	ae	62	60,0
	pd	58	
29	ad	56	58,0
	pe	60	
26	ae	61	60,5
	pd	60	
33	ad	49	50,0
	pe	51	
DI ± Sm = 56,5 ± 1,7			

* 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 de uma região de testes

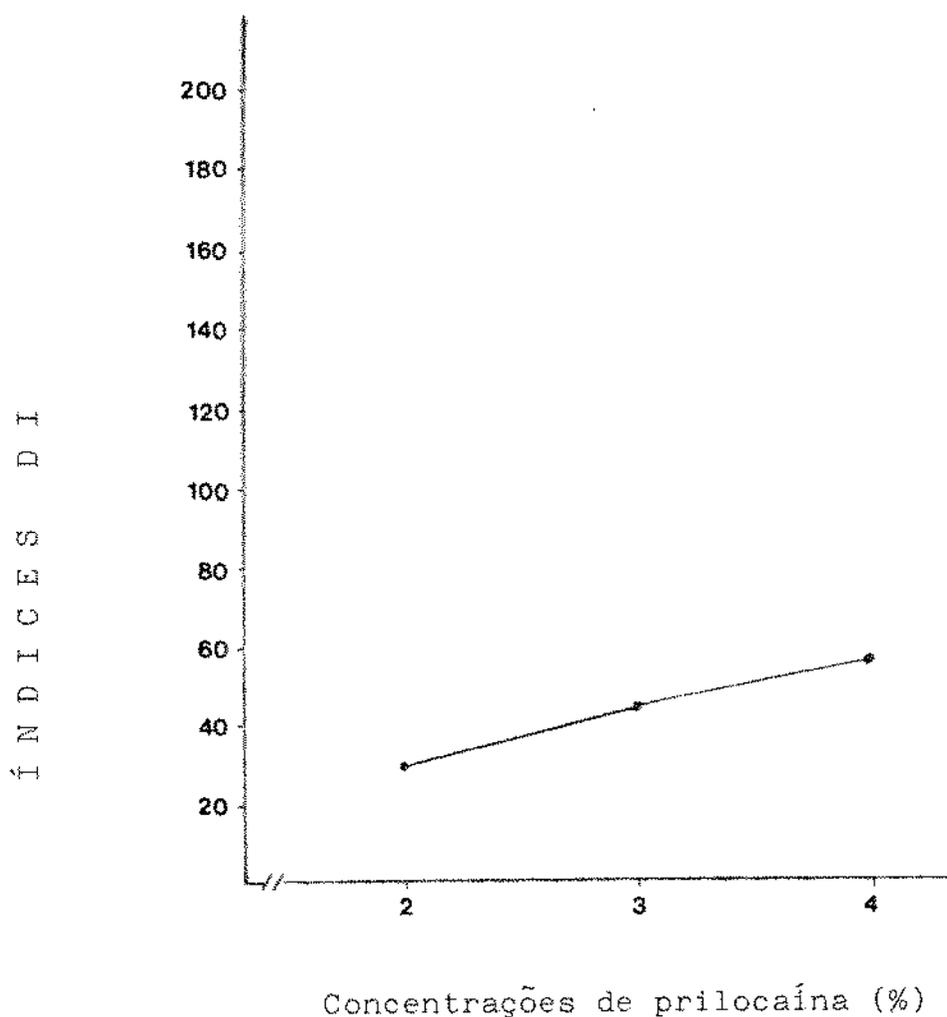
DIi = Índice individual = média de duas Σ PI no mesmo local

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

GRÁFICO 1

Influência da concentração de prilocaína a 2%, 3% e 4% sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose : 0,15ml. (Sub-grupos P₂, P₃ e P₄, Controles).



* 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 recuperação.

2. RESULTADOS DOS SUB-GRUPOS P₂E, P₂F, P₃E, P₃F, P₄E e P₄F (Controles).

Quando a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ml foram adicionadas separadamente às soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, observou-se que os índices DI foram aumentados em diferentes graus em comparação aos resultados obtidos com a prilocaína sem vasoconstritor, nas mesmas concentrações. Todos os aumentos foram significantes a nível de 1%, pela análise de variância.

Os aumentos nos índices DI causados pela epinefrina e pela felipressina foram praticamente os mesmos, como mostra a equação de regressão linear, embora esses aumentos não tenham sido linearmente relacionados aos aumentos de concentração, como comprova a equação de regressão quadrática discrepante (Tabela XVI, pág. 90).

Em resposta à adição de epinefrina a 1:200 000 e de felipressina a 0,03UI/ml à prilocaína a 2%, 3% e 4%, observaram-se sempre aumentos significantes estatisticamente nos índices DI, mas esses aumentos foram sempre maiores quando a concentração de prilocaína foi aumentada de 2% para 3% do que de 3% para 4%.

Na comparação entre esses sub-grupos, com a prilocaína a 2%, 3% e 4%, sem vasoconstritor, observou-se que a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ml pouco influenciaram a duração e intensidade da anestesia com a concentração de 2%, enquanto com as concentrações de 3% e 4%, os aumentos foram bem maiores, mas com pequenas diferenças entre si.

Os resultados desses sub-grupos são mostrados ainda, nas Tabelas IV a IX e gráficos 2 e 3.

TABELA IV - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocalina a 2% com epinefrina a 1:200 000.

Sub-grupo P₂E, (Controles).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
04	ad	39	38,0
	pe	37	
32	ae	36	35,5
	pd	35	
06	ad	40	40,5
	pe	41	
02	ae	37	38,0
	pd	39	
08	ad	40	40,5
	pe	41	
07	ae	38	37,0
	pd	36	
DI ± Sm = 38,3 ± 0,8			

* 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

TABELA V - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 2% com felipressina a 0,03UI/ml.

Sub-grupo P₂F, (Controles).

Nº do animal	Região	Σ PI	DIi
15	ad	46	44,0
	pe	42	
10	ae	41	40,0
	pd	39	
30	ad	40	39,0
	pe	38	
24	ae	35	36,0
	pd	37	
05	ad	39	37,5
	pe	36	
01	ae	41	40,5
	pd	40	

DI ± Sm = 39,5 ± 1,1

* 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

TABELA VI - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio de 0,15ml de prilocaína a 3% com epinefrina a 1:200 000.

Sub-grupo P₃E, (Controles).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
23	ae	72	68,5
	pd	65	
25	ad	64	63,5
	pe	63	
21	ae	61	63,5
	pd	66	
22	ad	66	66,5
	pe	67	
19	ae	69	70,5
	pd	72	
20	ad	61	66,5
	pe	72	
DI ± Sm = 66,5 ± 1,1			

* 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

TABELA VII - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 3% com felipressina a 0,03UI/ml
Sub-grupo P₃F, (Controles).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
11	ae	65	69,5
	pd	74	
09	ad	69	73,5
	pe	78	
12	ae	70	72,5
	pd	75	
03	ad	75	77,0
	pe	79	
16	ae	71	74,5
	pd	78	
14	ad	72	74,0
	pe	76	
DI ± Sm = 73,5 ± 1,0			

* 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

TABELA VJII - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 4% com epinefrina a 1:200 000.

Sub-grupo P₄E, (Controles).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
33	ae	82	81,0
	pd	80	
26	ad	79	79,5
	pe	80	
29	ae	84	82,5
	pd	81	
28	ad	85	86,0
	pe	87	
27	ae	86	83,5
	pd	81	
31	ad	90	88,5
	pe	87	
DI ± Sm = 83,3 ± 1,3			

* 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

TABELA IX - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 4% com felipressina a 0,03UI/ml
Sub-grupo P₄F, (Controles).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
36	ad	78	81,0
	pe	84	
35	ae	88	88,5
	pd	89	
17	ad	87	88,0
	pe	89	
13	ae	90	90,5
	pd	91	
34	ad	92	91,0
	pe	90	
18	ae	89	88,0
	pd	87	
DI ± Sm = 87,8 ± 1,5			

* 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 respostas (6 estímulos a cada 6 minutos), até a completa recuperação

ΣPI = Soma de pontos insensíveis em uma região de testes

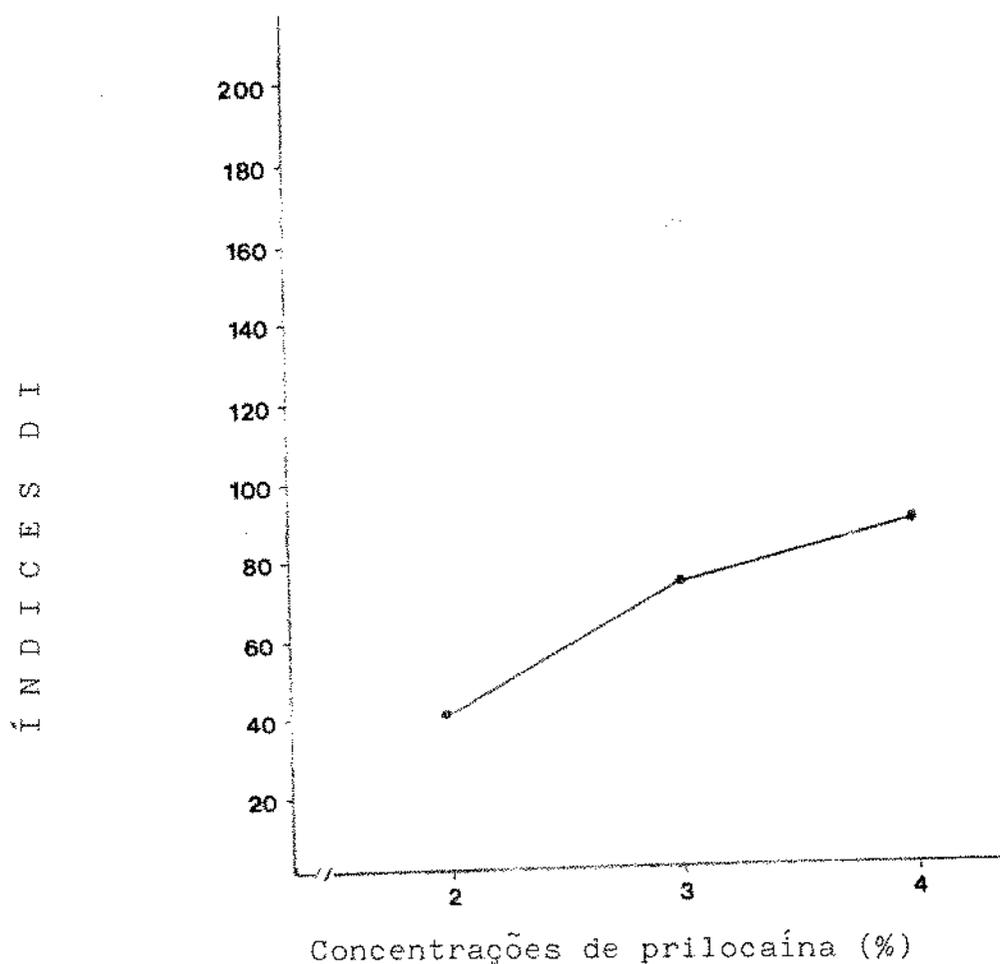
DIi = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo local

