



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

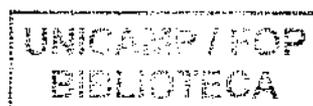
Trabalho de Conclusão de Curso

Aluna: Gisele Ramos Gayoso

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Volpato

Co-orientadora: Patrícia Maria Wiziack Zago

Ano de Conclusão do Curso: 2009



A handwritten signature in black ink, appearing to be "M. C. Volpato".

Assinatura da Orientadora

92554

7/10/2009

GISELE RAMOS GAYOSO



TCC/UNICAMP
G257e
FOP

***EFICÁCIA ANESTÉSICA DA PRILOCAÍNA
3% LIPOSSOMAL EM BLOQUEIO DO
NERVO ALVEOLAR INFERIOR EM RATOS***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, para obtenção do Diploma de Cirurgião – Dentista.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Cristina Volpato

Co-orientadora: Patrícia Maria Wiziack Zago

PIRACICABA

2009

Unidade - FOP/UNICAMP

TCC/UNICAMP

G257e Ed

Vol. Ex

Tombo 4950

C D

Proc 169-134/10

Preço R\$ 11,00

Da 13/08/10

R 771919

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159

G257e	<p>Gayoso, Gisele Ramos. Eficácia anestésica da prilocaína 3% lipossomal em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos. / Gisele Ramos Gayoso. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2009. vi, 30f. : il.</p> <p>Orientadores: Maria Cristina Volpato, Patricia Maria Wiziack Zago. Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Anestésicos. I. Volpato, Maria Cristina. II. Zago, Patricia Maria Wiziack. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.</p> <p>(mg/top)</p>
-------	---

DEDICO ESTE TRABALHO

Aos meus pais, Maria de Lourdes e Pedro Jorge, por estarem ao meu lado em todos os momentos que precisei, com dedicação, amor e paciência. E serem as pessoas mais importantes de minha vida!

Aos meus irmãos, Cibele e José Afonso, que sempre me serviram de exemplo e ajudaram com carinho e alegria.

A minha família, que apesar de distante, estão comigo em pensamento, torcendo pelo meu sucesso.

Aos meus amigos (Bruna, Gabriel, Natalia Aialla, Natalia Furlan, Fernanda e Ana Clara) que se tomaram minha segunda família durante esses 4 anos.

AGRADECIMENTOS

À professora Maria Cristina Volpato, pela constante disposição em colaborar, pela amizade e maneira hospitaleira que me recebeu.

Ao professor Francisco Carlos Groppo, pela colaboração e apoio, durante todo o trabalho.

A minha co-orientadora, Patricia Maria Wiziack Zago, que com toda sua dedicação e atenção, me ajudou na execução deste projeto.

Às Colaboradoras, Luciana Aranha Berto e Daniela Belisário Barone, por me ajudarem com muita paciência na parte pratica desse trabalho

A todos os meus companheiros de faculdade e a todos os funcionários que sempre me ajudaram.

À FAPESP pelo auxílio financeiro recebido, na forma de bolsa de iniciação científica, possibilitando a realização deste estudo.

Quem sou

Maria de Lourdes Ramos Gayoso

Quem sou,
senão o que faço,
o que traço,
o que moldo,
o que amasso?
Minhas mãos,
meus braços,
meus filhos,
minhas falhas,
meus trilhos,
minhas tralhas?

Quem sou,
senão o que penso,
o que peço,
o que passo,
que posso,
o que possuo,
o suor do meu rosto,
meu posto,
minha pista,
minha peste,
meu pasto,
meu des(gosto)?

Quem sou
senão o que registro
no gesto brusco
no sorriso doce
no olhar sinistro?

Quem sou?
Senão o que projeto
no outro?
O que imprimo
em seu imo?
Quem sou?

SUMÁRIO

	Página
Lista de Ilustrações.....	1
Lista de Palavras Abreviadas em Latim.....	2
Resumo.....	3
Revisão de Literatura.....	5
Proposição.....	7
Material e Métodos.....	8
Resultados.....	14
Discussão.....	17
Conclusão.....	20
Referências bibliográficas.....	21
Anexo.....	24

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1. Porcentagem de animais apresentando molares anestesiados após bloqueio do nervo alveolar inferior com formulações a base de prilocaína.	14
Figura 2. Tempo de latência (mediana e desvio interquartílico, em minutos) da anestesia em molares inferiores, após bloqueio do nervo alveolar inferior com formulações a base de prilocaína.	15
Figura 3. Duração da anestesia (mediana e desvio interquartílico, em minutos) em molares inferiores, após bloqueio do nervo alveolar inferior, em ratos, com formulações a base de prilocaína.	16

