

Este exemplar foi classificado
como confidencial com fundamento
no art. 127 do CPG/036/83
Piracicaba, 12/02/93

SOLANGE LEÃO PEREIRA

Concentração de metahemoglobina em adultos
após a administração de *Prilocaina* através de
técnica anestésica infiltrativa.

Tese apresentada à FOP - UNICAMP para
a obtenção do Título de MESTRE em
Ciências - Área de Farmacologia.

PIRACICABA

- 27-11-92 -

SOLANGE LEÃO PEREIRA *7/1/84*

Concentração de metahemoglobina em adultos
após a administração de *Prilocaina* através de
técnica anestésica infiltrativa.

ORIENTADOR : Prof. Dr. **JOSE RANALI**

Tese apresentada à FOP - UNICAMP para
a obtenção do Título de MESTRE em
Ciências - Área de Farmacologia.

PIRACICABA
- 27-11-92 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Agradeço todas as pessoas que direta ou indiretamente ajudaram-me a concluir mais esta etapa em minha vida.

Ao professor que se tornou amigo, *Dr. José Ranali*, o meu muito obrigada por me conduzir pelo caminho da ciência.

Dedico este meu trabalho,
à minha família, em especial
à meu *pai*.

AGRADECIMENTOS

Ao reitor Prof. Dr. Carlos Alberto Vogt, Magnífico reitor da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Ao Prof. Dr. Renato Roberto Biral, D.D. Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

A todos os colegas da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica que me estimularam na condução da pesquisa científica.

A todos os alunos voluntários que colaboraram na parte prática desta pesquisa.

A todos os funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, em especial aqueles da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica e do Ambulatório Médico, que colaboraram de maneira direta para que esta pesquisa fosse concluída.

Ao Laboratório Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, em especial à pessoa do Sr. Florisvaldo José Lesses, que colaborou na condução deste experimento.

A CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela bolsa de estudos a mim concedida.

CONTEÚDO

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	02
2 - PROPOSIÇÃO	18
3 - MATERIAL E MÉTODOS	20
1 - SOLUÇÃO ANESTÉSICA	20
2 - SELEÇÃO DE PACIENTES	20
3 - ADMINISTRAÇÃO DA DROGA	21
4 - COLHEITA DO MATERIAL	21
5 - EXAMES LABORATORIAIS	21
5.1 - TÉCNICA LABORATORIAL	22
5.2 - REAGENTES	22
5.3 - PROCEDIMENTOS	22
4 - RESULTADOS	25
5 - DISCUSSÃO	30
6 - CONCLUSÕES	35
7 - RESUMO	37
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Os anestésicos locais são substâncias que possuem a capacidade de bloquear reversivelmente a condução nervosa quando aplicados em uma área circunscrita, agindo sobre qualquer estrutura do sistema nervoso e tipo de fibra nervosa (YAGIELA, 1991). Outros compostos, como alcoóis aromáticos, também interferem na condução, mas quase sempre lesam de modo permanente as células nervosas (COVINO, 1985).

A vantagem prática dos anestésicos locais é a de promover uma ação reversível. Seu uso é seguido de completa recuperação da função nervosa, sem evidência de lesão estrutural das fibras de células nervosa (RITCHIE, 1991).

O uso destas substâncias na prevenção ou tratamento da dor localizada teve origem com os nativos dos planaltos peruanos, que mascavam folhas de *Erythroxylon coca*, com o intuito de antagonizar os efeitos orgânicos provocados pelas grandes altitudes (COVINO, 1986).

O primeiro anestésico local, a cocaína, alcalóide encontrado nas folhas de *Erythroxylon coca*, foi usado em 1860, por NIEMANN, que notou o sabor amargo e o efeito particular na língua, tornando-a destituída de sensibilidade. Em 1880, VON ANREP observou insensibilidade da pele quando esta foi aplicada subcutaneamente.

O uso clínico da cocaína teve início quando, em 1884, SIGMUND FREUD realizou um estudo geral sobre os efeitos fisiológicos da cocaína. KÖLLER também não demorou a descobrir as propriedades anestésicas tópicas em oftalmologia.

Em 1885, HALTSTED demonstrou que a cocaína tinha capacidade de bloquear a transmissão nos troncos nervosos, criando os alicerces da anestesia por bloqueio nervoso na cirurgia. Esta substância passou a ser amplamente utilizada, representando um avanço nos procedimentos cirúrgicos.

Entretanto, seus efeitos colaterais como toxicidade sistêmica e a produção de dependência levaram EINHORN, em 1892, a realizar pesquisas químicas para a obtenção de substitutos sintéticos da cocaína. Em 1905, como resultado dessas pesquisas foi sintetizada a procaína, primeiro anestésico local do tipo éster, que é o protótipo das drogas anestésicas locais (RITCHIE, 1991).

Porém, com a difusão do uso da procaína, notou-se a ocorrência de reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade provocadas pelos anestésicos locais do tipo éster são devidas ao ácido paraaminobenzóico (PABA) principal metabólito desse grupo de anestésicos. Este fato levou, em 1940, a síntese do primeiro anestésico local do tipo amida: a lidocaína (MALAMED, 1990).

Para uma substância ser utilizada como anestésico local, deve possuir algumas propriedades desejáveis, tais como: não ser irritante para os tecidos, não causar dano permanente à estrutura nervosa, possuir baixa toxicidade sistêmica e ser eficaz quando injetado localmente nas membranas mucosas (RITCHIE, 1991).

A molécula dos anestésicos locais é dividida em três porções: aromática, intermediária e aminica.

A porção aromática confere propriedades lipofílicas ao anestésico local, sendo responsável pela penetração do fármaco através das diversas barreiras anatômicas que existem entre o local administrado e seu local de ação, incluindo a bainha do nervo.

A porção intermediária proporciona a separação espacial necessária entre as extremidades lipofílica e hidrofílica da molécula, servindo também, como base para a classificação dos anestésicos locais em dois grupos: éster (-COO-) e amida (-NHCO-), conforme a Figura 1.

Esta distinção é útil visto que há diferenças em alergenicidade e metabolismo entre estes fármacos (YAGIELA, 1991). A ligação do tipo éster sofre rápida hidrólise durante a degradação metabólica e inativação no organismo, além de provocar mais intensamente reações de hipersensibilidade (RITCHIE, 1991; YAGIELA, 1991).

A porção aminica confere propriedades de hidrossolubilidade ao fármaco, garantindo a não precipitação deste ao entrar em contato com o líquido intersticial (YAGIELA, 1987).