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

GRÁFICO 2

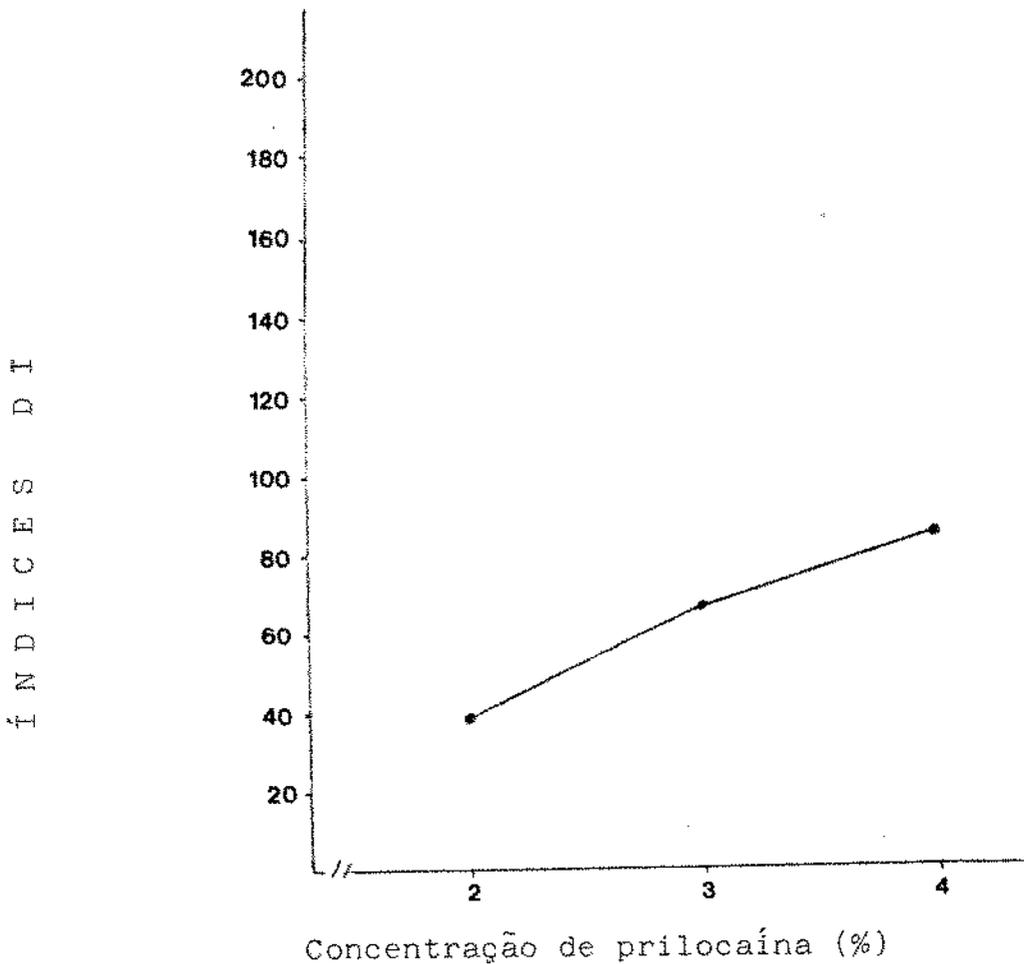
Influência da concentração de felipressina a 0,03UI/ml, utilizada separadamente em solução de prilocaína a 2%, 3% e 4% sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose : 0,15ml (Sub-grupos P₂F, P₃F, P₄F, Controles).



* 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 recuperação.

GRÁFICO 3

Influência da concentração de epinefrina a 1:200 000 utilizada separadamente em solução de prilocaína a 2%, 3% e 4%, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea, em dorso de cobaio. (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose : 0,15ml (Sub-grupos P₂E, P₃E, P₄E , Controles).



* 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 recuperação.

3. RESULTADOS INTEGRADOS DOS SUB-GRUPOS "EXPERIMENTAIS" (P_{2EF} , P_{3EF} e P_{4EF}) E "CONTROLES" (P_2 , P_3 , P_4 , P_{2E} , P_{2F} , P_{3E} , P_{3F} , P_{4E} e P_{4F}).

Em relação aos grupos "experimentais", a associação de felipressina a 0,03UI/ml e epinefrina a 1:200 000 às soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, trouxe um efeitos de somatização farmacológica. O sinergismo entre os vasoconstritores causou maior aumento na duração e intensidade da anestesia do que quando os mesmos vasoconstritores foram utilizados separadamente nas mesmas soluções de prilocaína. As proporções desses aumentos podem ser avaliadas pela observação dos gráficos 4, 5 e 6 e na análise de variância global (Tabelas XIV e XV).

Nas Tabelas X, XI e XII, que mostram a obtenção dos índices anestésicos "experimentais", aparecem escores e consequentes índices DI mais elevados que todos os "controles".

As análises de variância global (Tabelas XIV e XV), que estudam o efeito da felipressina com as combinações prilocaína / epinefrina e da epinefrina com as combinações prilocaína/felipressina demonstram uma semelhança causada pelo sinergismo entre os vasoconstritores nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, através dos valores de "F" calculados, bem como um ligeiro aumento neste quando se utilizou a prilocaína a 3% e não a 4%, revelando que o aumento da concentração do anestésico não favoreceu significativamente o aumento do índice anestésico, já que a eficácia das duas concentrações foi quase a mesma. Os quadros Q1 e Q2 mostram, em conjunto, os índices DI relativos a todas as soluções utilizadas, bem como os percentuais de aumento correspondente. A Tabela XIII, elaborada a partir dos índices DI relativos a todas

as soluções utilizadas, demonstra como as interações foram significativas a nível de apresentarem um coeficiente de variação de alta precisão, relevando a importância e a qualidade deste trabalho.

TABELA X - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas, em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 2% associada a epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/ml.
Sub-grupo P₂EF, (Experimentais).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
04	ae	145	148,5
	pd	152	
32	ad	151	145,0
	pe	139	
06	ae	138	131,5
	pd	125	
02	ad	160	156,0
	pe	152	
08	ae	155	152,5
	pd	150	
07	ad	148	145,5
	pe	143	
DI ± Sm = 146,5 ± 3,5			

* 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 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

TABELA XI - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 3% associada a epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/ml.

Sub-grupo P₃EF, (Experimentais).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
23	ad	170	176,0
	pe	182	
25	ae	196	198,5
	pd	201	
19	ad	167	179,5
	pe	192	
20	ae	181	185,5
	pd	190	
21	ad	195	199,0
	pe	203	
22	ae	185	189,0
	pd	193	
DI ± Sm = 187,9 ± 3,9			

* 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

TABELA XII - Duração e intensidade da anestesia (Índice DI* = média de 12 experimentos) após injeções subcutâneas em dorso de cobaio, de 0,15ml de prilocaína a 4% associada à epinefrina a 1:200 000 e fe lipressina a 0,03UI/ml.

Sub-grupo P₄EF., (Experimentais).