LISTA DE PALAVRAS ABREVIADAS EM LATIM

et al : e outros (abreviatura de “ et alii ”)

in vitro: processos biológicos que têm lugar fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro.

in vivo: se refere a experimentação feita dentro ou no tecido vivo de um organismo vivo, por oposição a um parcialmente ou totalmente morto.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia anestésica (taxa de sucesso, latência e duração da anestesia pulpar) da formulação lipossomal de prilocaína 3% em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos. Trinta ratos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos de 10 animais e submetidos à fixação de fios de cobre nos molares dos dois lados da mandíbula, sob anestesia geral com ketamina e xilazina, via intramuscular. Após o retorno da anestesia os animais foram sedados com diazepam, via intraperitoneal, mantendo resposta nociceptiva, e receberam, próximo ao forame mandibular de um dos lados, injeção de 0,2mL de uma das seguintes formulações: prilocaína 3%, prilocaína 3% lipossomal e prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/ml (solução comercial). O lado contralateral recebeu 0,2mL de NaCl 0,9% (controle). Em seguida foi aplicado estímulo elétrico (pulp tester) a cada 2min aos fios conectados aos molares até o animal não apresentar resposta ao estímulo; após, os estímulos foram aplicados a cada 5min até retorno de reposta do animal ao estímulo. Os resultados foram submetidos aos testes G, Log Rank e Krukal-Wallis (nível de significância de 5%). Foi observada maior taxa de sucesso ($p < 0,05$) com uso da solução de prilocaína com felipressina em relação à prilocaína nos tempos de 15, 20 e 25 minutos. A prilocaína lipossomal propiciou maior taxa de sucesso ($p < 0,05$) do que a prilocaína nos tempos de 15 e 20 minutos. Não foram observadas diferenças significantes entre a solução de prilocaína com felipressina e a formulação lipossomal ($p > 0,05$). Não houve diferença entre as 3 formulações com relação à latência. A prilocaína lipossomal e prilocaína associada à felipressina promoveram maior duração da anestesia do que a solução de prilocaína ($p < 0,05$), sem diferenças entre si ($p > 0,05$). A prilocaína lipossomal mostrou-se tão eficaz

quanto a solução comercial no modelo de bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos, podendo ser uma alternativa a essa última.

REVISÃO DA LITERATURA

Os anestésicos locais, agentes farmacológicos que promovem interrupção reversível na condução de impulsos nervosos em uma área circunscrita do corpo, são fármacos muito utilizados na prática odontológica e em procedimentos médicos cirúrgicos. No intuito de diminuir a toxicidade e aumentar a duração do efeito anestésico, vários aditivos e sistemas de liberação têm sido propostos e estudados, dentre os quais se destacam os lipossomas (Boogaerts *et al.*, 1993 a,b; Mowat *et al.*, 1996; Bucalo *et al.*, 1998).

Os lipossomas consistem em esferas microscópicas formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas, com as caudas hidrofóbicas voltadas para o interior, e as cabeças polares para o exterior da bicamada em contato com a fase aquosa (Ranade, 1989). A encapsulação de fármacos os protege contra a metabolização, permitindo que alcancem o seu sítio de ação em concentrações efetivas maiores, aumentando assim a duração do efeito, com a concomitante redução da toxicidade (Kuzma *et al.*, 1997).

Vários estudos em animais comprovaram a maior eficácia de anestésicos encapsulados em lipossomas, comparados a anestésicos não encapsulados (de Araújo *et al.*, 2004; Cereda *et al.*, 2004; Cereda *et al.*, 2006). Cereda *et al.* (2006) observaram aumento da anestesia do lábio superior após bloqueio do nervo infraorbital com suspensões lipossomais de lidocaína, prilocaína e mepivacaina em ratos.

Também em humanos tem sido demonstrada a eficácia da encapsulação de anestésicos em lipossomas, com aumento da duração da analgesia em pacientes com dor crônica (Lafont *et al.*, 1994), pós-cirúrgica (Boogaerts *et al.*, 1994) ou

decorrente de neoplasia (Lafont *et al.*, 1996), sem os efeitos colaterais da adição de aminas simpatomiméticas.

Em odontologia há poucos estudos sobre a encapsulação de anestésicos em lipossomas, para injeção. Tófoli *et al.* (2008) observaram duração anestésica semelhante promovida pela mepivacaína lipossomal a 2 e 3% em relação à mepivacaína 3% após infiltração dessas formulações na região do canino superior, em humanos. A ausência de estudos sobre a eficácia da prilocaina lipossomal em anestesia pulpar, aliada aos resultados obtidos por Cereda *et al.* (2006) e Tófoli *et al.* (2008) levaram à proposição do presente estudo.