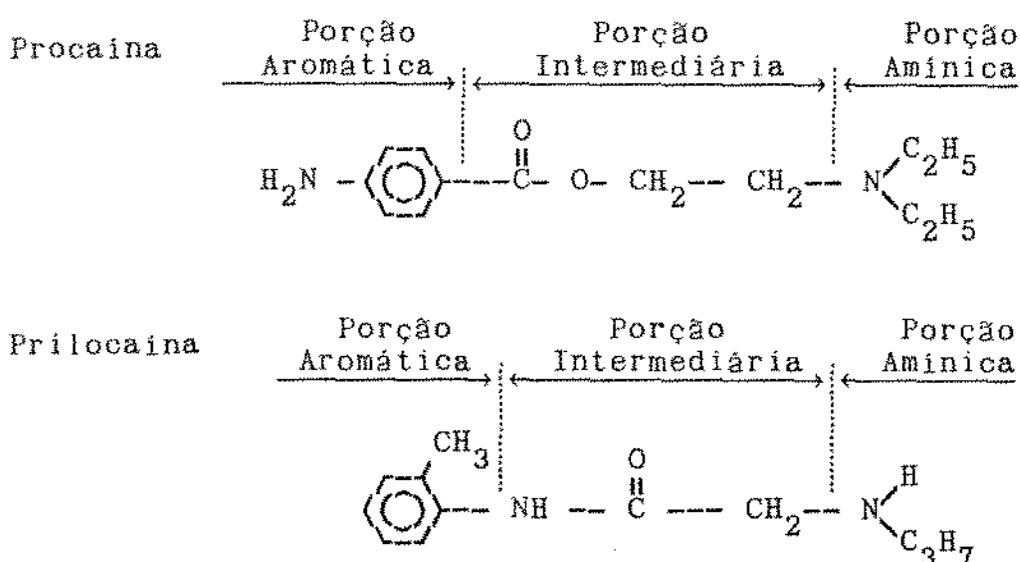


Fig. 1 - Estrutura química da procaína (grupo éster) e da prilocaína (grupo amida).

Visto que existe uma relação entre a estrutura e a atividade do fármaco, alterações em qualquer parte da molécula podem alterar sua potência e toxicidade (YAGIELA, 1991).

Em sua forma pura, os anestésicos locais são bases fracas. Apresentam-se na forma de sal pela adição de ácido clorídrico, para aqueles destinados a administração parenteral, o que melhora as características de lipossolubilidade e hidrossolubilidade, essenciais a essas drogas (YAGIELA, 1991).

Atualmente, dentre as preparações disponíveis em odontologia as mais empregadas são a lidocaína e prilocaína.

As drogas usadas como anestésicos locais têm como principal ação, impedir a geração e a condução dos impulsos nervosos. O principal local de ação é a membrana celular.

Em condições normais, há um grande aumento "transitório" da permeabilidade da membrana aos íons sódio, o qual é produzido através da leve despolarização da membrana. A medida que a ação anestésica desenvolve-se progressivamente num nervo, o limiar para excitabilidade elétrica aumenta gradualmente e o fator de segurança para a condução diminui. Quando essa ação encontra-se suficientemente desenvolvida, o bloqueio da condução instala-se.

Apesar dos anestésicos locais serem utilizados principalmente para a depressão da condução nervosa periférica, são drogas não seletivas, podendo também interferir na transmissão do impulso em qualquer tecido excitável (COVINO, 1986). Assim, exercem efeitos importantes sobre o S.N.C., gânglios autônomos, função neuromuscular, sistema cardíaco vascular e em todos os tipos de fibra nervosa (RITCHIE, 1991).

As reações adversas dos anestésicos locais são dependentes da concentração da droga absorvida circulante, do tipo de droga administrada, da dose utilizada, do local injetado e da técnica escolhida (RITCHIE, 1991).

No S.N.C., os anestésicos locais nitrogenados provocam estimulação, produzindo agitação e tremor que podem progredir para convulsões clônicas. A estimulação no S.N.C. é seguida de depressão causando insuficiência respiratória, podendo levar a morte.

No sistema cardíaco-vascular, os principais efeitos são a elevação da frequência e do débito cardíaco. Estes efeitos são ampliados pela hipóxia decorrente (YAGIELA, 1991).

Os anestésicos locais também podem causar reações de hipersensibilidade em alguns indivíduos. Estas reações parecem ocorrer mais intensamente com anestésicos locais do tipo éster estendendo-se a compostos quimicamente relacionados. A hipersensibilidade manifesta-se na forma de dermatite alérgica, crise asmática ou reação anafilática (COVINO, 1986).

As drogas anestésicas locais do tipo amida, geralmente não apresentam este efeito colateral. Porém, os preservativos nelas contidos podem desencadear reações de hipersensibilidade (YAGIELA, 1991).

As reações tóxicas e efeitos colaterais indesejáveis produzidos pelos anestésicos locais geralmente são consequência da utilização incorreta da droga. Os efeitos tóxicos de natureza grave, estão relacionadas, em sua maioria, com concentrações sanguíneas excessivas devido a injeção intravascular inadvertida ou pela administração de grandes quantidades de fármaco (MALAMED, 1990).

Estes efeitos indesejáveis podem ser evitados e prevenidos quando:

- administra-se dose mínima eficaz;
- emprega-se técnica e injeção adequadas, incluindo aspiração;
- utiliza-se soluções que contenham vasoconstritores para retardar a absorção do fármaco.

Especificamente à prilocaína, além dos efeitos indesejáveis já referidos e que são comuns a todos os anestésicos locais, ela pode provocar metahemoglobinemia, geralmente decorrente da superdosagem.

A literatura registra alguns casos de metahemoglobinemia após o uso de lidocaína e benzocaína (SOUZA & FARIA, 1991; KLOS & HAYS, 1985; OLSON & McEVOY, 1981).

A metahemoglobina pode ser definida como uma hemoglobina desnaturada, que após oxidação, transforma o Fe^{++} da porção heme em Fe^{+++} . Nessa forma, torna-se imprópria para o transporte de oxigênio, passando a ter uma ligação estável com esse, acarretando alterações no processo de hematose e, conseqüentemente, causando cianose (BERNARD et alii, 1976). A molécula da metahemoglobina normalmente é encontrada nas hemáceas, entretanto, várias enzimas asseguram de forma permanente a sua conversão em hemoglobina funcional. Segundo JOSEPH (1962), essa conversão ocorre através de mecanismos redutores encontrados no sangue estabelecendo, assim, um equilíbrio entre as concentrações de hemoglobina e metahemoglobina circulantes, sendo que esta conversão, geralmente, é deslocada predominantemente a favor da hemoglobina conforme a Figura 2.

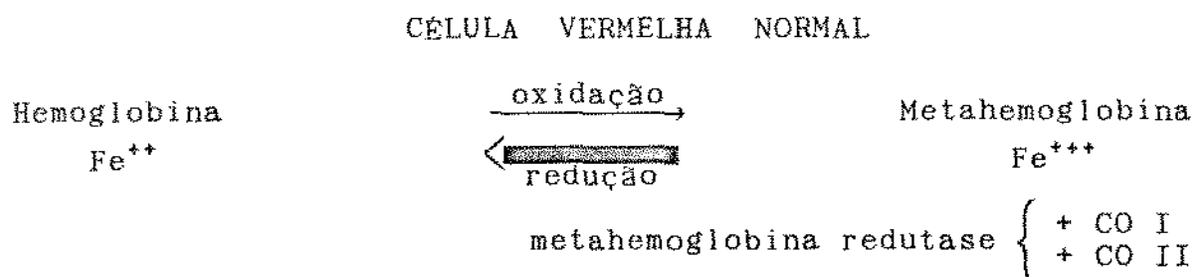


Fig. 2 - Processo de reconversão da metahemoglobina em hemoglobina, na hemácea normal.