Nº do animal	Região	ΣPI	DIi
18	ad	188	189,0
	pe	190	
36	ae	180	186,0
	pd	192	
35	ad	191	190,5
	pe	190	
17	ae	196	195,5
	pd	195	
13	ad	197	198,0
	pe	199	
34	ae	200	199,5
	pd	199	
DI ± Sm = 193,1 ± 2,2			

* 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

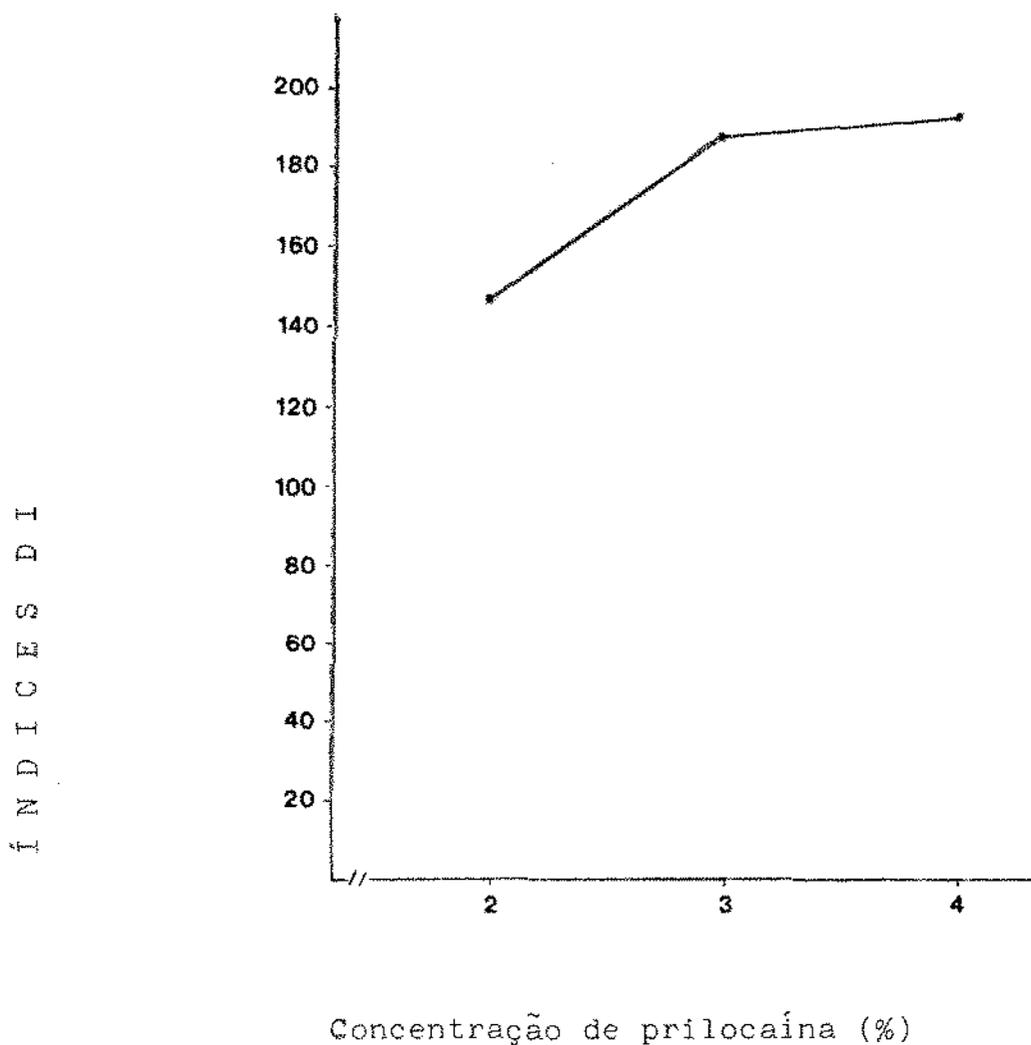
DIi = Índice individual = média de duas ΣPI no mesmo local

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

GRÁFICO 4

Influência da concentração de epinefrina a 1:200 000 associada à felipressina a 0,03UI/ml em solução de prilocaína a 2%, 3% e 4% sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea, em dorso de cobaio. (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose: 0,15ml. (Sub-grupos P₂EF, P₃EF, P₄EF, Experimentais).



* 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 recuperação.

TABELA XIII - Análise de variância, estudando o efeito das combinações felipressina/epinefrina; felipressina/prilocaina; epinefrina/prilocaina; felipressina/epinefrina/prilocaina, na duração da intensidade da anestesia.

Causa de variação	GL	SQ	QM	F
Felipressina (F)	1	84220,92	84220,92	3728,08*
Epinefrina (E)	1	74208,78	74208,78	3284,89*
Prilocaina (P)	2	22131,58	11065,79	489,83*
F x E	1	35934,34	3593,36	1590,65*
F x P	2	854,78	427,39	18,92*
E x P	2	379,76	189,87	8,41*
F x E x P	2	311,12	155,55	6,90*
Resíduo	60	1355,46	259,90	
TOTAL	71	219.396,75		

GL - Graus de liberdade

SQ - Soma de quadrados

QM - Quadrado médio

F - Fator crítico

CV = 5,45%

CV - Coeficiente de variação

Valores

Avaliação

- Menor 10%

- Baixo

- 10 a 20%

- Médio

- 20 a 30%

- Alto

- Maior 30%

- Muito alto

*Quanto menor for o CV, maior será a precisão de uma pesquisa

TABELA XIV - Análise de variância global, estudando o efeito da felipressina com as combinações prilocaína/epinefrina na duração da intensidade da anestesia.

Causa de variação	GL	SQ	QM	F
Prilocaína (P)	2	22131,58	11065,79	489,85*
Epinefrina (E)	1	74208,78	74208,78	3285,03*
P x E	2	379,76	189,88	8,41*
F com P ₂	1	300,00	300,00	13,28*
F com P ₃	1	2670,08	2670,08	111,20*
F com P ₄	1	2945,34	2945,34	130,38*
F com P ₂ E	1	35154,19	35154,19	1556,18*
F com P ₃ E	1	44226,08	44226,08	1957,77*
F com P ₄ E	1	36025,48	36025,48	1594,75*
Erro	60	1355,46	22,59	
TOTAL	71	219.396,75		

(*) Teste F significativo a nível de 1% de probabilidade

GL - Graus de liberdade

SQ - Soma de quadrados

QM - Quadrado médio

F - Fator crítico

F com P₂ - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 2%

F com P₃ - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 3%

F com P₄ - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 4%

F com P₂E - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 2%, associada à epinefrina a 1:200 000

F com P₃E - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 3%, associada à epinefrina a 1:200 000

F com P₄E - Felipressina a 0,03UI/ml com prilocaína a 4%, associada à epinefrina a 1:200 000

TABELA XV - Análise de variância global, estudando o efeito da epinefrina com as combinações prilocaína/felipressina na duração da intensidade da anestesia.

Causa de variação	GL	SQ	QM	F
Prilocaína (P)	2	22131,58	11065,79	489,85*
Felipressina (F)	1	84220,92	84220,92	3728,08*
P x F	2	854,78	427,39	18,92*
E com P ₂	1	229,69	229,69	10,17*
E com P ₃	1	1564,08	1564,08	69,24*
E com P ₄	1	2187,00	2187,00	96,81*
E com P ₂ F	1	34347,00	34347,00	1520,45*
E com P ₃ F	1	39273,52	39273,52	1738,54*
E com P ₄ F	1	33232,72	33272,72	1471,12*
Erro (Resíduo)	60	1355,46	22,59	
TOTAL	71	219.396,75		

(*) Teste F significativo ao nível de 1% de probabilidade

GL - Graus de liberdade

SQ - Soma de quadrados

QM - Quadrado médio

F - Fator crítico

E com P₂ - Epinefrina a 1:200 000 com Prilocaína a 2%

E com P₃ - Epinefrina a 1:200 000 com Prilocaína a 3%

E com P₄ - epinefrina a 1:200 000 com Prilocaína a 4%

E com P₂F - Epinefrina a 1:200 000 com Prilocaína a 2%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

E com P₃F - Epinefrina a 1:200 000 com Prilocaína a 3%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

E com P₄F - Epinefrina a 1:200 000 com prilocaína a 4%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

TABELA XVI - Análise de variância, estudando o efeito da prilocaina com as combinações epinefrina/felipressina, na duração da intensidade da anestesia.

Causa de variação	GL	SQ	QM	F
Epinefrina (E)	1	74208,78	74208,78	3285,03*
Felipressina (F)	1	84220,92	84220,92	3728,08*
E x F	1	35934,36	35934,36	1590,65*
P	(2)	(2188,78)		
Regressão Linear	1	2187,00	2187,00	96,81*
Regressão quadrática	1	1,78	1,78	<1
P com F	(2)	(7395,11)		
Regressão linear	1	7008,33	7008,33	310,24*
Regressão quadrática	1	386,78	386,78	17,12*
P com E	(2)	(6269,25)		
Regressão linear	1	6142,69	6142,69	271,92*
Regressão quadrática	1	126,56	126,56	5,60
P com EF	(2)	(7824,09)		
Regressão linear	1	6510,02	6510,02	288,18*
Regressão quadrática	1	1314,07	1314,07	58,17*
Erro	60	1355,46	22,59	
TOTAL	71	219.396,75		

(*) Teste F significativo a nível de 1% de probabilidade

GL - Grau de liberdade

SQ - Soma de quadrado

QM - Quadrado médio

F - Fator crítico

P com F - Prilocaina com felipressina

P com E - Prilocaina com epinefrina

P com EF - Prilocaina com epinefrina associada à felipressina

EQUAÇÕES DE REGRESSÃO REFERENTES À TABELA XVI

a. Prilocaina isolada $\hat{Y}_i = 2,72 + 13,50 x_i$

b. Prilocaina com felipressina $\hat{Y}_i = -87,50 + 83,17 x_i - 9,83 x_i^2$

c. Prilocaina com epinefrina $\hat{Y}_i = -55,25 + 22,63 x_i$

d. Prilocaina com epinefrina e felipressina $\hat{Y}_i = -45,08 + 132,04 x_i - 18,13 x_i^2$

QUADRO Q₁QUADRO DE MÉDIAS

Valores médios da duração da intensidade da anestesia, quando se usou a epinefrina associada com as combinações prilocaína/felipressina, na duração da intensidade da anestesia.

Epinefrina	Combinações Prilocaína-Felipressina					
	P ₂	P ₃	P ₄	P ₂ F	P ₃ F	P ₄ F
0	29,5	43,7	56,5	39,5	73,5	87,8
1:200 000	38,3	66,5	83,5	146,5	187,9	193,1
%	29,8	52,2	47,8	270,9	155,6	119,9

P₂ - prilocaína a 2%

P₃ - prilocaína a 3%

P₄ - prilocaína a 4%

P₂F - prilocaína a 2%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

P₃F - prilocaína a 3%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

P₄F - prilocaína a 4%, associada à felipressina a 0,03UI/ml

Q U A D R O Q₂QUADRO DE MÉDIAS

Valores médios da duração da intensidade da anestesia, quando se usou a felipressina associada com as combinações prilocaína/epinefrina, na duração da intensidade da anestesia.

