



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



# **CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Monografia de Final de Curso

## **“EFICÁCIA ANESTÉSICA DA MEPIVACAÍNA LIPOSSOMAL COM EPINEFRINA EM RATOS”**

Aluno(a): Mariana Silveira Meirelles Coelho

Orientador(a): **Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**

Colaboradores: **Profa. Dra. Maria Cristina Volpato**  
**Profa. Dra. Eneida de Paula**  
**Luciana Aranha Berto**

2010

---

**Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**

**Mariana Silveira Meirelles Coelho**

**“EFICÁCIA ANESTÉSICA DA MEPIVACAÍNA LIPOSSOMAL  
COM EPINEFRINA EM RATOS”**

**Monografia apresentada ao Curso de  
Odontologia da Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba – UNICAMP,  
para obtenção do diploma de Cirurgião- Dentista**

**Orientador: Prof. Dr.Francisco Carlos Groppo**

**Piracicaba  
2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**  
Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8ª. / 8099

C65e Coelho, Mariana Silveira Meirelles.  
Eficácia anestésica da mepivacaína lipossomal com epinefrina em ratos / Mariana Silveira Meirelles Coelho. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010.  
22f. : il.

Orientador: Francisco Carlos Groppo.  
Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Anestesia. 2. Anestésico local. 3. Vasoconstritores. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

**Dedico esse trabalho ao meu avô José Carlos e a minha tia Priscilla, por terem sido minha inspiração na escolha da profissão, devido a bela Odontologia que têm exercido ao longo de tantos anos**

## **AGRADECIMENTOS**

**Agradeço primeiramente a Deus, por ter guiado meus passos e me mantido no caminho correto para que eu conseguisse chegar até essa etapa em minha vida.**

**Agradeço minha família, especialmente meus pais, por terem batalhado para que eu me tornasse quem eu sou, me dando suporte e insistido em minha educação para que eu buscasse a excelência.**

**Agradeço ao meu marido Leonardo, por ter me apoiado por todo esse tempo, desde a escolha do curso, até a conclusão desse, estando ao meu lado em todos os momentos, com amor e dedicação.**

**Agradeço, também, ao Professor Dr. Francisco Groppo, pela brilhante orientação deste trabalho, e pelo acompanhamento oferecido durante o período de iniciação científica, e como educador ao longo dos quatro anos da graduação.**

## SUMÁRIO

<b>Resumo .....</b>	<b>07</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>08</b>
<b>Introdução e Justificativa .....</b>	<b>09</b>
<b>Proposição .....</b>	<b>12</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>13</b>
Animais.....	13
Material.....	13
Preparo da suspensão lipossomal .....	14
Comparação da eficácia anestésica.....	15
<b>Experimento-Técnica do bloqueio do nervo infra orbitário .....</b>	<b>16</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>17</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>19</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>20</b>

## RESUMO

Já foi descrito na literatura a eficácia da solução lipossomal de mepivacaína 2% sem vasoconstritor. Desta forma, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da adição da epinefrina 1:100.000 sobre a eficácia anestésica da solução de mepivacaína 2% lipossomal. Para tanto, foi utilizada a técnica do bloqueio do nervo infra-orbital em ratos. 30 animais foram divididos em 3 grupos de 10 que, previamente aos experimentos, foram levemente sedados com tiopental sódico (25mg/kg) via intraperitoneal. Após a sedação, os animais receberam em um dos lados da maxila, de forma aleatória, a injeção de 0,1mL de uma das seguintes soluções: Grupo 1: mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 ; Grupo 2: mepivacaína 2% lipossomal com epinefrina 1:100.000 e Grupo 3: mepivacaína 2% lipossomal sem vasoconstritor. A injeção foi feita no forame infra-orbital do rato e o lado oposto recebeu o mesmo volume de solução de NaCl 0,9%. A cada 5 minutos foi realizado o pinçamento vigoroso do lábio do animal para avaliação da duração da anestesia em tecido mole. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os 3 grupos estudados ( $p= 0,587$ ). Concluímos que a adição de epinefrina à preparação lipossomal de mepivacaína 2% não alterou sua eficácia anestésica em tecidos moles de rato.