Dentre os mecanismos de reconversão encontra-se a enzima metahemoglobina redutase associada às coenzimas I e II. Estas coenzimas são nucleotídeos encontradas nas células vermelhas, sendo:

CO-I (DPN) difósforo-piridina nucleotídeo que é convertida ao seu estado ativo através da glicólise e
 CO-II (TPN) Trifósforo-piridina nucleotídeo que é convertida ao seu estado ativo pela oxidação da glicose 6-fosfato ou do ácido 6-P-glucônico (JOSEPH, 1962).

Apesar dos sistemas existentes de reconversão, pode haver um excesso na quantidade de metahemoglobina formada.

As alterações de produção e reconversão da metahemoglobina podem ser classificadas, segundo DOCTOR (1953) em:

a) Metahemoglobinemia plasmática ou extracelular, associada a processos onde existe hemólise das células, tais como eclâmpsia e septicemia por anaeróbios, onde a hemoglobina liberada no plasma é transformada em metahemoglobina.

b) Metahemoglobinemia idiopática ou primária, causada pela ausência ou interferência nos fatores necessários ao mecanismo normal de reconversão. Isto ocorre quando a hemoglobina apresenta-se com estrutura anormal, tornando-a mais susceptível à oxidação e ou imprópria a redução (Fig. 3) (KREUTZ & KINNI, 1983).

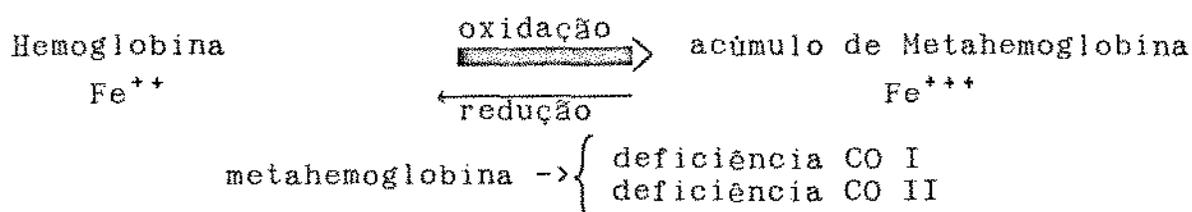


Fig. 3 - Metahemoglobinemia idiopática - alteração nos mecanismos de reconversão da metahemoglobina em hemoglobina.

Este tipo de alteração também foi classificada por DOCTOR (1953) como metahemoglobinemia intracelular, pois a considerou como de origem congênita.

Para os pacientes com metahemoglobinemia idiopática, substâncias redutoras como o ácido ascórbico e glutathion agem como uma linha secundária no mecanismo de reconversão (FINCH, 1948).

c) Metahemoglobinemia secundária intracelular, de origem exógena, é causada por drogas ou substâncias químicas que ao se degradarem convertem hemoglobina em metahemoglobina quando administradas de forma aguda ou crônica (Fig. 4) (JOSEPH, 1962).

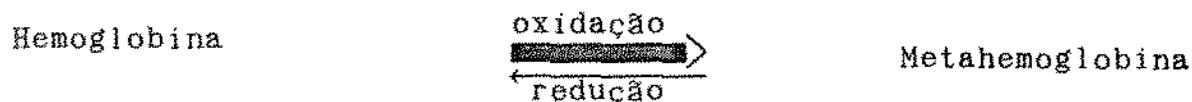


Fig. 4 - Metahemoglobinemia secundária intracelular - mecanismo de redução com capacidade superada.

A metahemoglobinemia secundária pode ser desencadeada por substâncias que provocam a oxidação de maneira direta ou indiretamente por compostos intermediários, resultantes de sua metabolização, os quais são extremamente ativos na indução de metahemoglobinemia (KLOS & HAYS, 1985 e OLSON & McEVOY, 1981). Segundo WARREN et alii(1974) e OLSON & McEVOY (1981), as substâncias oxidantes indutoras de metahemoglobinemia podem ser divididas em:

A) Agentes oxidantes diretos - principalmente os derivados dos nitritos:

Substâncias		FONTE
AMIL NITRITO	-	alimentos alterados com nitritos
NITRITO DE SÓDIO	-	extrato de milho
NITRATO DE AMÔNIA	-	cloreto de prata
NITRATO DE PRATA	-	tinta
NITRATO DE BISMUTO	-	água de poço

B) Agentes oxidantes indiretos - compostos aminoaromáticos e outros:

Substâncias	FONTE
sulfonamidas	anilina
acetanilida	naftalina
fenacetina	{ preparações antipiréticas
paracetamol	
Benzocaina	{ anestésicos locais
Prilocaina	

Segundo JOSEPH (1962) o nível de metahemoglobina causada por qualquer substância depende de vários fatores, entre eles:

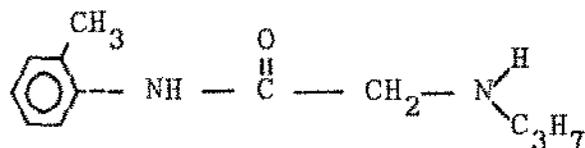
- A) tempo e modo de administração da substância;
- B) taxa de absorção;
- C) velocidade de formação dos produtos de degradação;
- D) taxa de excreção;
- E) capacidade funcional dos mecanismos de reconversão da metahemoglobina do paciente.

KREUTZ & KINNI (1983) verificaram que as manifestações clínicas da metahemoglobinemia começam a aparecer quando, a concentração da metahemoglobina ultrapassa níveis acima de 1% à 1,5%. Se a concentração de metahemoglobina atingir níveis maiores que 10 a 20 % ocorrerá uma cianose com características da cor da pele semelhantes a de pacientes portadores de doenças cardíacas ou pulmonares.

Quando a concentração atinge níveis acima de 35 % o paciente pode apresentar sintomas como fraqueza, taquicardia, dispnéia, dor-de-cabeça, náusea e vômito. Para níveis acima de 55 %, os sintomas encontrados são letargia, estupor e síncope. Acima de 70%, a metahemoglobinemia poderá ser fatal.

Dentre os produtos de metabolização da prilocaína encontra-se a *p*-toluidina, como composto intermediário na formação de metahemoglobina pela similaridade existente entre esses 2 compostos (TEUNIS et alii, 1970) (Fig. 5). De acordo com WARREN (1974), a *p*-toluidina tem a capacidade de oxidar o átomo ferroso (Fe^{++}) em férrico (Fe^{+++}) e bloquear as vias de metahemoglobina redutase. Essa enzima, segundo SOUZA & FARIA (1991), inibe o mecanismo de redução da metahemoglobina intra-eritrocitária.