PROPOSIÇÃO

Este estudo teve por objetivo avaliar a eficácia anestésica da preparação lipossomal de cloridrato de prilocaína 3%, comparando-a com a soluções de cloridrato de prilocaína 3% e cloridrato de prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/mL, em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) do Instituto de Biologia (IB) da UNICAMP, sob protocolo nº 1468-1 (Anexo).

ANIMAIS

Foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, wistar), adultos, machos, spf ("specific pathogen free" - livres de patógenos específicos), provenientes do CEMIB-Unicamp. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos com 10 animais cada.

MATERIAL

Para o estudo foram utilizadas as seguintes formulações anestésicas: cloridrato de prilocaína lipossomal 3%, solução de cloridrato de prilocaína 3% e solução de cloridrato de prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/mL (Citocaína[®], Cristália, Ind. Quim. Farm. Ltda). Para o preparo das duas primeiras formulações (descrito a seguir) foram utilizados: sal de cloridrato de prilocaína (Cristália, Prod. Quim. Farm. Ltda), acetato de α -tocoferol, fosfatidilcolina de ovo e colesterol (Sigma Chem. Co.) e tampão HEPES 20mM com NaCl 0,9% (Qbiogene).

Amostras das três formulações anestésicas foram submetidas a avaliação de pH (Orion Research, Boston, Mass), sendo respectivamente de 6,5, 5,2 e 4,25 para a prilocaína lipossomal, prilocaína e prilocaína com felipressina.

Para a anestesia geral e sedação dos animais foram utilizadas soluções comerciais de cloridrato de xilazina (Rompun[®], Bayer S.A.), cloridrato de ketamina

(Dopalem® injetável, Sespo Ind. Com. Ltda.) injetados via intramuscular e Diazepam (Sigma Chem. Co.), injetado via intraperitoneal.

Foram utilizadas ainda agulhas descartáveis 0,45 X 13mm 26G ½ (PrecisionGlide®, Becton Dickinson, São Paulo, SP, Brasil), acopladas a seringas centesimais de 1mL (Becton Dickinson, São Paulo, SP, Brasil) para a injeção das preparações anestésicas e do tiopental sódico.

A avaliação da anestesia pulpar foi realizada por meio da aplicação de estímulos elétricos pelo aparelho *pulp tester* ((Vitality Scanner modelo 2006 - Analytic Technology, Redmond, EUA, Registro no Ministério da Saúde nº 103 1111 0033).

Preparação da Prilocaina Encapsulada em Lipossomas

Vesículas multilamelares (MLV) foram preparadas pelo método de hidratação de filme seco retirando-se alíquotas de fosfatidilcolina de ovo, colesterol e α -tocoferol (na proporção molar de 4: 3: 0,07) de solução estoque em clorofórmio e evaporando-se sob fluxo de N₂ seguido por vácuo (2h), à temperatura ambiente (Boogaerts *et al.*, 1993 a, b; Pinto, 2002).

Após secagem, foi adicionado o tampão HEPES 20mM (pH 7,4 com NaCl 150mM), sendo a dispersão agitada por 5 minutos em vórtex, passando a apresentar vesículas multilamelares concêntricas, separadas por cavidades aquosas.

As vesículas unilamelares foram obtidas por extrusão das multilamelares, sob pressão de N₂, à temperatura ambiente, passando-se as mesmas por um disco de drenagem e duas membranas de policarbonato (Poretics®), com poros de tamanho controlado (0,4 μ m), por 12 vezes. Os lipossomas obtidos foram deixados em

repouso por pelo menos 2 h para o intumescimento das vesículas. As vesículas unilamelares apresentaram concentração de 5mM.

Após a preparação das vesículas, o cloridrato de prilocaína foi incorporado à solução; a concentração total de anestésico foi a mesma da preparação comercial (3%).

As soluções foram preparadas em câmara de fluxo laminar (com materiais e soluções autoclavados a 1 atm e 121° C, por 20 min) e autoclavadas (1 atm, 121° C) por 15 minutos. Após esse procedimento, as amostras foram rapidamente resfriadas e armazenadas em geladeira (4°C) (Cereda, 2007).

Preparação da Solução de Prilocaína 3%

Três gramas de cloridrato de prilocaína foram diluídos em água deionizada e autoclavada, para um volume final de 100mL (concentração final de 3g/mL – 3%) em condições assépticas, em câmara de fluxo laminar. Tubos plásticos estéreis acondicionaram amostras de 2mL da solução, os quais foram autoclavados e armazenados, em geladeira a 4°C para uso posterior.

DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

O modelo utilizado de bloqueio do nervo alveolar inferior de ratos foi baseado no estudo de Silva et al. (2009).

A fim de permitir a avaliação dos parâmetros da anestesia, previamente à administração das formulações anestésicas os animais foram submetidos à fixação de dois fios de cobre à superfície oclusal dos molares inferiores, um para cada lado da mandíbula. Esse procedimento foi realizado sob anestesia geral com soluções de Xilazina (10mg/Kg) e Ketamina (90mg/Kg), via intramuscular.

Os fios apresentavam ambas as extremidades desencapadas, permitindo assim o contato com o dente em umas das extremidades e com o aparelho emissor de impulsos elétricos (*pulp tester*) na outra. A fixação da porção do material em contato com o dente foi realizada por meio da aplicação de resina fotopolimerizável, utilizando-se a técnica de condicionamento ácido prévio para melhor adesão.

Cerca de 3 horas após este procedimento, quando os animais já estavam livres dos efeitos da anestesia geral, foi aplicado, via intraperitoneal, solução de diazepam na dose de 20mg/kg para a manutenção da sedação dos mesmos. Nesta situação os ratos apresentavam-se responsáveis a estímulos dolorosos, o que era observado a partir da reação aversiva ao pinçamento da cauda. O limiar basal da resposta ao estímulo elétrico do *pulp tester* dos dentes de ambos os lados da mandíbula foi obtido pela média de três valores de medição.

Após esse procedimento os animais receberam injeção de 0,2mL de uma das formulações anestésicas em teste próximo à região da língula (na porção interna do ramo da mandíbula), ou seja, na entrada do forame mandibular, para bloqueio do nervo alveolar inferior (descrição da técnica a seguir). No lado contralateral (controle) foi injetado 0,2 mL de cloreto de sódio 0,9%.

Técnica de Bloqueio do Nervo Alveolar Inferior

Uma vez verificada a sedação, aproximadamente 0,45 X 13mm 26G ½, acoplada a uma seringa centesimal de 1mL, foi introduzida num ângulo de 90° com a base do ângulo da mandíbula do animal, pela face interna. A agulha foi introduzida tangenciando-se o ramo mandibular, com bisel voltado para o osso, até a posição final de injeção, onde foram depositados 0,2 mL da formulação anestésica. O local

da injeção foi facilmente delimitado em cada animal pela palpação do ângulo da mandíbula (Silva et al., 2009).

Avaliação da Anestesia Pulpar

A avaliação da anestesia pulpar foi realizada por meio da aplicação de estímulos elétricos emitidos pelo *pulp tester* às extremidades livres dos dois fios de cobre acoplados aos molares mandibulares dos animais.

Imediatamente após o final da injeção das formulações anestésicas os estímulos elétricos foram aplicados a cada 2 minutos durante os primeiros 10 minutos e a cada 5 minutos até o animal apresentar duas respostas aversivas consecutivas. Esses intervalos de tempo para a medição foram escolhidos devido à impossibilidade de manutenção do estímulo elétrico de forma ininterrupta na fibra nervosa, a qual apresenta um período refratário. O lado contralateral também foi estimulado com o *pulp tester* a fim de garantir que o animal estava respondendo aos estímulos e que o aparelho estava funcionando adequadamente.

Parâmetros Avaliados

Foram avaliados sucesso, latência e a duração da anestesia pulpar.

O sucesso da anestesia foi considerado quando o animal não apresentava resposta ao estímulo máximo emitido pelo *pulp tester* em no máximo 10 min e permanecia anestesiado por pelo menos 10 min.

A latência da anestesia compreendeu ao intervalo de tempo entre o final da injeção da formulação anestésica até a observação de ausência de resposta ao estímulo elétrico máximo emitido pelo *pulp tester*.

A duração da anestesia compreendeu ao período em que o animal não apresentou resposta ao estímulo máximo emitido pelo pulp tester.

Análise Estatística

Os resultados foram submetidos aos testes de Kruskal-Wallis e Student-Neuman-Keuls (latência e duração da anestesia) e Log Rank e teste G (sucesso da anestesia), com nível de significância de 5%. A análise dos resultados foi realizada por meio do pacote estatístico BioEstat 5.0 (Instituto Mamiramaú, Belém, PA).