## **ABSTRACT**

The efficacy of the liposomal 2% plain-mepivacaine was previously described in literature. The aim of the present study was to evaluate the effect of liposomal 2% mepivacaine add with 1:100,000 epinephrine. Infraorbital nerve block was performed in 30 rats, which were divided into three groups. Previously the injection block, the animals were slightly sedated with 25mg/kg sodium thiopental i.p. The animals randomly received in on side of maxilla the injection (0.1 mL) of one of the following solutions: Group 1: 2% mepivacaine with 1:100,000 epinephrine; Group 2: liposomal 2% mepivacaine with 1:100,000 epinephrine; and Group 3: liposomal 2% plain-mepivacaine. The opposite side received 0.1 mL by using the same technique. Every 5 minutes the superior lip was vigorously stimulated with tweezers in order to evaluate anesthesia duration in soft tissue. No statistically significant differences ( $p=0.0587$ ) were found among the three groups. We concluded that the addition of epinephrine to the liposome 2% mepivacaine did not improve its anesthetic efficacy in soft tissue.

## INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A melhoria nos conhecimentos em anestesiologia é de grande valia para a odontologia dada à importância do procedimento anestésico para o conforto do paciente em inúmeras situações clínicas. Desta forma, estudos são realizados para promover maior segurança e eficácia das soluções anestésicas utilizadas pelo cirurgião-dentista.

Um anestésico local deve possuir algumas propriedades consideradas ideais do ponto de vista clínico, como por exemplo, não ser irritante ao tecido no qual é aplicado, ter toxicidade sistêmica mínima, duração suficiente para o término do procedimento realizado e ser estável em solução. (BENNETT, 1989; PIPA-VALEJO & GARCIA-POLAVALLEJO, 2004)

As formulações disponíveis hoje no mercado odontológico nacional podem ser compostas por quatro sais anestésicos: prilocaína, mepivacaína, bupivacaína e articaína (RAMACCIATO *et al*, 2003).

A mepivacaína é um sal anestésico da família das amino-amidas que possui latência, duração, potência e toxicidade moderadas. Sem um vasoconstritor, diferentemente dos outros sais da mesma classe, produz anestesia pulpar de duração clinicamente aceitável (de 20 a 40 minutos). Associada a vasoconstritor, em infiltração na maxila, atinge cerca de 60 minutos de anestesia pulpar (MALAMED, 2005). Na clínica odontológica, esse sal anestésico é utilizado tanto para infiltrações quanto para bloqueio de nervos periféricos.

Os vasoconstritores são adicionados à formulação anestésica local para aumentar seu desempenho. Esta adição é necessária pois os anestésicos possuem ação vasodilatadora (APS & REYNOLDS, 1976), o que aumenta sua difusão para os vasos sanguíneos próximos, reduzindo a duração do efeito anestésico e aumentando seus níveis plasmáticos. Desta forma, o vasoconstritor tem como

objetivo aumentar a duração do efeito anestésico da droga, que permanecerá por mais tempo no local desejado e também diminuir os riscos de toxicidade sistêmica, retardando sua distribuição pelo corpo.

Entretanto, doses excessivas ou injeções intravasculares acidentais de soluções anestésicas contendo vasoconstritores, principalmente os do tipo aminas simpatomiméticas, podem causar sérios efeitos adversos como cefaléia, taquicardia, arritmias, hipertensão e tremores (CASSIDY et al., 1986; YAGIELA, 1999), podendo até se agravar, levando o indivíduo ao infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte (TOMLIN, 1974; PEARSON, 1987).

Pensando em melhorias na segurança e eficácia dos anestésicos locais, estudos têm sido realizados acerca da associação destes fármacos com lipossomas. Estes consistem de esferas microscópicas com uma ou mais bicamadas lipídicas similares à membrana das células (RANADE, 1989).