Prilocaina



§ - toluidina

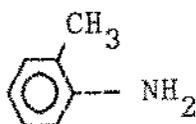


Fig. 3 - Similaridade entre as fórmulas estruturais dos compostos prilocaína e §-toluidina.

O potencial indutor de metahemoglobina do metabólito §-toluidina foi comprovado através de estudos "in vitro" por HJELM (1965), na dose equivalente a 5 mg/Kg (ONJI & IYUMA, 1965). De acordo com CANGIANI (1986) as reações tóxicas dependem do nível sangüíneo da substância indutora refletido pelo equilíbrio entre a sua absorção, distribuição e eliminação. Desde que os níveis teciduais destas substâncias no miocárdio e cérebro acompanham os níveis sangüíneos, admite-se a utilização desses níveis como indicador da toxicidade.

SPOEREL (1967) e CANGIANI (1986) aceitam a §-toluidina como responsável pelo aparecimento da metahemoglobina, visto que ocorre um intervalo de tempo entre o pico máximo da concentração de prilocaína no sangue e o aparecimento da metahemoglobina. A redução na capacidade do transporte de oxigênio é o único efeito reconhecido do metabólito §-toluidina.

Os sinais clínicos de hipóxia apenas começam a ser evidentes quando há uma severa redução na capacidade de transporte de oxigênio.

Porém, o uso de prilocaína pode ser preocupante para pacientes que já apresentam sua capacidade de transporte de oxigênio reduzida em decorrência de patologias como insuficiência vascular, falência cardíaca e anemia (SPOEREL, 1967).

Também foram realizados estudos com o preservativo metil-p-benzoato, utilizado nas preparações de Citanest[®] não sendo comprovado potencial indutor de metahemoglobina por essa substância (ONJI, 1965).

TEUNIS et alii (1970) relatam um caso de metahemoglobinemia e anemia hemolítica em uma paciente que se submeteu a uma cirurgia para remoção de nódulo na tiróide. No início da cirurgia foram administrados 500 ml de solução salina contendo 434 mg de azul de toluidina. No segundo dia do pós-operatório a paciente sofreu um desmaio. Não foi detectada cianose. Após análise espectrofotométrica foi confirmada a predominância de metahemoglobina. Também foi confirmada a deficiência da glicose-6-P-desidrogenase. O autor observou que a metahemoglobinemia poderia ter sido causada tanto pela deficiência da enzima ou pela administração do azul de toluidina, ambos indutoras de metahemoglobina.

WARREN (1974) relata 2 casos de metahemoglobinemia. No primeiro caso, um paciente de 19 anos, saudável e com 65 Kg, foi submetido a uma cirurgia oral. O paciente, 3 horas antes de ter sido submetido à cirurgia ortognática, sob anestesia geral, recebeu anestesia local com prilocaína (480 mg) para a colocação dos arcos de RISDOM. Iniciada a cirurgia ortognática, após a primeira incisão, notou-se que o sangue apresentava uma coloração escura, não havendo melhora posterior à administração de oxigênio. A dosagem de metahemoglobina acusou uma concentração em torno de 5 %. No dia seguinte, nova dosagem foi feita revelando uma concentração de 2 %. Em relato posterior do paciente, descobriu-se que o mesmo manuseava, em seu trabalho, tinta de carimbo, substância a base de nitrato, um reconhecido indutor de metahemoglobina.

CITANEST[®] - marca registrada do sal anestésico do tipo cloridrato de prilocaína Laboratório MERRELL LEPETIT FARMACEUTICA LTDA..

No segundo caso relatado pelo autor, foi administrado a uma paciente jovem, adulta e saudável, 600 mg de prilocaina, também para colocação de arcos de RISDOM. Após 3 horas da administração da droga anestésica local, a paciente foi submetida à anestesia geral, quando detectou-se que ela apresentava a cor da pele escura, apesar dos sinais vitais apresentarem-se normais. Quando a primeira incisão foi feita, o sangue apresentava-se escuro. A dosagem de metahemoglobina foi realizada havendo um aumento significativo da concentração de metahemoglobina alcançando o valor de 11%. A paciente recebeu 200 mg de ácido ascórbico e oxigênio como tratamento e recebeu alta após 5 dias. Não foi levantada nenhuma relação no uso de medicamentos e risco ocupacional com o aumento de metahemoglobina.

KLOS (1985), também descreve a metahemoglobinemia tóxica em uma criança de 5 anos, 9 Kg que apresentava Síndrome de Schwachman. Entre as características desta síndrome, os portadores apresentam deficiências nas funções exócrinas pancreáticas, neutropenia associada com hipoplasia de medula e aumento de hemoglobina fetal. Para o tratamento dentário, a paciente recebeu uma dose de 216 mg de prilocaina após aplicação de benzocaina tópica. Entre 20 a 30 minutos após a administração da prilocaina, a paciente apresentou cianose da mucosa bucal, que progrediu para uma intensa cianose facial quando, então foi hospitalizada. A dosagem da metahemoglobina indicou uma concentração de 11,5%. Foi usado azul de metileno (1,5 mg/Kg) por via intra-venosa como tratamento. Após 8 horas da administração do azul de metileno a concentração de metahemoglobina estava normal.

Antes de submeter-se ao tratamento dentário, a paciente estava utilizando quimioterápicos do tipo sulfa e eritromicina. Como a sulfa é um conhecido indutor de metahemoglobina, a administração do quimioterápico continuou, mas associada ao ácido ascórbico (400 mg) com o intuito desse interferir no mecanismo de reconversão da metahemoglobina.

SOUZA & FARIA (1991), apresentaram um relato de uma paciente jovem, 55 Kg que se submeteu a cirurgia ortognática, recebendo sucessivas doses de prilocaína totalizando uma dose de 756 mg. Durante a cirurgia, a paciente apresentou agitação, cianose nas mãos, lábios, gengivas e pele da face, dispnéia e cefaléia intensa. A cirurgia foi suspensa e a paciente recebeu apenas oxigênio. Após 4 horas de observação a paciente não apresentava mais nenhum sintoma sendo, então dispensada.

Como vimos até aqui, a grande maioria dos casos relatados de metahemoglobinemia, que segundo classificação de DOCTOR (1953), é do tipo secundária intracelular são decorrentes de doses excessivas de anestésico do tipo prilocaína (amida). Para se evitar a formação de níveis significativos de metahemoglobinemia (acima de 1,5%), SPOEREL (1967) e KREUTZ (1983), recomendam como dose máxima de segurança para a prilocaína, o equivalente a 8 mg/kg, chegando ao máximo de 600 mg, para um paciente adulto saudável.

SADOVE et alii (1965), apesar de não demonstrar uma correlação entre dose/unidade de peso e a formação de metahemoglobina, observou um aumento marcante na concentração dessa quando doses acima de 900 mg são administradas. Entre 400 a 800 mg não observou grande variação dos níveis de metahemoglobina mostrando que não há uma relação proporcional entre a dose e os níveis de metahemoglobina. Fato este que não ocorreu com a dose de 900 mg, isto é, acima desta dose os níveis de metahemoglobina praticamente dobraram, sem que houvesse um aumento correspondente da dose.