Felipressina	Combinação Prilocaína - Epinefrina					
	P ₂	P ₃	P ₄	P ₂ E	P ₃ E	P ₄ E
0,00	29,5	43,7	56,5	38,3	66,5	83,5
0,03	39,5	73,5	87,8	146,5	187,9	193,1
%	33,9	68,2	55,4	282,5	182,4	131,3

P₂ - prilocaína a 2%

P₃ - prilocaína a 3%

P₄ - prilocaína a 4%

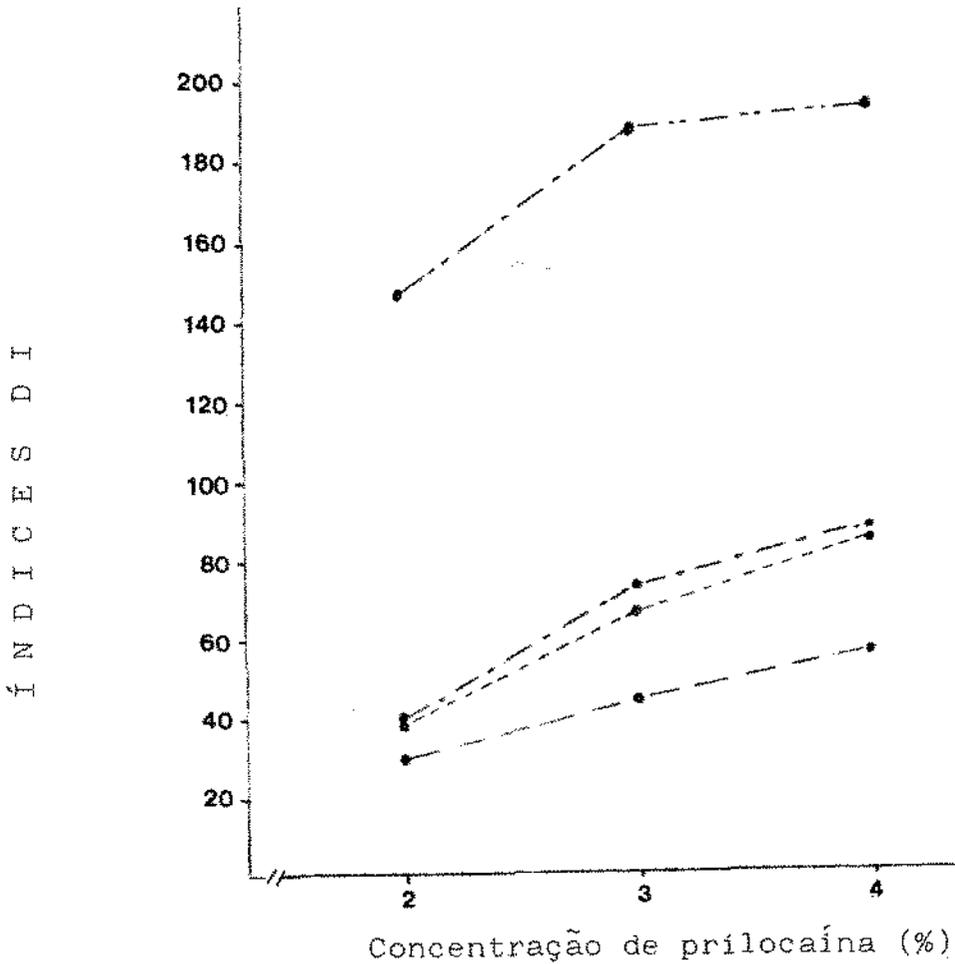
P₂E - prilocaína a 2%, associada à epinefrina a 1:200 000

P₃E - prilocaína a 3%, associada à epinefrina a 1:200 000

P₄E - prilocaína a 4%, associada à epinefrina a 1:200 000

GRÁFICO 5

Influência da concentração de prilocaína a 2%, 3% e 4%, usada isoladamente e associada à felipressina a 0,03UI/ml e epinefrina a 1:200 000, separadas e combinadas sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose: 0,15ml (Grupos P₂, P₃ e P₄) (Sub-grupos P_nE, P_nF, P_nEF).

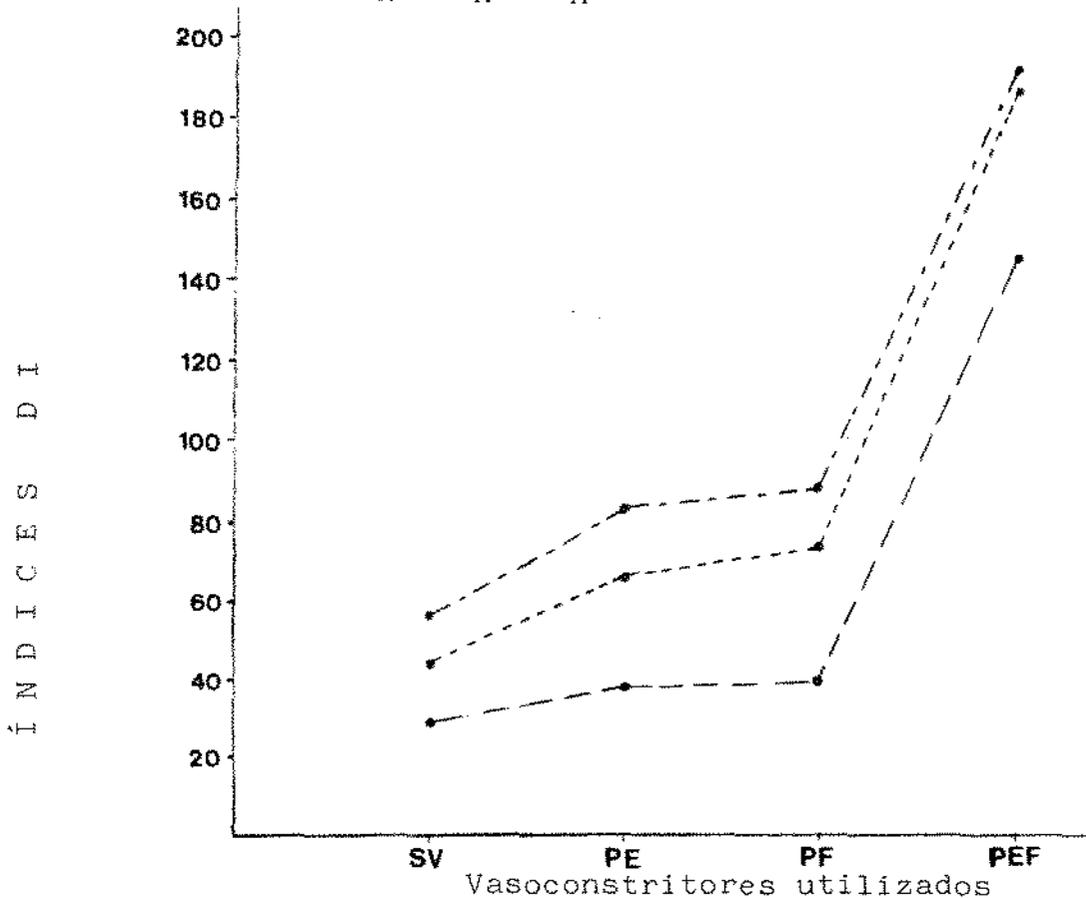


- P = Prilocaína sem vasoconstritor
- PE = Prilocaína com epinefrina a 1:200 000
- .-.-. PF = Prilocaína com felipressina a 0,03UI/ml
- .-.-. PEF = Prilocaína com epinefrina a 1:200 000 + felipressina a 0,03UI/ml

*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 recuperação.

GRÁFICO 6

Influência da concentração da epinefrina a 1:200 000 e da felipressina a 0,03UI/ml isoladamente ou combinadas, sobre a duração e intensidade da anestesia pela prilocaína a 2%, 3% e 4% , após injeções subcutâneas em dorso de cobaio (Índice DI* = média de 12 experimentos). Volume dose: 0,15ml. (Grupos P₂, P₃ e P₄) (Sub-grupos P_nE, P_nF, P_nEF).



--- = prilocaína a 2%

---- = prilocaína a 3%

-.-.- = prilocaína a 4%

SV = prilocaína a 2%, 3% e 4% sem vasoconstritor

PE = prilocaína a 2%, 3% e 4% com epinefrina a 1:200 000

PF = prilocaína a 2%, 3% e 4% com felipressina a 0,03UI/ml

PEF = prilocaína a 2%, 3% e 4% com epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/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 recuperação.

IV - DISCUSSÃO

Os resultados encontrados neste trabalho demonstraram que a associação entre epinefrina e felipressina desempenhou um papel fundamental na duração e intensidade da anestesia local pela prilocaína.

Pode-se verificar através do exame das Tabelas e gráficos, a evidência da importância da potencialização do efeito anestésico resultante da associação dos vasoconstritores. Entretanto, fez-se necessário que, tecnicamente, se desse uma visão e versão matemáticas ao fenômeno farmacológico por meio de análises estatísticas que comprovaram e valorizaram a quantificação dessa interação sinérgica de grande interesse científico e cremos, certamente, também terapêutico, pois os resultados parecem determinar parâmetros importantes a respeito do uso de concentrações adequadas de prilocaína com a associação e pinefrina/felipressina em comparação com misturas convencionais de anestésicos e vasoconstritores.