Estas esferas lipídicas têm sido cada vez mais utilizadas como veículo em formulações anestésicas locais, tendo o objetivo de aumentar a duração do efeito anestésico e diminuir a toxicidade sistêmica destes fármacos, devido à liberação lenta proporcionada. (ARAUJO et al., 2004; GRANT et al., 2001; CEREDA et al., 2006; FRANZ-MONTAN, 2007; TOFOLI et al., 2007). Além da diminuição da toxicidade, as formulações lipossomais apresentam pH próximo ao fisiológico e podem reduzir a incidência de efeitos adversos promovidos por formulações com baixo pH, como dor ou sensação de queimação durante a injeção. (SCHNEIDER, 2007)

A adição de lipossomas às soluções de lidocaína 2%, prilocaína 3% e mepivacaína 2% proporciona um aumento da duração da anestesia em tecido mole de ratos quando comparadas com as mesmas soluções sem lipossomas. Foi também comprovado que esta melhoria é mais evidente para a solução de

mepivacaína 2% do que para as demais (CEREDA, 2006).

Não há descrição na literatura de trabalhos que avaliem a eficácia da adição de vasoconstritores às formulações anestésicas lipossomais. Assim, estudos acerca do referido tema devem ser realizados para que haja um avanço no procedimento anestésico odontológico, sempre promovendo maior conforto para o paciente.

## PROPOSIÇÃO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da adição da epinefrina 1:100.000 sobre a eficácia anestésica da solução lipossomal de mepivacaína 2%.

## MATERIAL E MÉTODO

### 1. ANIMAIS

O projeto foi submetido à Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) do Instituto de Biologia (IB) da UNICAMP (protocolo n°. 1469-1). Foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, wistar), adultos, machos, provenientes do CEMIB-UNICAMP. Estes permaneceram em ambiente com temperatura controlada, com ciclos claro-escuro estabelecidos e com água e comida *ad libitum*.

### 2. MATERIAL

Para a realização deste estudo foram utilizadas as seguintes preparações anestésicas locais: solução comercial de mepivacaína a 2% com adrenalina 1:100.000 (MEPIADRE 100® com epinefrina 1:100.000 – DFL Ind. Com. Ltda.) e suspensão lipossomal de mepivacaína a 2% sendo a preparação desta última descrita adiante no item 3. Foram utilizados na formulação das suspensões citadas: sal de cloridrato de mepivacaína (DFL Ind. Com. Ltda.), acetato de  $\alpha$ -tocoferol, fosfatidilcolina de ovo e colesterol (Sigma Chem. Co.), tampão HEPES 20mM com NaCl 0,9% (Qbiogene) e solução comercial de epinefrina na concentração de 1mg/mL (DRENALIN® - Ariston Ind. Quim. Farm. Ltda.). Para a sedação dos animais foi utilizado tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália Ind. Quím. Farm.) injetado via intraperitoneal.

Foram utilizadas agulhas descartáveis 0,55 X 20 (BD PrecisonGlide® - 24G - 3/4”), acopladas a seringas centesimais de 1mL (BD®) para a injeção das preparações anestésicas e do tiopental sódico.

### 3. PREPARO DA SUSPENSÃO LIPOSSOMAL

As suspensões lipossomais foram preparadas no laboratório de Biomembranas do Instituto de Biologia da UNICAMP, sob orientação da Profa. Dra. Eneida de Paula. Vesículas multilamelares foram preparadas pelo método de hidratação de filme seco retirando-se alíquotas de fosfatilcolina de ovo, colesterol e  $\alpha$ -tocoferol (na proporção molar de 4:3:0,07) de uma solução estoque em clorofórmio e evaporando-se sob fluxo de N<sub>2</sub> seguido de vácuo por 2h, à temperatura ambiente (BOOGAERTS et al., 1993 a,b; PINTO, 2002). Após a secagem foi adicionado o tampão HEPES 20mM, pH 7,4 com NaCl 154 mM, e a dispersão foi agitada por 5 minutos em vórtex, passando a apresentar vesículas multilamelares concêntricas, separadas por cavidades aquosas.

A seguir, as vesículas lipossomais unilamelares de 0,4 $\mu$ m foram preparadas por extrusão das vesículas multilamelares acima descritas (Extrusor Lipex Biomembranes Inc.). Assim, sob pressão de nitrogênio, à temperatura ambiente, a amostra de vesículas multilamelares foi injetada através de um disco de drenagem e duas membranas do policarbonato (Poretics) com poros de tamanho pré-determinado (0,4 $\mu$ m), por 12 vezes.