OLSON & McEVOY (1981) descrevem o desenvolvimento de metahemoglobinemia em um paciente de 28 anos, com 80 Kg. O paciente foi hospitalizado com alterações respiratórias 2 dias após o uso de anestésico tópico local a base de benzocaína, tetracaína e butabem. A dosagem da concentração de metahemoglobina alcançou 29 %. O paciente foi tratado com azul de metileno a 1% na dose de 80 mg por via venosa.

Por uma segunda vez, o mesmo paciente desenvolveu metahemoglobinemia após o uso de lidocaína e benzocaína como anestésicos locais. O azul de metileno foi novamente utilizado como terapia medicamentosa. Após exames bioquímicos, foi detectada uma deficiência da enzima metahemoglobinemia redutase, explicando o aparecimento da alteração sanguínea por duas vezes consecutivas.

Outro caso de metahemoglobinemia secundária à prilocaína foi descrita por KREUTZ & KINNI (1983). Uma paciente, jovem, pesando 55 Kg, recebeu inicialmente uma dose de 288 mg de prilocaína para a remoção dos terceiros molares. Durante o ato cirúrgico 144 mg adicionais de prilocaína foram administradas em 2 vezes. Entre 4 à 4 1/2 horas após a administração inicial de prilocaína, a paciente apresentou-se letárgica, extremamente cianótica e com dificuldade respiratória. Verificou-se que o sangue da paciente apresentava cor marrom escura e após a dosagem de metahemoglobina, constatou-se uma concentração de 37,8%. Como terapia medicamentosa foi utilizado azul de metileno (1,5 mg/Kg) e oxigenoterapia.

Por outro lado, após injeções repetidas de prilocaína pode haver um aumento significativo na concentração de metahemoglobina, devido ao acúmulo lento do metabólito β -toluidina.

As observações de SPOEREL (1967) mostraram que a injeção de 900 mg de prilocaína dividida em 3 doses, num período de 3 horas, produz o mesmo nível de metahemoglobina que causaria se ela fosse injetada de uma só vez.

Nesse aspecto, a prevenção deve ser considerada como um fator fundamental no controle da metahemoglobinemia secundária causada pela prilocaína. Isto porque, uma vez a metahemoglobina instalada, representa risco de vida para o paciente, devendo ser imediatamente tratada.

Pequenos níveis de metahemoglobinemia com pequenas evidências clínicas, geralmente são corrigidas sem necessidade de tratamento dentro de 2 a 3 dias, apenas com a suspensão da administração da droga (OLSON & McEVOY, 1981).

Obviamente, para que isto ocorra, o paciente não pode apresentar nenhuma alteração nos mecanismos de reconversão da metahemoglobinemia (OLSON & McEVOY, 1981 e CANGIANI, 1986). Se o nível de metahemoglobina exigir uma terapia medicamentosa, esta pode ser feita com azul de metileno ou ácido ascórbico.

O ácido ascórbico é efetivo como agente redutor direto da metahemoglobina. porém sua ação na reconversão é muito mais lenta que o azul de metileno. Por este motivo, o ácido ascórbico não tem indicação no tratamento da metahemoglobinemia secundária, devendo ser apenas utilizado na metahemoglobinemia idiopática.

A dose terapêutica para o ácido ascórbico é de 100 a 200 mg/dia por via intramuscular ou intravenosa. Quando o azul de metileno a 1% é o medicamento eleito para o tratamento, deve ser empregado na dose de 1 a 2 mg/Kg via intravenosa. Se a cianose não desaparecer 1 h após a primeira dose, pode-se administrar uma segunda dose até o máximo de 200 mg/dia (JOSEPH, 1963). Nessa concentração e dose, o azul de metileno age como carreador de elétrons no "shunt" da hexose monofosfato, e acelera a redução do átomo férrico (Fe^{+++}) para ferroso (Fe^{++}), reconvertendo a metahemoglobina em hemoglobina (WARREN, 1974). Entretanto, se o azul de metileno for administrado em altas doses, passa a agir como agente oxidante da hemoglobina transformando-a em metahemoglobina (WARREN, 1974).

2 - PROPOSIÇÃO

2 - PROPOSIÇÃO

Em vista do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar o nível de metahemoglobina de voluntários sadios, após anestesia infiltrativa na maxila empregando-se um volume equivalente a 4 tubetes de uma solução anestésica local contendo cloridrato de prilocaina a 3% associada a 0,03 UI/ml de felipressina.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3 - MATERIAL E MÉTODOS

1 - SOLUÇÃO ANESTÉSICA

A solução anestésica utilizada foi o cloridrato de prilocaína na concentração de 5,5% associada a 0,03 UI/ml de Felipressina¹, preparada especialmente para este procedimento. Durante a execução da parte experimental do presente trabalho, foram realizadas medidas periódicas do pH das soluções anestésicas, que situaram-se em 4,9.

2 - SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados 16 voluntários de ambos os sexos, alunos do curso de graduação da F.O.P./UNICAMP com idades variando de 19 à 27 anos e peso entre 55 a 90 Kg. Os voluntários receberam todas as informações necessárias sobre as etapas do experimento, bem como, do seu objetivo e dos resultados esperados, segundo a resolução 01/88 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil, 1988).

Uma anamnese prévia selecionou voluntários sem problemas hepáticos ou renais, que poderiam interferir na metabolização e excreção da prilocaína e portadores de patologias cardiovasculares e respiratórias. Nenhum dos pacientes estava sob tratamento medicamentoso em período anterior e durante ao tratamento.

Finalmente, foram realizados hemogramas de todos os voluntários com o intuito de se verificar a presença de discrasias sanguíneas que pudessem interferir negativamente no experimento. Para qualquer uma destas alterações o uso de prilocaína estaria contra indicada.

¹ - Laboratório CRISTALIA - Cristália produtos químicos farmacêuticos ltda.

3 - ADMINISTRAÇÃO DA DROGA

O volume utilizado foi o equivalente a 4 tubetes de uma solução de prilocaína a 3% (200 mg), administrado por via infiltrativa na região dos molares bilateralmente.

Nenhuma solução tópica foi utilizada previamente.

4 - COLHEITA DO MATERIAL

Foram retiradas 5 amostras de sangue no volume equivalente de 5 ml cada utilizando-se o sistema "VACUM-TAINER"² nos seguintes tempos:

Tempo 0 - Amostra controle, colhida antes da administração da solução.

Tempo 1 - Amostra colhida 1h após a administração da solução anestésica.

Tempo 2 - Amostra colhida 2h após a administração da solução anestésica.

Tempo 3 - Amostra colhida 4h após a administração da solução anestésica.

Tempo 4 - Amostra colhida 6h após a administração da solução anestésica.

Após a colheita das amostras cada tubo era identificado e colocado sob refrigeração (4° à 7°C). Imediatamente após a conclusão das colheitas as amostras foram encaminhadas para análise laboratorial.