Observou-se pequeno erro padrão em relação aos resultados relativos às doze soluções anestésicas estudadas neste trabalho, pois a regularidade e a pequena variabilidade das respostas dentro dos mesmos sub-grupos se fez presente.

Ficou claramente comprovada a propriedade da metodologia utilizada que, mesmo simplificada em relação à proposta originalmente por BASTOS (1980), mostrou resultados precisos, que

valorizaram os achados farmacológicos, reputados como importantes, aqui relatados.

O que valoriza um método de pesquisa é justamente a economia e facilidade de execução aliadas à reprodutibilidade e precisão, quando aplicado por outro experimentador; no presente trabalho, os índices anestésicos em relação à prilocaína a 3% com epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/ml, separadamente ou associadas, foram praticamente os mesmos encontrados anteriormente pelo proponente do método (BASTOS, 1980 e 1986).

A significância estatística observada em médias bastante próximas, obtidas com algumas das soluções anestésicas estudadas, confirmou a precisão do método. A significância estatística é especialmente relevante quando se trata de pesquisa com drogas novas ou já conhecidas, mas em novas concentrações e combinações, como no estudo que se fez neste trabalho; pequenas diferenças são, então, aceitas como reais e originadas nos fenômenos farmacológicos envolvidos e não como mera casualidade. Pode-se, com esse parâmetro, determinar com maior aproximação a relação dose-efeito correspondente a uma escala de concentrações, na qual será baseada a fixação das concentrações e dosagens mais adequadas à utilização terapêutica.

Deve-se evitar, sempre que possível, as superconcentrações e sobredosagens dos vasoconstritores, que vêm sendo desnecessariamente utilizadas, como advertiram KEESLING (1963), NEDER et al. (1976) e BENNETT (1977). Esses conhecimentos, associados aos de que tais se aplicam 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 a obtenção de um prolongamento extra e controlável da anestesia. Algumas limitadas opções oferecidas por técnicas de administração com essa finalidade como por exemplo, bloqueios de troncos nervosos ou aplicação de injeções repetidas no mesmo local, referidas, entre outros, por SINHA (1939b) e LUDUENA (1969), além de inconvenientes, não se aplicam a muitos casos e têm resultados pouco satisfatórios, já que tiram de controle parâmetros importantes, como a hemostasia e reparação pós-cirúrgica, além de poderem induzir à taquifilaxia.

O que sempre se tentou é encontrar soluções anestésicas capazes de controlar a duração da anestesia útil clinicamente, segundo as múltiplas necessidades terapêuticas, pois as soluções anestésicas disponíveis comercialmente pecam, muitas vezes, pela sua rápida difusibilidade e absorção, reduzindo, consequentemente, a intensidade e duração da anestesia, ao mesmo tempo em que aumentam a toxicidade sistêmica.

Os vasoconstritores, em sua maioria catecolaminas, são utilizados com êxito para contornar essa situação, porém podem produzir efeitos locais e sistêmicos potencialmente inconvenientes.

O risco potencial do uso de vasoconstritores simpatomiméticos existe, para uns poucos casos clínicos, mesmo quando a concentração utilizada é baixa e a injeção corretamente administrada. Esse risco potencial aumenta consideravelmente em proporção ao aumento da concentração, especialmente quando ocorre a injeção intravenosa acidental, até mesmo em casos nos

quais o vasoconstritor simpatomimético não é formalmente contraindicado. Os vasoconstritores não simpatomiméticos (felipressina e ornipressina) não apresentam esses riscos, já que não podem alcançar, em situações clínicas, níveis sanguíneos suficientes, mesmo após injeções sucessivas ou intravasculares.

Convém lembrar que os vasoconstritores são administrados juntamente com anestésicos, que também são tóxicos e que sua toxicidade aumenta geometricamente em resposta a aumentos aritméticos de concentração.

A literatura é farta em relatos que demonstram que o simples aumento da concentração do anestésico e (ou) do vasoconstritor, bem como a utilização de anestésicos mais potentes são ineficazes para aumentar significativamente o binômio intensidade/duração da anestesia e que esses aumentos de concentração elevam a toxicidade da solução.

O problema que se discute não se resume apenas no aumento da intensidade e duração da anestesia, mas interessa, talvez ainda mais, que esses aumentos possam ser controlados a níveis adequados a cada caso clínico.

Se o problema existe em relação a se desenvolver soluções anestésicas capazes de controlar a duração da anestesia útil clinicamente, sem recorrer a superdosagens e superconcentrações, procurou-se dar continuidade aos trabalhos de BASTOS (1986, 1988a, 1988b, 1988c e 1988d), que pesquisou a influência do sinergismo entre epinefrina e felipressina em diversas concentrações, sobre os efeitos da prilocaína a 3%.

A escolha da epinefrina a 1:200 000 e da felipressina a 0,03UI/ml utilizadas neste trabalho se deveu às publicações

que demonstraram ser estas as concentrações mais eficazes desses vasoconstritores, quando associados à prilocaína a 3% (BERLING, 1966; GOLDMAN et al., 1967; COWAN, 1969 e BASTOS, 1980 e 1986).

Os resultados obtidos neste trabalho com a prilocaína a 3%, sem vasoconstritor e com epinefrina a 1: 200 000, felipressina a 0,03UI/ml, epinefrina e felipressina nessas mesmas concentrações, associadas na mesma solução, são praticamente idênticos aos obtidos por BASTOS (1980 e 1986), o que valoriza os resultados inéditos relativos à prilocaína a 2% e 4%, associadas às mesmas concentrações e combinações de epinefrina e felipressina.

Através do exame das tabelas e gráficos, pode-se observar que a felipressina a 0,03UI/ml e a epinefrina a 1:200 000 prolongaram significativamente a duração e intensidade da anestesia, quando utilizadas separadamente nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%. Entretanto, com base em relatos anteriores (BASTOS, 1980 e 1986), pode-se afirmar que nenhum prolongamento extra poderá ser obtido com o simples aumento da concentração dos vasoconstritores em misturas convencionais com a prilocaína. Embora a variação da concentração de prilocaína tenha também influenciado a duração e intensidade da anestesia, sem vasoconstritor ou com epinefrina e felipressina separadamente, pode-se concluir que o benefício foi pequeno e que, a julgar pelo que se conhece de relação dose-efeito, a utilização de prilocaína em concentração acima de 4% não teria efeito maior.

Há que se levar também em consideração, o que é de suma importância, que em misturas convencionais, os aumentos de con

centração, além de não trazerem benefícios palpáveis, tornariam as soluções anestésicas proporcionalmente mais tóxicas.

A observação dos resultados em conjunto mostra claramente a importância do forte sinergismo entre epinefrina e felipressina, pois os índices anestésicos foram muito mais altos quando a felipressina a 0,03UI/ml e a epinefrina a 1:200 000 foram associadas na mesma solução de prilocaína a 2%, 3% e 4%. Esses resultados mostraram a alternativa palpável da obtenção de anestesia intensa e duradoura com a diminuição da concentração do anestésico em relação à concentração habitual em misturas convencionais com vasoconstritores.

Estes resultados são de suma importância prática, pois demonstram que o aumento da eficácia da prilocaína não estaria associado ao aumento de sua concentração, mas à combinação dos vasoconstritores na concentração habitual.

As diferentes características de eficácia e toxicidade, que completam o quadro de efeitos da epinefrina, felipressina e prilocaína podem ser decisivas quanto às indicações e contraindicações para as diversas situações clínicas.

Alguns autores (WATERSON, 1975b; GERKE et al., 1977b e 1978; FROST et al., 1976; ALMASI, 1980) sugeriram que as misturas de catecolaminas com vasopressina e seus derivados poderiam ser utilizadas com anestésicos locais para prolongar os efeitos destes, mas não experimentaram essa possibilidade "in vivo". Os experimentos iniciais realizados por BASTOS (1986), verificando os efeitos da prilocaína a 3% com epinefrina e felipressina combinadas, em diversas concentrações, sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea em dorso de cobaio

ofereceram inspiração e suporte para o presente trabalho. Neste, escolheram-se as concentrações mais eficazes dos vasoconstritores, variando apenas as concentrações de prilocaína.

Que a mistura de epinefrina, felipressina e prilocaína na mesma solução traz benefícios expressivos à duração e intensidade da anestesia parece ponto pacífico e a demonstração desse fenômeno farmacológico por si só basta para viabilizar o valor deste trabalho, especialmente considerando-se a baixa concentração de prilocaína.

Vale, entretanto, lembrar que não são só os parâmetros de eficácia estudados importantes. Autores conceituados entre os quais ADRIANI & ZEPERNICK (1963) afirmam que a decisão pela aplicação clínica de uma certa solução anestésica está fundamentada principalmente em seu potencial tóxico. Assim, em que se pese a eficácia da mistura prilocaína + epinefrina + felipressina, demonstrada neste trabalho e em relato anterior (BASTOS, 1986), muitos outros parâmetros de eficácia e toxicidade devem ser estudados antes de aconselhar a utilização clínica dessa solução e isso abre um leque de novas pesquisas.

Ponderando-se que a melhoria de eficácia obtida foi claramente devida à interação sinérgica entre os componentes da mistura, teoricamente poderiam ser esperados efeitos indesejáveis também aumentados, como os próprios da prilocaína e da epinefrina. A simples observação e comprovação de efeitos farmacológicos e o julgamento de sua utilidade e conveniência não satisfazem a curiosidade científica, que exige estudos fundamentais muito mais complexos.

Com base nesses argumentos, sugere-se que novas pesqui-

sas sejam realizadas para formar melhor juízo sobre a combinação de drogas ora estudadas. Convém que se determine por experimentação, a viabilidade de utilização clínica da associação sinérgica entre a epinefrina e felipressina, através do conhecimento do mecanismo que leva a esta interação, ou melhor dizendo, sugere-se que experimentos clínicos sejam realizados para se conhecer o mecanismo desta potencialização e também para se avaliar qualitativamente 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 aspectos farmacológicos importantes. 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 epinefrina 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.