Os lipossomas foram mantidos em repouso por 2h, para o intumescimento das vesículas. A concentração lipídica dos lipossomas foi de 4mM.

Após a preparação das vesículas foi incorporado o anestésico local cloridrato de mepivacaína. Preparou-se suspensão de mepivacaína lipossomada na concentração de 2%. A solução foi preparada em câmara de fluxo laminar (com materiais e soluções autoclavados a 1 atm e 121 °C, por 20 min.) e após o preparo foi esterilizada em autoclave (CEREDA et al., 2006). Todas as suspensões lipossomais utilizadas estavam estéreis e livres de pirogênio. O teste de pirogênio foi conduzido pela Cristália Ind. Quím. Farm. Ltda.

Para o preparo da solução de mepivacaína 2% lipossomal com epinefrina 1:100.000, foi adicionado à solução de lipossomas o volume adequado de uma solução comercial de epinefrina na concentração de 1mg/mL (DRENALIN® - Ariston Ind. Quim. Farm. Ltda.), de forma que atingisse a concentração desejada.

Previamente às injeções anestésicas, o pH da solução foi aferido através de pHmetro (ORION®, modelo 290<sup>a</sup>) acoplado a um micro-eletrodo (LAZAR BNC), para controle. As condições de análise do pH foram estabelecidas através de validação com soluções tampão Merck® (Merck S.A. Indústrias Químicas) com pH 4,0 e 7,0.

#### 4. COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA

Para a avaliação comparativa dos efeitos anestésicos das soluções anestésicas em estudo, foi realizada a técnica do bloqueio do nervo infra-orbital (NIO) do rato (FINK et al, 1975; READY et al, 1980; HASSAN et al, 1985 a,b; CEREDA et al, 2004).

Para tanto, os animais foram divididos, aleatoriamente, em 3 grupos com 10 animais em cada. Estes receberam em um dos lados, de forma aleatória, a injeção de 0,1 mL de uma das seguintes preparações anestésicas:

- Grupo 1: mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (ME);
- Grupo 2: mepivacaína 2% lipossomal com epinefrina 1:100.000 (MLE);
- Grupo 3: mepivacaína 2% lipossomal (ML).

Contra-lateralmente foi injetado 0,1 mL de solução de NaCl 0,9% como controle negativo. As injeções foram realizadas por um único pesquisador e a avaliação da anestesia foi feita por outro pesquisador, cego quanto às soluções injetadas.

Previamente às injeções, os animais foram levemente sedados com tiopental sódico na dose de 25mg/kg, procedimento este que não interferiu na resposta do

animal ao estímulo a ser usado (CEREDA et al, 2004).

## EXPERIMENTO – TÉCNICA DO BLOQUEIO NO NERVO INFRA- ORBITAL

O nervo infra-orbital do rato é responsável pela inervação do lábio superior e pele dessa região. Emerge pelo forame infra-orbitario localizado no crânio, no espaço entre molares e o dente incisivo de cada lado da maxila do animal. Para a técnica anestésica utilizada, utiliza-se esse local para a deposição das soluções. (FINK et al, 1975; CEREDA et al, 2006).

### Avaliação da anestesia

Após a injeção das soluções, o animal foi avaliado com pinçamento vigoroso do lábio superior. Foi observada a reação do animal de acordo com os escores: 0 (resposta aversiva) ou 1 (ausência de resposta aversiva). Este teste foi realizado a cada 5 minutos, a partir da injeção, até que o animal apresentasse um sinal aversivo (score 0), indicando o final dos efeitos da anestesia. Desta forma, a eficácia anestésica foi avaliada pelo tempo de retorno da função sensorial dos tecidos moles.

### Análise estatística

Os dados foram submetidos à análise da normalidade e ANOVA com nível de significância 5%. Para a análise foi utilizado o pacote estatístico BioEstat 4.0 (Instituto Mamiramaúba, Belém, PA).