5 - EXAMES LABORATORIAIS

A concentração de metahemoglobina foi dosada por método espectrofotométrico em laboratório de análises clínicas habilitado para tal: - PREV - LAB / PIRACICABA - S.P.

²- Fabricante - Becton Dickson and Company - U.S.A.

5.1 - TÉCNICA LABORATORIAL

A determinação da metahemoglobina foi realizada através do método espectrofotométrico, segundo TIETZ (1986). O espectro de absorção da metahemoglobina varia num pequeno pico característico entre 630 a 635 nm. A adição de cianeto elimina este pico, convertendo a metahemoglobina em cianometahemoglobina. Há um decréscimo da absorção a qual é proporcional à concentração de metahemoglobina .

5.2 - REAGENTES

Ferricianeto de Potássio (dissolver 2,0 g de $K_3Fe(CN)_6$ em água destilada e diluir para 10 ml. Armazenar em recipiente de vidro marrom a 4°C).

Solução de cianeto de potássio (dissolver 500 mg de KCN em água destilada e diluir para 10 ml. Rotular: veneno. Estável por 4 meses.

Solução tampão de fosfato de potássio a 15 Mol/l, pH = 6,6 (20°C). Dissolver 17,1 g de $K_2HPO_4 \cdot 3 H_2O$ (ou 13,2 g anidro) em 500 ml de água destilada e 10,2 g de KH_2PO_4 em 500 ml de água destilada. Transferir 200 ml de solução KH_2PO_4 para um Becker e adicionar igual volume de solução K_2HPO_4 . Colocar um eletrodo de pH no Becker e, vagarosamente, adicionar mais solução de K_2HPO_4 , agitando constantemente, até que a mistura atinja o pH = 6,6. Armazenar a 4°C.

5.3 - PROCEDIMENTOS

1 - Preparar uma cubeta "blank" contendo 1,5 ml de tampão fosfato e 1,5 ml de água. Designar como Cubeta 1 (C1).

2 - Pipetar 0,1 ml de sangue total num tubo de ensaio contendo 3,9 ml de água destilada; fazer rotação para misturar.

3 - Adicionar 4,0 ml de solução tampão de fosfato de potássio e misturar vigorosamente.

4 - Transferir 3 ml do hemolisado para cada uma das 2 cubetas e designá-las C2 e C3.

5 - Para a cubeta C3, adicionar 0,1 ml de solução $K_3Fe(CN)_6$. Cobrir com "parafilme", misturar por inversão por 3 vezes e medir absorção no tempo de 2 min.

6 - Medir a absorção a 630 nm para as cubetas C2 e C3, usando C1 como "blank". Gravar como A2a e A3a.

7 - Adicionar 0,1 ml de KCN para todas as cubetas (usar pipeta ou adicionar 2 gotas com uma pipeta de transferência). Mexer por inversão 3 vezes e esperar por 5 minutos.

8 - Medir a absorção em 630 nm para as cubetas C2 e C3 com C1 como "blank". gravar como A2b e A3b.

9 - Cálculo de metahemoglobina (em %):

$$\begin{array}{l} \text{metahemoglobina} \\ (\% \text{ do total de pigmento}) \end{array} = 100 \cdot \frac{(A2a - A2b)}{(A3a - A3b)}$$

4 - RESULTADOS

4 - RESULTADOS

Avaliou-se os níveis de metahemoglobinemia de 16 voluntários adultos e saudáveis (13 tratados e 03 como controle), após a administração de uma dose de 200 mg de cloridrato de prilocaina combinada com felipressina a 0.03 UI/ml, através de injeção infiltrativa da maxila. A tabela I mostra a distribuição dos pacientes voluntários, quanto ao sexo, peso e idade.

Os resultados das dosagens sanguíneas de metahemoglobina, estão contidas nas tabelas II e III.

Esses resultados mostram que os valores médios dos pacientes em estudo, aumentam de acordo com os diferentes tempos de colheita das amostras de sangue, porém sem ultrapassarem o limite de tolerância estabelecido como 5%. Pode-se observar que quando comparados com os valores médios obtidos dos pacientes controles, esses valores obedecem a uma progressão crescente nos diferentes tempos dos estudos de maneira semelhante ao controle, inclusive com valores próximos entre si.

Devido à semelhança dos valores encontrados entre os pacientes tratados e os do controle, julgou-se desnecessário um tratamento estatístico dos resultados.

Tabela I - Distribuição dos pacientes voluntários, quanto ao sexo, peso e idade.

PACIENTE	SEXO	PESO (Kg)	IDADE (anos)
1	M	76,5	19
2	M	90	20
3	M	83	20
4	M	80	20
5	M	77	21
6	F	60	21
7	F	68	22
8	F	75	23
9	F	61	20
10	F	59	22
11	F	62	20
12	F	57	21
13	F	60	19
14	M	76	25
15	M	55	24
16	F	59	27

Tabela II - Valores (em %) referentes às dosagens de metahemoglobina de voluntários submetidos à injeção submucosa de cloridrato de prilocaina, nos diferentes tempos (horas) de colheita.

PACIENTE	TEMPO TRAT.				
	0	1h	2.0h	4.0h	6.0h
1	0,71	0,72	1,18	1,79	1,26
2	0,79	1,18	0,79	1,10	1,10
3	1,06	0,79	0,91	1,42	1,12
4	1,08	1,03	0,83	0,79	2,16
5	1,44	0,39	0,30	1,16	0,30
6	0,31	0,63	0,33	0,69	2,22
7	0,28	0,88	1,20	1,54	0,93
8	1,10	0,68	1,49	1,19	1,86
9	0,60	0,61	1,52	2,25	1,61
10	0,61	1,23	1,56	1,28	0,91
11	0,24	0,68	0,92	0,32	0,66
12	0,36	0,39	0,36	1,48	1,06
13	1,29	1,61	1,59	1,29	2,07
\bar{x} tratados	0,75	0,82	0,99	1,25	1,32

Valor de Referência até 1,5%

Lim. Tol. Biol. até 5% (TIETZ, 1986)

(método Espectrofotométrico)

Tabela III - Valores (em %) referentes as dosagens de metahemoglobinemia de voluntários não submetidos à injeção de cloridrato de prilocaina (controle).

PACIENTE \ TEMPO TRAT.	0	1h	2.0h	4.0h	6.0h
14	0,60	0,81	1,0	2,22	1,76
15	1,30	0,37	1,07	1,74	1,75
16	0,94	0,68	1,25	0,80	0,98
\bar{X} Controle	0,97	0,64	1,10	1,58	1,49

Valor de Referência até 1,5%

Lim. Tol. Biolog. até 5,0% (TIETZ, 1986)

(método Espectrofotométrico)

5 - DISCUSSÃO

5 - DISCUSSÃO

Visto que a indução de metahemoglobinemia está diretamente ligada à concentração de prilocaína administrada, seu uso deve ser feito de forma racional (COVINO, 1985).