Não se pode deixar de ressaltar finalmente, que o co-

nhecimento através de pesquisas futuras poderá elucidar aspectos fundamentais sobre a combinação destas drogas ora em estudo, no que tange à sua toxicidade intrínseca (DL-50), em comparação às misturas convencionais, mecanismos de potencialização, estabilidade química da solução, determinação do pH ideal, reprodução dos efeitos observados em cobaios no homem, margem de segurança, hemostasia, hemorragia pós-operatória, interferência com a cicatrização, hipóxia, edema local, efeitos cardiovasculares e nervos centrais.

Alguns desses aspectos já estão sendo estudados e relatos iniciais (BASTOS, 1988b e 1988d) vêm demonstrando a viabilidade de sua utilização clínica humana com vantagens.

Considerando-se ser uma das metas mais perseguidas pela farmacologia a obtenção de drogas mais eficazes e menos tóxicas, pelo uso de menores concentrações, esse trabalho parece haver dado uma contribuição para este objetivo, em relação às soluções anestésicas locais.

V - CONCLUSÕES

1. Quando a felipressina a 0,03UI/ml e a epinefrina a 1:200 000 foram associadas nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, houve um grande aumento na duração e intensidade da anestesia (índices DI) em todos os subgrupos em relação a quando os vasoconstritores, nas mesmas concentrações, foram utilizados separadamente;

2. Quando se utilizaram as soluções de prilocaína a 2% , 3% e 4%, sem vasoconstritor, ou com epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0,03UI/ml, separadamente ou combinadas na mesma solução, o índice anestésico não aumentou significativamente em relação ao aumento da concentração do anestésico;

3. Quando a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ml foram utilizadas separadamente nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, os aumentos observados nos índices DI foram semelhantes.

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

- a. Ficou confirmada a interação sinérgica entre a epinefrina e felipressina já demonstrada anteriormente.
- b. Quando associadas à prilocaína a 2%, 3% e 4%, a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ml podem contribuir para o aumento da duração e intensidade da anestesia mais do que

quando participam separadamente na mesma concentração.

- c. Os aumentos da concentração de prilocaína associada à felipresina e epinefrina são pouco eficazes quanto à magnitude da potencialização.

CONCLUSIONS

1. When felipressine was used at 0,03UI/ml and epinephrine at 1:200 000 associated in the prilocaine solution at 2%, 3 % and 4%, there was a great increase in the duration and intensity of the anesthesia (the ID rate) in all the subgroups in relation to when these vasoconstrictors in similar concentration were used separately;

2. When the prilocaine solution was used separately at 2%, 3% and 4% without vasoconstrictors or associated with epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI/ml separately or associated in the same solution, the ID rate did not increase significantly in relation to the increase of the anesthetic concentration;

3. When epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI/ml were used separately in the prilocaine solutions at 2%, 3% and 4%, the increase observed in the ID rate was similar;

In such case, in answer to the proposition of the present work we might say that:

- a. The synergical interaction of epinephrine and felipressine was confirmed, as demonstrated anteriorly.
- b. When associated with 2%, 3% and 4% prilocaine, epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI/ml can contribute more to the increase of the duration and intensity of anesthesia

than their separate use in the same concentration.

- c. The increase in prilocaine concentration associated with fe - lipressine and epinephrine are of little effect as to the mag_nitude of the potentialization.

CONCLUSIONS

1. Quand la félipressine à 0,03UI/ml et épinefrine furent associées dans la solution de prilocaïne à 2%, 3% et 4% il y a un grand augmentation dans la duration et intensité de l'anesthésie en tous le sous-groupes par rapport à quand les vasoconstricteurs dans les mêmes concentrations furent utilisées séparément.

2. Quand on utilise la solution de prilocaïne à 2%, 3% et 4% sans vasoconstricteurs ou avec épinefrine à 1:200 000 et felipressine à 0,03UI/ml séparément ou associées dans la même solution le indice anesthésie n'a pas augmenté significativement par rapport à augmentation de la concentration du anesthésique.

3. Quand la épinefrine à 1:200 000 et la félipressine furent utilisées séparément dans les solutions de prilocaïne à 2%, 3% et 4%, les augmentations observées dans les indices DI furent semblables.

S'il en est ainsi, en réponse à proposition de ce travail, on peut dire que:

- a. Il demeura confirmé l'intération synergique entre l'épinefrine et félipressine déjà démontrée précédemment.
- b. Quand associées à la prilocaïne à 2%, 3% et 4%, l'épinefrine à 1:200 000 et la félipressine à 0,03UI/ml peuvent contribuer

plus pour l'augmentation de la durée et intensité de l'anesthésie que quand elles participent séparément dans la même concentration.

- c. Les augmentations de la concentration de prilocaïne associée à felipressine et épinefrine sont peu efficaces quant à magnitude de la potencialization.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMSON, D.H. & SPOEREL, W.E. Methaemoglobin levels during continuous epidural analgesia using prilocaine. Acta. Anaesth. Scand., 23: 379, 1966.
- ADRIANI, J. Selection of anesthesia. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, publisher, 1955.
- _____. The clinical pharmacology of local anesthetics. Clin. Pharm. Ther., 1: 645, 1960.
- _____ & ZEPERNICK, R. Some recent studies on the clinical pharmacology of local anesthetics of the practical significance. Ann. Surg., 158: 66, 1963.
- AHLQUIST, R.P. A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol., 153: 586, 1948.
- AKERMAN, B. On felypressin (Octapressin^R) as an adjunct to lidocaine and prilocaine - an experimental study in animals. Acta. Pharmacol. Toxicol., 24: 377, 1966.
- _____; ASTROM, 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.
- ALBERT, J. & LÖFSTRÖM, B. Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anesthetic agents. Acta. Anaesth. Scand., 5: 99, 1961.
- ALLISON, J.A., 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- 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.
- 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.
- _____; HERSHEY, S.G.; ZWEIFACH, B.W. Effects of a synthetic analogue of vasopressin on vascular smooth muscle. Proc.Soc. Biol. Med. Sci., 119: 258, 1965.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. Council on dental therapeutics. Accepted Dental Remedies, 1963. Am. Dent. Ass. Publisher, 1962.
- ASTROM, A. Toxicity of some local anesthetics after application on different mucous membranes and its relation to anesthetic action on the nasal mucosa of the rabbit. J. Pharmacol. Exper. Ther., 32: 87, 1966.
- _____. The pharmacological action of local anesthetics. Acta Anaesth. Scand., 25: 36, 1966.
- _____ & PERSSON, N.H. Some pharmacological properties of O-methyl-propylaminopropionanilide, a new local anaesthetic. Br. J. Pharmacol., 16: 32, 1961.
- 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.
- 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.
- _____. Anestesia local potencializada: Influência do Sinergismo entre adrenalina e felipressina sobre a anestesia causada pela prilocaína. Tese de doutorado, Piracicaba, 1986.

- BASTOS, C.P. Reversão da epinefrina pela felipressina na anestesia pela prilocaína, no dorso do cobaio. Rev. Esc. Farm. Odont. Alfenas (Suplemento), 1: 28, 1988a.
- _____. Interação sinérgica entre epinefrina e felipressina. Obtenção de hemostasia gengival. Rev. Esc. de Farm. Odont. Alfenas (Suplemento), 1: 29, 1988b.
- _____. Anestesia de curta duração - Efeito de concentrações subconstritoras de Epinefrina (1:800 000 e 1:400 000) sobre a duração e intensidade pela prilocaína em dorso de cobaio. Rev. Esc. de Farm. Odont. Alfenas (Suplemento), 1: 30, 1988c.
- _____. Interação sinérgica entre epinefrina e felipressina associadas à prilocaína. Estudo clínico. Rev. Esc. de Farm. Odont. Alfenas (Suplemento), 1: 31, 1988d.
- BAZERQUE, P. Farmacologia Odontológica. 2ª ed. Buenos Aires. Ed. Mundi, 1978.
- BENNETT, C.R. Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice. 5ª ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co., 1977.
- BERDE, B. The site of action of vasoconstrictor substances in the vascular beds of microcirculation. Triangle, 7: 77, 1965.
- _____; BOISSONNAS, R.A.; HUGHENIN, R.L.; STURMER, E. Vasopressin analogues with selective pressor activity. Experientia, 20: 42, 1964.
- BERLING, C. Octapressin^R as a vasoconstrictor in dental plexus anesthesia. Odont. Rev., 17: 369, 1966.
- BEUTNER, R. Vasodilating action of some local anesthetics. Anesth. & Analg., 27: 197, 1948.
- BEVILACQUA, S. Elementos de farmacologia e terapêutica. 1ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Científica, 1964.

BIER, 1898. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.

BLAIR, M.R. Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. Br. J. Anaesth., 47: 247, 1975.

BOISSONNAS, R.A. & GUTTMAN, St. 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.

_____; _____; JAQUENOUD, P.A.; WALLER, J.P. Synthèse d'analogues structuraux de l'oxytocine. Helv. Chim. Acta., 39 : 1421, 1956a.

_____; _____; _____; _____; KONZETT, H.; BERDE, B. Synthesis and biological activity of a new potent analogue of oxytocine. Nature, 178: 260, 1956b.

BONICA, J.J. Clinical investigation of local anesthetics. Anesthesiology, 18: 110, 1957.

BORNER, H. Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kanichenblutdruck durch Hypophysenextrakt. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 79: 218, 1915.