## RESULTADOS

Os resultados obtidos de duração da anestesia para os grupos estudados estão representados no gráfico 1.

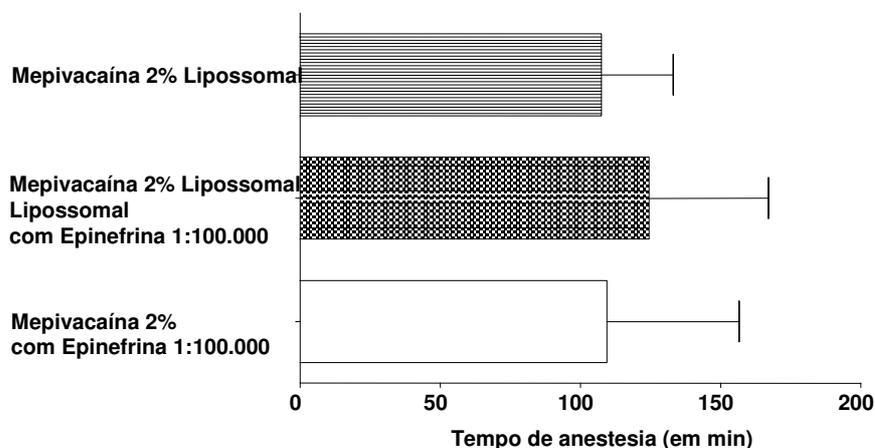


Gráfico 1. Média da duração da anestesia (min) para cada grupo estudado.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $p=0,587$ ). As médias de duração da anestesia obtidas e seus respectivos desvios padrão podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1. Média e desvio padrão da duração da anestesia para os grupos estudados.

Grupos	Duração da anestesia	
	(min)	dp (min)
Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000	109.5	47.1
Mepivacaína 2% lipossomal com epinefrina 1:100.000	124.5	42.6
Mepivacaína 2% lipossomal	107.5	25.6

## DISCUSSÃO

O modelo de bloqueio do nervo infra-orbital em ratos (FINK et al, 1975) é um método que demanda pouco material, de fácil execução e alta reprodutibilidade. Devido ao fato de o nervo infra-orbital do rato ser homólogo ao humano, esta técnica tem sido considerada uma importante ferramenta para avaliação pré-clínica de anestésicos locais, proporcionando resultados claros e objetivos.

CEREDA et al (2006) demonstraram a superioridade em eficácia da formulação lipossomal de mepivacaína 2% quando comparada à solução de mepivacaína 2% sem lipossoma ( $p < 0,001$ ) na mesma técnica utilizada no presente trabalho. O tempo de duração da anestesia obtido para o grupo que recebeu mepivacaína 2% lipossomal no referido estudo foi de 98 minutos (mediana). Estes dados são próximos, porém menores que os verificados em nosso trabalho, que obteve para o grupo que recebeu esta mesma solução um valor de mediana igual a 117,5 minutos. A diferença obtida pode ser justificada por uma variação no número da amostra utilizada, já que no experimento de CEREDA et al (2006) foram utilizados 8 animais por grupo e o presente estudo fez uso de 10 animais por grupo.

No presente estudo foi verificado que a adição de epinefrina à formulação lipossomal de mepivacaína 2% não contribuiu para o aumento da sua eficácia anestésica ( $p > 0,05$ ). Desta forma, na clínica odontológica a solução de mepivacaína 2% lipossomal apresentaria maior vantagem, pois o paciente seria exposto a menos riscos cardiovasculares pela ausência de epinefrina. Por outro lado, a ausência do vasoconstritor na formulação teria como desvantagem um maior sangramento em caso de cirurgias.

É importante ressaltar que o experimento realizado verifica anestesia em tecidos moles de ratos e não avalia anestesia pulpar, importante parâmetro para procedimentos clínicos odontológicos.