A toxicidade da droga e o conseqüente aumento da concentração de metahemoglobina, pode ser evitado obedecendo-se à concentração máxima segura que, segundo KREUTZ & KINNI (1983), é de 8 mg/Kg, com ou sem vasoconstritor, e na dose máxima de 600mg.

Deve-se considerar, também, que a metabolização da prilocaína possui um efeito cumulativo na indução de metahemoglobina capaz de produzir cianose e que a dose máxima está indicada para um período de 12 horas (SPOEREL, 1967).

ONJI & IYUMA (1965), propuseram a β -toluidina como composto intermediário na indução de metahemoglobina por sua similaridade com a estrutura química da prilocaína. Sendo este composto um dos produtos da metabolização da prilocaína, haverá sempre uma formação adicional de metahemoglobina qualquer que seja a dose empregada (SPOEREL, 1967).

Para a dose máxima recomendada de 600 mg, o aumento transitório da concentração de metahemoglobina sofre uma variação da ordem de 4 à 6%, ultrapassando o valor fisiológico normal de 1% (LUTZKI, 1964).

Nos procedimentos rotineiros em Odontologia, o uso de uma solução de prilocaína à 3%, num volume de 2 à 3 tubetes (correspondendo à 108 e 162 mg) de anestésico pode ser considerado um volume relativamente alto até mesmo para intervenções mais prolongadas.

A utilização de 200 mg de prilocaína, volume correspondente a 4 tubetes, metade da dose máxima segura, é uma dose que ultrapassa a média acima referida para os procedimentos de rotina e que foi utilizado no presente trabalho.

Com isso, procurou-se verificar, se a concentração da metahemoglobina após a injeção de 200 mg de cloridrato de prilocaína, em pacientes saudáveis, poderia situar-se em níveis considerados seguros. Essa dose, equivalente a 4 tubetes do sal anestésico à 3%, não é uma dose utilizada frequentemente em odontologia. Além do que, a via infiltrativa submucosa permite uma absorção lenta do anestésico, quando associado a um vasoconstritor, evitando um nível plasmático acentuado, apesar de ser um tecido bastante vascularizado (YAGIELA, 1991).

Por outro lado, os tempos escolhidos para a colheita de sangue e dosagem da concentração de metahemoglobina, levaram em consideração a absorção e metabolização da prilocaína. Segundo COVINO (1986), o metabolismo dos anestésicos locais varia de acordo com a classificação química. A prilocaína, anestésico do tipo amida, é rapidamente metabolizada no fígado e rins, sendo a δ -toluidina um de seus metabólitos.

Com efeito, uma hora após a administração da droga, era esperado um início do aumento da concentração de metahemoglobina no sangue em relação a amostra do tempo zero (controle). No intervalo de tempo entre 2 e 4 horas, esperava-se, após a administração da droga, encontrar a concentração máxima de metahemoglobina, pois ONJI & IYUMA (1965), encontraram, em gatos, o pico máximo de metahemoglobina nesse intervalo de tempo, apesar de que LUTZKI (1964), acreditava que o aumento da concentração da metahemoglobina poderia ocorrer até 6 horas após a administração da droga. Os valores médios encontrados no presente trabalho corresponderam ao que se esperava, pois as concentrações de metahemoglobina foram crescentes a partir de 1 hora.

Deve-se ressaltar que, embora a média das concentrações de metahemoglobina tenha aumentado em função do tempo, em nenhum dos intervalos de tempo estudados, ultrapassou o limite de tolerância biológico, 5%, considerado normal para a dosagem realizada pelo método espectrofotométrico utilizado no presente trabalho (TIETZ, 1986).

O aumento da concentração da metahemoglobina aos níveis biológicos normais tende a desaparecer dentro de 24 horas (KREUTZ & KINNI, 1983).

Esse método apresenta valores de metahemoglobina em um intervalo relativamente amplo. Pode-se constatar realmente que isso ocorreu, ao se verificar os valores individuais obtidos de cada voluntário nos diferentes tempos. Diante desse fato, isto é, devido a amplitude dos valores encontrados, foi realizada uma repetição das dosagens de todos os voluntários nos tempos estabelecidos. Isso serviu para uma comprovação do método e também dos resultados obtidos na primeira dosagem.

Como consequência, nenhum desses valores também ultrapassou o limite de tolerância biológico (5%), evidenciando que a administração de 200 mg de prilocaína, em pacientes adultos e saudáveis, não determinou níveis de metahemoglobina acima da margem da segurança, sugerida por autores como KREUTZ & KINNI (1983).

Quando a concentração de metahemoglobina ultrapassa o valor de 5%, o aparecimento de cianose pode ocorrer. Em concentrações acima de 10% de metahemoglobina, o sangue apresenta-se com coloração marrom escura. E para concentrações de metahemoglobina acima de 70% ela pode ser considerada fatal, qualquer que seja sua causa (KREUTZ & KINNI, 1983 e TIETZ, 1986).

O aparecimento de metahemoglobinemia pode ser decorrência de uma deficiência dos mecanismos de redução ou por uma variação individual da capacidade hepática na metabolização da droga, e conseqüentemente na produção de β -toluidina, ou ainda pela exposição à substâncias redutoras (SADOVE, 1965).

As drogas podem induzir metahemoglobinemia em pacientes predispostos que apresentam alterações no fenótipo da hemoglobina ou com deficiência da metahemoglobina-redutase, em pacientes normais submetidos a doses tóxicas ou, ainda, em pacientes nos quais os fatores desencadeantes são desconhecidos (OLSON & McEVOY, 1981).

Desde que a indução de metahemoglobinemia em pacientes que receberam prilocaína, está intimamente ligada à dose que deve ser de no máximo 8 mg/Kg (concentração total de 600 mg) para um adulto saudável e que há um acúmulo de metabólitos no sangue após injeções repetidas do anestésico, é indispensável que não se ultrapasse esses limites.

Por outro lado a prilocaína deve ser evitada em pacientes portadores de insuficiência renal, hepática, insuficiência cardíaca e anemia secundária. Estes pacientes, geralmente, apresentam um certo grau de acidose e hipoproteïnemia e, como observam CANGIANI (1986), SADOVE (1965) e LUTZKI (1964), nestas condições são mais propensos à toxicidade pelos anestésicos locais. Além disso, ainda segundo esses autores, a ação local dos anestésicos nesses pacientes é menor, fato este que exige injeções anestésicas repetidas que contribuem para um acúmulo da droga e seus metabólitos no organismo.

Também não está indicada para pacientes grávidas, pois sendo uma substância lipossolúvel, atravessa a barreira placentária, podendo ocasionar um aumento maior da concentração de metahemoglobina no feto, já que este, de acordo com NILSSON et alii (1990) apresenta baixa capacidade de redução para a metahemoglobina.

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho e pelo exposto, pode-se afirmar que o uso da prilocaína como anestésico local em pacientes normais e, em concentrações de até 200 mg, não provoca níveis significantes de metahemoglobina.

Este fato, aliado às características clínicas de efetividade anestésica da prilocaína, reforça a segurança de sua utilização nos procedimentos de rotina em Odontologia.