BRAID, D.P. & SCOTT, D.B. The systemic absorption of local analgesic drugs. Br. J. Anaesth., 37: 394, 1965.

_____ & TAYLOR, G. The systemic absorption of local analgesic drugs. Brit. J. Anaesth., 37: 394, 1965.

BRAUN, H. Über den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokal Anesthesiren der Mittel und Über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanesthesis. Arch. Klin. Chir., 69: 541, 1903.

BROMAGE, P.R. A comparison of the hydrochloride salts of lidocaine and prilocaine for epidural analgesia. Br. J. Anaesth. 37: 753, 1964.

CORBETT, C.E. Farmacodinâmica. 4ª ed., São Paulo, Artes Médicas, 1973.

COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.

COWAN, A. Comparison of two ultrashort duration anaesthetic agents. J. Dent. Res., 44: 13, 1965.

_____. Further clinical evaluation of prilocaine with and without epinephrine. Oral Surg., 26: 304, 1968.

_____. Clinical assessment of a new vasoconstrictor agent, Octapressin^R. Int. Dent. J., 19: 297, 1969.

CRAWFORD, O.B. 1964. IN: BOERMAN, A.J.: Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4) : 1964.

Di PALMA, J.R. Editor. DRILLS: Pharmacology in medicine. 4ª ed. New York, Mc Graw-Hill Book Co., 1971.

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.

_____; GISH, D.T.; KATSOYANNIS, P.G. A synthetic preparation possessing biologic properties associated with arginine-vasopressin. J. Am. Che. Soc., 76: 4751, 1954b.

_____; RESSLER, C.; TRIPPETT, S. The sequence of aminoacids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. J Biol. Chem., 205: 949, 1953.

_____; _____; SWAN, J.M.; ROBERTS, C.W.; KATSOYANNIS, P.G. The synthesis of oxytocin. J. Am. Chem. Soc., 76: 3115, 1954a.

EINHORN & BRAUN. 1905. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.

- EKENSTAM, B. The effect of the structural variation on the analgesic properties of the most commonly used group of substances. Acta. Anaesth. Scand., 25: 30, 1966.
- ENGLESSION, S. Differences in tolerance to intravenous xylocaine on Citanest (L-65), a new local anesthetic. Rev. Bras. Anesth., 14: 4, 1960.
- ERIKSSON, E. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesthesiol., 14(4) : 1964.
- _____. Prilocaine, an experimental study in man of a new local anaesthetic, with special regards to efficacy, toxicity and excretion. Acta. Chir. Scand., 8: 261, 1966.
- _____; GRANBERG, R. Study of the renal excretion of prilocaine and lidocaine. Acta. Chir. Scand., 358: 55, 1964.
- FORTUNA & BRUSSAROSCO. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- FROLICH, A. & LOEWI, O. Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Arch. Exper. Pathol. Pharmacol., 62: 159, 1910.
- FROST, B.R.; GERKE, D.C.; FREWIN, D.B. The effects of 2-phenyllalanine-8-lysine-vasopressin (Octapressin^R) on blood vessels in the rat tail. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 54: 403, 1976.
- GAEDCKE. 1855. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro. Colina, 1985.
- 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.

- 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-vasopressin (Octapressin^R). Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 54: 467, 1976b.
- _____; _____. The synergistic vasoconstrictor effect of Octapressin^R and catecholamines on the isolated rabbit ear artery. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 55: 737, 1977b.
- _____; _____; HALLORAN, T.N. The use of mixtures of Octapressin and adrenaline solutions to obtain more effective vasoconstriction. Aust. Dent. J., 23: 240, 1978.
- _____; _____; WATERSON, J.G. The effect of commercial local anesthetic solutions on the isolated rabbit ear artery. Aust. Dent. J., 22: 289, 1977a.
- GLOVER, J. Vasoconstrictors in dental anesthetics. Contraindication-fact or fallacy? Aust. Dent. J., 13, 65, 1968.
- GOLDMAN, V. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- _____. Prilocaine-felypressin: a new combination for dental analgesia. Dent. Pract. (Bristol), 19: 225, 1969.
- _____; KILLEY, H.C.; WRIGHT, H.C. Effects of local analgesic agents and vasoconstrictors on rabbit ears. Aust. Dent. J. 12: 460, 1967.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 4ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1973.
- GORDH, T. Complication with local anesthesia. Brit. J. Anaesth., 35: 640, 1964.
- GRANKSHAW, T.P. 1960. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest^R. Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- GUEDES, I.C. Studies of the metabolism of Citanest. Acta. Anaesth. Scand., 16: 37, 1965.

- GURNEY, B.F. Catecholamines: Part 1A, epinephrine. Dent. Dig., 77: 36, 1971.
- HASTEAD. s.d. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Columbia, 1985.
- HENN, F. & BRATTSAND, R. Some pharmacological and toxicological properties of a new long-acting local analgesic, LAC-43 (Marcaïne^R) in comparison with mepivacaine and tetracaine. Acta. Anaesth. Scand., 21: 9, 1966.
- 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.
- HJELM, M. Cyanosis, methaemoglobinaemia and Heinz-body formation induced by a local anesthetic agent (Prilocaine). Acta Anaesth. Scand., 9: 99, 1964.
- _____ & HOLMDAHL, M.H. Biochemical effects of aromatic amines. Acta. Anaesth. Scand., 9: 99, 1965.
- HOLMDAHL, M. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- IAMAMURA & KAWAGUCHI. 1960. IN: _____.
- IWATSUKI, K. 1964. IN: _____.
- KATZ, R.L. Effect of intravenous and intra-arterial procaine and lidocaine on neuromuscular transmission in man. Acta. Anaesth. Scand., 36: 103, 1964.
- KEESLING, R.G. Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. J. Am. Dent. Assoc., 66: 337, 1963.
- KEPINOW, D.R. Uber den Synergismus von Hypophysextrakt und Adrenalin. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 67: 247, 1912.
- KOLLER. 1884. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos

- locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.
- KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. Compêndio essencial de química farmacêutica. Barcelona, Ed. Reverté, 1979.
- 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.
- LOFGREN, H. 1943. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.
- _____; TEGNER, C. 1953. IN: NEDER, A.C.; GAMA, M.L.G.; RANALI, J. O anestésico parcial de eleição na clínica odontológica. Conclusões científicas. Rev. Paulista Odont, 4(111): 2-14, 1982.
- LUDUENA, F.P. Effect of some vasoconstrictors on intradermal anesthesia. J. Dent. Res., 39: 947, 1960.
- _____. Duration of local anesthesia. Am. J. Pharmacol., 9 : 503, 1969.
- LUND, P.C. Comparison of the salts of lidocaine and prilocaine for epidural anesthesia. J. Pharmacol. Exper. Ther., 68: 389, 1964.
- MCDOWELL, F. What causes reactions from local anesthetics? Plast. Reconst. Surg., 46: 294, 1970.
- MILLER, H.C. & STUART, C.W. Comparative merits of vasoconstrictors in local anesthetic solutions. Their practical application. J. Am. Dent. Assoc., 83: 1883, 1936.
- MORENO Y MAIZ. 1868. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.
- NASH, C.B.; BOYAGY, L.D.; MANLEY, E.S. Vasopressin antagonism

- of adrenergic vasodilation. Arch. Int. Pharmacodyn., 133 : 433, 1961.
- 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.
- _____. Farmacoterapia para cirurgias dentistas. 6ª ed., Piracicaba. Ed. Franciscana, 1977.
- _____. 1970. IN: NEDER, A.C.; GAMA, M.L.G.; RANALI, J. O anestésico parcial de eleição na clínica odontológica. Conclusões científicas. Rev. Paulista Odont., 4(1): 2-14, 1982.
- _____. 1972. IN: _____.
- NEIDLE, E. A. ; KROEGER, D.C.; YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983.
- NIEMANN. 1860. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro. Colina, 1985.
- ONJI, Y. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.
- PALACIOS, V. 1961. IN: _____.
- PERSSON, A.A.N.H. & ØRTENGNEN, B. The influence of adrenaline upon the toxicity and absorption of Citanest and some other local anesthetics in mice and rabbits. Estudo clínico do emprego de um anestésico com menor concentração do sal em anestésias infiltrativas e terminais na prática odontopediátrica. Ars Curandi em Odontologia (4): 46-54, 1976.
- REYNOLDS. F. A comparison of the potential toxicity of bupivacaine, lignocaine and mepivacaine during epidural blockade for surgery. Br. J. Anaesth., 43: 567, 1971.
- _____ & TAYLOR, G. Maternal and neonatal concentrations of bu

- pivacaine. A comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia. Anaesthesia, 25: 14, 1971.
- RHYMES, R. & WILLIAMS, C. Blood loss following extraction of teeth. J. An. Dent. Assoc., 69: 347, 1964.
- RINTALA, A. Haemostatic effect of ornithine-8-vasopressin on operative bleeding. Acta. Anaesth. Scand., 12: 89, 1968.
- _____ & TAMISTO, T. Effect of Octapressin-epinephrine on operative bleeding. Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 54: 52, 1965.
- RITCHIE, J.M. & GREENGAR, P. The pharmacological action of local anesthetics. Acta. Anaesth. Scand., 25: 36, 1965.
- _____ & _____. The effect of the nerve sheath on the action of local anesthesia. J. Pharmacol. Exper. Ther., 150: 166, 1966.
- RITSERT. 1890. IN: COVINO, B.G. & VASSALLO, H.G. Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico. Rio de Janeiro, Colina, 1985.
- SADOVE, M.S. Local anesthetic agents in combination with vasoconstrictors. Acta. Anaesth. Scand., 5: 13, 1964.
- SANDOZ LABORATORIES. The site of action of vasoconstrictor substances with the vascular bed of the microcirculation. Triangle, 7: 77, 1965.
- SAUNDERS, J.M. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 35: 640, 1964.
- SCOTT, D.B. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesthesiol., 14(4): 1964.
- _____; OWEN, I.; RICHMOND, J. Methaemoglobinemia due to prilocaine. Nancet., 2: 728, 1964.