## CONCLUSÃO

Concluimos com o presente estudo que a adição de epinefrina à preparação lipossomal de mepivacaína 2% não altera a eficácia anestésica desta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aps C, Reynolds F. The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth.*; 48(12):1171-4. 1976
2. Araujo, DR , Cereda, CMS, Brunetto, GB, Pinto, LMA, Santana, MHA, de Paula, E. Encapsulation of mepivacaine prolongs the analgesia provided by sciatic nerve blockade in mice. *Can. J. Anaesth.* 51, 566-572. 2004
3. Bennett, RC. Monheim: Anestesiologia local e controle da dor na prática dentária. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1989
4. Boogaerts, J, Declercq, A, Lafont, N, Benameur, H, Akodad, EM, Dupont, J-M, Legros, FJ. Toxicity of bupivacaine encapsulated into liposomes and injected intravenously: comparison with plain solutions. *Anesth. Analg.* 76, 553-555. 1993a
5. Cassidy JP, Phero JC, Grau WH. Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. *Anesth prog*;33(6):289-297. 1986
6. Cereda CM, de Araújo DR, Brunetto GB, de Paula E. Liposomal prilocaine: preparation, characterization and in vivo evaluation. *J Pharm Pharmaceut Sci*;7:235-40. 2004
7. Cereda CM, Brunetto GB, de Araujo DR, de Paula E. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesic duration. *Can J Anaesth*;53(11):1092-7. 2006
8. Franz-Montan, M, Silva, A.L.R., Cogo, K., Bergamaschi, C., Volpato, M.C., Ranali, J. de Paula, E., Groppo, F.C. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia in human oral mucosa. *Anesth. Analg.*, 104: 1528 -1531a. 2007
9. Fink BR, Aasheim G, Kish SJ, Croley TS. Neurokinetics of lidocaine in infraorbital nerve of the rat in vivo. *Anesthesiology*;42:731-6. 1975

10. Grant. G. J., Bansinath, M. . Liposomal delivery systems for local anesthetics. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 26, 61-63. 2001
11. Hassan HG, Renck H, Lindberg B, Åkerman B, Hellquist R. Effects of adjuvants to local anaesthetics on their duration. I. Studies of dextrans of widely vary-ingmolecular weight and adrenaline in rat infraorbital nerve block. *Acta Anaesthesiol Scand*;29:375–9. 1985a
12. Hassan HG, Renck H, Lindberg B, Lindquist B, Åkerman B. Effects of adjuvants to local anaesthetics on their duration. II. Studies of some substituted dex-trans and other macromolecules in rat infraorbital nerve block. *Acta Anaesthesiol Scand*;29:380–3. 1985b
13. Malamed S.F. *Manual de Anestesia Local*. 5ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 398p. 2005.
14. Pearson AC et al. Accelerated hypertension complicated by myocardial infarction after use of a local anesthetic/vasoconstrictor preparation. *American Heart Association*;114(3):662-663. 1987
15. Pinto L De M. Spectroscopic evidence for a preferential location of lidocaine inside phospholipid bilayers. *Biophys Chem.*;6(99):229, 2002
16. PIPA-VALEJO, A.; GARCIA-POLA-VALLEJO, M.J. . Local Anesthetics in Dentistry. *Méd. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, v. 9, p. 438-443. 2004
17. RAMACCIATO, J. C. et al. Os avanços da anestesia local em odontologia. *Rev A.P.C.D.*, v 57, n.6, p.455-9, 2003
18. Ranade, V. V. . Drug delivery systems. 1. Site-specific drug delivery using liposomes as carriers. *J. Clin. Pharmacol.* 29, 685-694. 1989
19. Ready LB, Fink BR. Experimental evaluation of local anaesthetic solutions using rat infraorbital nerve block. *Can Anaesth Soc J*;27:58–61. 1980

20. Schneider, M.D; Tofoli, G. R.; Paula, E. Avaliação da sensibilidade dolorosa a injeção de diferentes formas farmacêuticas do anestésico local mepivacaína, em voluntários. 2007
21. Tomlin PJ. Death in outpatient dental anaesthetic practice. *Anaesthesia*; 29(5):551-570. 1974
22. Tofoli GR. Tese de Doutorado em Odontologia, Fac. Odontologia de Piracicaba, Unicamp. 2007
23. Yagiela JA. Adverse drug reactions in dental practice: interaction associated with vasoconstrictors. *J Am Dent Assoc*;130(5):701-709. 1999