6 - CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho e de acordo com a metodologia adotada pode-se concluir que :

- 1 - a prilocaína na dose de até 200 mg, administrada através de injeção infiltrativa na maxila de pacientes adultos e saudáveis, não elevou o nível de metahemoglobina acima do limite de tolerância biológica (5%) em nenhuma das dosagens realizadas e nos diferentes intervalos de tempo;

- 2 - a prilocaína, na dose de até 200 mg, pode ser usada na clínica odontológica em pacientes adultos saudáveis que não se enquadram nos grupos de exceção.

7 - RESUMO

7 - RESUMO

O cloridrato de prilocaína é amplamente utilizado na prática odontológica por apresentar características tais como início rápido de ação, efetivo bloqueio nervoso, não ser irritante aos tecidos locais e possuir baixa toxicidade sistêmica (RITCHIE, 1991).

Porém, dentre os produtos de metabolização da prilocaína, encontra-se a β -toluidina, como composto intermediário na formação de metahemoglobina (TEUNIS et alii, 1970).

Se os níveis de metahemoglobina superarem valores acima de 1,5% poderá haver sinais de cianose e em presença de quantidades elevadas de metahemoglobina pode haver hipóxia (BERNARD et alii, 1976).

Assim sendo o objetivo deste trabalho foi avaliar o nível de metahemoglobina após anestesia infiltrativa na maxila, com prilocaína na dose de 300 mg e associada com felipressina a 0,03 UI/ml.

Foram selecionados 16 voluntários, jovens, saudáveis e de ambos os sexos, que não estavam sob tratamento medicamentoso de nenhuma espécie e tampouco apresentavam qualquer patologia sistêmica.

Após a administração do anestésico, amostras de sangue foram colhidas nos intervalos de tempo: 0, 1, 2, 4 e 6 horas. Através de método espectrofotométrico foram verificados os níveis de metahemoglobina no sangue.

Os resultados obtidos não indicaram um aumento significativo da concentração de metahemoglobina, revelando que em adultos saudáveis a dose de 200 mg de prilocaína não determina níveis de metahemoglobina que possam causar sinais e sintomas clínicos importantes.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BERNARD, J. et alii. Manual de hematologia. 3ª ed. São Paulo, Masson do Brasil, 1976.
- 2 - BISCOPING, J. et alii. Does methemoglobinaemia of the newborn compromise the use of prilocaine for pudental block? a clinical investigation during the peripartal period. Reg. Anaesth., 12(3): 50-2, 1989.
- 3 - BRASIL, Leis, decretos, etc. Resolução n. 01/88 de 13.06.1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial, Brasília, 14 Jun. 1988, p.107.
- 4 - CANGIANI, L.M. Toxicidade sistêmica dos anestésicos locais. Revta bras. Anest., 36(6): 485-91, 1986.
- 5 - COVINO, B.G. Pharmacology of local anesthetic agents. Br. J. Anaesth., 58: 701-16, 1986.
- 6 - _____ & VASSALO, H.G. Anestésicos locais - mecanismos de ação e uso clínico. 1ª ed Rio de Janeiro, Colina, 1985.
- 7 - DEAS, C.T. Severe methemoglobinaemia following dental extractions under lidocaine anesthesia. Anesthesiology, 17: 204, 1956.
- 8 - DOCTOR, L. Classification and treatment of methaemoglobinaemia. Quart. Bull. NWest. Univ. med. Sch., 27: 134, 1953. Apud: JOSEPH, D. Methaemoglobinaemia and anaesthesia. Br. J. Anaesth., 34: 309-15, 1962.
- 9 - FINCH, C.A. Methaemoglobinaemia and sulfhemoglobinaemia. New Engl. J. Med., 239: 470-8, 1948.

- 10 - HJELM, M. Age dependency and cause of prilocaine-induced methaemoglobinaemiae. Acta anaesth. scand., 16(Suppl.): 171-4, 1965.
- 11 - JOSEPH, D. Methaemoglobinaemia and anesthesia. Br. J. Anaesth., 34: 309, 1962.
- 12 - KLOS, C.P. & HAYS, G.L. Prilocaine - induced methemoglobinaemia in a child with Schuwachman Syndrome. J. oral Maxillofac. Surg., 43: 621-3, 1985.
- 13 - KREUTZ, R.W. & KINNI, M.E. Life-threatening toxic methemoglobinaemia induced by prilocaine. Oral Surg., 56(5): 480-2, 1983.
- 14 - LUTZKI, A.V. Citanest - a new local anaesthetic; pharmacology and clinical investigations. AB. Astra, 1964.
- 15 - MALAMED, S.F. Handbook of local anesthesia. 3.ed. St. Louis, Mosby, 1990.
- 16 - NILSSON, A. et alii. Inverse relationship between age dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine - induced methaemoglobinaemia during infancy. Br. J. Anaesth., 64: 72-6, 1990.
- 17 - OLSON, M.L. & McEVOY, G.K. Clinical methaemoglobinaemia induced by local anesthetics. Am. J. Hosp. Pharm., 38: 89-93, 1981.
- 18 - ONJI, Y. & IYUMA, T. Methemoglobin formation by a local anesthetic and some related compounds. Acta anaesth. Scand., 16(Suppl.): 151-9, 1965.
- 19 - RITCHIE, J.M. Anestésicos locais. In: GOODMAN L.S. & GILMAN, A.G. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 8.ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1991 p. 205-18.

- 20 - ROBERTS, D.H. & SOWRAY, J.H. Local analgesia in dentistry. 3.ed. Bristol, Wright, 1987.
- 21 - SADOVE, S.M. et alii. Methemoglobinaemia - an effect of a local anaesthetic L-67 (prilocaine). Acta Anaesth. Scand., 16(Suppl.): 175-82, 1965.
- 22 - SPOEREL, W.E.; ADAMSON, D.H.; EBERHARD, R.S. The significance of methaemoglobinaemia induced by prilocaine (Citanest®). Can. Anaesth. Soc. J., 14(1): 1-10, 1967.
- 23 - SOUSA, J.A. & FARIA, M.T.P. Intoxicação sistêmica por anestesia local. Relato de caso. Revta bras. Odont., 48(3): 50-5, 1991.
- 24 - TEUNIS, B.C.; LEFTWICH, E.I.; PIERCE, L.E. Acute methemoglobinaemia and hemolytic anemias due to toluidine blue. Archs Surg., 101: 527-31, 1970.
- 25 - TIETZ, N.W. Determination of methemoglobin and sulphhemoglobin. In: SANDERS, W. B. Textbook of clinical chemistry. 1ª ed. Filadelfia, 1986 p. 1536-40.
- 26 - YAGIELA, J.A. Anestésicos locais. IN: NEIDLE, E.A.; KROEGER, D.C.; YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1991.
- 27 - WARREN, R.E.; MARK, T.B.; WEINBERG, S. Methemoglobinaemia induced by high doses of prilocaine. Oral Surg., 37(6): 866-71, 1974.