SINHA, H.K. The local anesthetic actions of certain pyrazoline and quinoline compounds. J. Pharmacol. Exper. Ther., 57: 199, 1939a.

_____. Factors influencing the duration of local anaesthesia. J. Pharmacol. Exper. Ther., 66: 42, 1939b.

TELIVUO, L. 1964. IN: BOERMAN, A.J. Conferência internacional sobre o Citanest (R). Rev. Bras. Anesth., 14(4): 1964.

TRUANT, A.P. 1964. IN: _____.

VASCONCELOS, R. 1964. IN: _____.

VON LUTZKIA, s.d. Citanest - a new local anaesthetic pharmacology and clinical investigations. Ars Curandi em Odontologia. (4): 46-54, 1976.

WALTER, R.; RUDINGER, J. & SCHWARTZ, I.L. Chemistry and structure-activity of the antidiuretic hormones. Am. J. Med., 48: 653, 1967.

WATERSON, J.G. Anaesthesia as a dental problem. Aust. Dent. J., 12: 243, 1967.

_____. Comparison of constrictor responses of the rabbit ear artery to norepinephrine and to sympathetic nerve stimulation. Circ. Res., 32: 323, 1973.

_____. Potentiation of responses to catecholamines by POR-8. J. Dent. Res., (spec nº) 54, B/, 1975b.

_____. Vasoactivity of local analgesic solutions. Aust. Dent. J., 21: 29, 1976.

_____ & GERKE, D.C. The vasoconstrictor activity of stored local anaesthetic solutions. J. Dent. Res., 54: 656, 1975a.

WEATHERRED, J.; KROEGER, D.C.; SMITH, E.L. Some cardiovascular effects of intravascular local anesthesia. Fed. Proc., 17: 358, 1958.

WENDL, H. Epidural Anesthetics. J. Pharmacol. Exp. Ther., 68:
386, 1964.

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

VII - RESUMO

Estudou-se neste trabalho, conforme foi proposto, a interação sinérgica entre epinefrina e felipressina sobre a duração e intensidade da anestesia subcutânea, em dorso de cobaio, pela prilocaína em concentrações variadas.

Esta interação sinérgica foi quantificada pelas alterações nos índices DI (duração em minutos da anestesia completa e período de recuperação) obtidos com epinefrina na concentração de 1:200 000 e felipressina a 0.03UI/ml associadas à prilocaína a 2%, 3% e 4%.

Foram feitas 4 injeções de 0,15ml de 2 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 aproximadamente 2cm de diâmetro, demarcada no centro de cada área anestesiada. Séries sucessivas de 6 estímulos mecânicos, suaves e ritmados, em pontos previamente marcados, foram aplicados 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 (DI_i) calculado pela média aritmética das duas somas de pontos insensíveis, sendo experimentada 12 vezes. Os 6 índices indi

viduais, referentes a 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:

1. Quando a felipressina a 0,03UI/ml e a epinefrina a 1:200 000 foram associadas nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, houve grande aumento na duração e intensidade da anestesia (índices DI) em todos os subgrupos em relação a quando os vasoconstritores, nas mesmas concentrações, foram utilizados separadamente;
2. Quando se utilizaram as soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4% , sem vasoconstritor, ou com epinefrina a 1:200 000 e felipressina a 0.03UI/ml, separadamente ou combinadas na mesma solução , o índice anestésico não aumentou significativamente em relação ao aumento da concentração do anestésico.
3. Quando a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ ml foram utilizadas separadamente nas soluções de prilocaína a 2%, 3% e 4%, os aumentos observados nos índices DI foram semelhantes.
4. Ficou confirmada a interação sinérgica entre a epinefrina e felipressina já demonstrada anteriormente.
5. Quando associadas à prilocaína a 2%, 3% e 4%, a epinefrina a 1:200 000 e a felipressina a 0,03UI/ml podem contribuir para o aumento da duração e intensidade da anestesia mais do que quando participam separadamente na mesma concentração.

6. Os aumentos da concentração de prilocaína associada à felipresina e epinefrina são pouco eficazes quanto à magnitude da potencialização.

SUMMARY

The purpose of this paper is the study of the synergical interaction of epinephrine and felipressine on the duration and intensity of the subcutaneous anesthesia by prilocaine in various concentrations on the back of the guinea-pig.

This synergical interaction was quantified by the alterations in the ID rates (duration of the complete anesthesia in minutes and the time of recuperation) obtained with epinephrine in a 1:200 000 concentration and felipressine at 0,03UI/ml associated with prilocaine at 2%, 3% and 4%.

Four injections of 0,15ml of two solutions were made in each animal, on standardized places of the dorsal region, distributed in such a way that each solution was injected once on the posterior region and another on the anterior region of the opposite side.

The verification of the anesthesia was made in 6 symmetrically arranged points in a circular area 2cm of diameter, delimiting in the center of each anesthetized area.

In previously marked points, successive series of 6 mechanical, mild and rythmical stimuli were applied every 6 minutes in the four areas, until the complete recuperation of the sensitiveness; only the number of insensitive spots were registered in each series. Each solution provided the animal with an individual rate (iID), calculated by the arithmetic mean of the two

additions of the insensitive spots, being experimented twelve times. The 6 individual rates relative to every anesthetic solution were the parameter for evaluation, their arithmetic mean being the rate of duration and intensity of the corresponding anesthesia (ID).

The results showed that:

1. When felipressine was used at 0,03UI/ml and epinephrine at 1:200 000 associated in the prilocaine solution at 2%, 3% and 4%, there was a great increase in the duration and intensity of the anesthesia (the ID rate) in all the sub-groups in relation to when these vasoconstrictors in similar concentration were used separately.
2. When the prilocaine solution was used separately at 2%,3% and 4% without vasoconstrictors or associated with epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI/ml separately or associated in the same solution, the ID rate did not increase significantly in relation to the increase of the anesthetic concentration.
3. When epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI / ml were used separately in the prilocaine solutions at 2% , 3 % and 4%, the increase observed in the ID rate was similar.
4. The synergical interaction of epinephrine and felipressine was confirmed, as demonstrated anteriorly.
5. When associated with 2%, 3% and 4% prilocaine, epinephrine at 1:200 000 and felipressine at 0,03UI/ml can contribute more to the increase of the duration and intensity of anesthesia

than their separate use in the same concentration.

6. The increases in prilocaine concentration associated with felipressine and epinephrine are of little effect as to the magnitude of the potentialization.

RÉSUMÉ

On a étudié dans ce travail, comme proposé, l'intération synergique entre l'épinefrine et félipressine concernant la duration et intensité de l'anesthésie sous-cutane, sur dos de cobaye, par la prilocaïne en concentrations variées.

Cette intération synergique fut quantifié par les altérations dans les indices DI (duration en minutes de l'anesthésie complète et période de récupération) obtenus avec épinefrine dans la concentration de 1:200 000 et felipressine à 0,03UI/ml associée à prilocaïne à 2%, 3% et 4%.

On a été fait 4 injections de 0,15ml de 2 solutions en chaque animal, en locaux patronés de la région dorsal, de telle manière distribués que chaque solution fut injecté une fois en la région posterieur et une fois dans la région antérieur opposé à l'opposite.

La vérification de l'anesthésie a été fait dans 6 points symétriquement distribués au-dedans d'une aire circulaire de 2cm de diamètre, en démarcant dans le centre de chaque aire anesthésée. Des séries successifs de 6 stimules mécaniques, suaves et rythmiques, dans points préalablement démarqués, furent appliquées dans chaque 6 minutes dans les quatres aires, jusqu'à la complète récupération de la sensibilité, enregistrant seulement le numéro de points insensibles à chaque série. Chaque solution fournit dans un normal indice individuel (DI_i) calculé par la moyen-

ne arithmétique de les deux sommes de points insensibles, étant expérimentées douze fois. Les 6 indices individuels cités pour chaque solution anesthésique furent les paramètres de évaluation, étant sa moyenne arithmétique le indice de duration et intensité de l'anesthésie correspondente (DI).

Les résultats prouvèrent que:

1. Quand la félipressine à 0,03UI/ml et épinefrine furent associées dans la solution de prilocaine à 2%, 3% e 4% il y a un grand augmentation dans la duration et intensité de l'anesthésie en tous les sous-groupes par rapport à quand les vasoconstricteurs dans les mêmes concentrations furent utilisées séparément.
2. Quand on utilise la solution de prilocaine à 2%, 3% et 4% , sans vasoconstricteurs ou avec épinefrine à 1:200 000 et felipressine à 0,03UI/ml séparément ou associées dans la même solution le indice anesthésie n'a pas augmenté significative ment par rapport à augmentation de la concentration du anesthésique.
3. Quand la épinefrine à 1:200 000 et la félipressine furent utilisées séparément dans les solutions de prilocaine à 2%, 3% et 4%, les augmentations observées dans les indices DI furent semblables.
4. Il demeura confirmé l'intération synergique entre l'épinefrine et félipressine déjà démontrée précédemment.
5. Quand associées à la prilocaine à 2%, 3% et 4%, l'épinefrine à 1:200 000 et la félipressine à 0,03UI/ml peuvent contribuer plus pour l'augmentation de la duration et intensité de l'a -

nesthésie que quand elles participent séparément dans la même concentration.

6. Les augmentations de la concentration de prilocaine associée à felipressine et épinefrine sont peu efficaces quant à magntude de la potencialization.