RESULTADOS

A Figura 1 mostra a taxa de sucesso das anestésias obtidas para cada formulação. Foi observada maior taxa de sucesso ($p < 0,05$) com uso da solução de prilocaína com felipressina em relação à prilocaína nos tempos de 15, 20 e 25 minutos. A prilocaína lipossomal propiciou maior taxa de sucesso ($p < 0,05$) que a prilocaína nos tempos de 15 e 20 minutos. Não foram observadas diferenças significantes entre a solução de prilocaína com felipressina e a formulação lipossomal ($p > 0,05$).

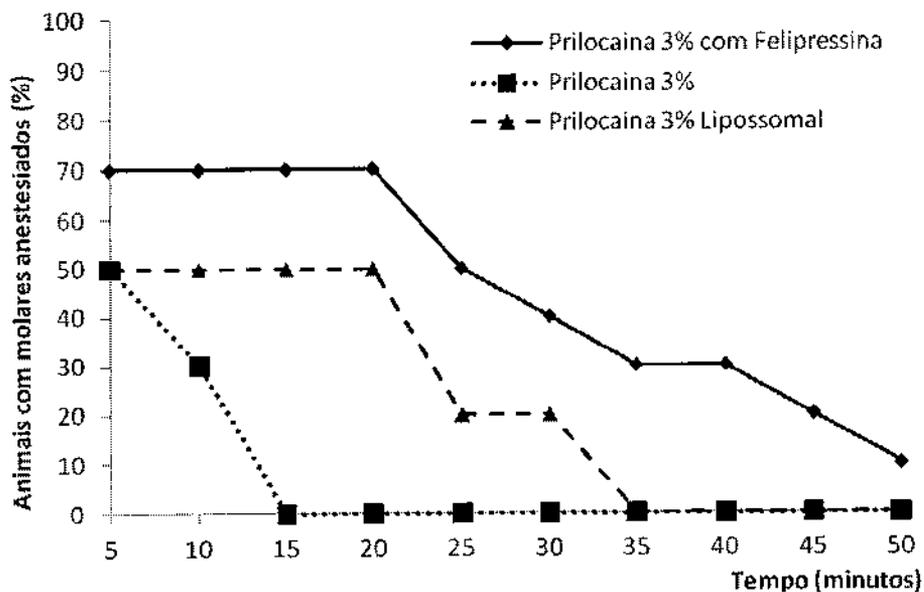


Figura 1. Porcentagem de animais apresentando molares anestesiados após bloqueio do nervo alveolar inferior com formulações a base de prilocaína.

Os resultados de latência da anestesia são mostrados na Figura 2. Não foram observadas diferenças significantes entre as formulações ($p=0,59$)

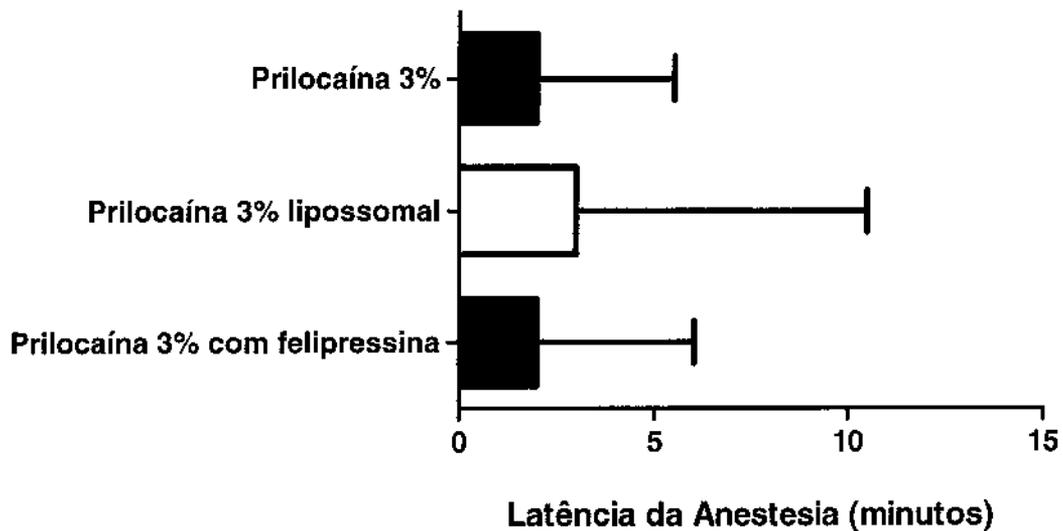


Figura 2. Tempo de latência (mediana e desvio interquartilico, em minutos) da anestesia em molares inferiores, após bloqueio do nervo alveolar inferior com formulações a base de prilocaína.

A Figura 3 mostra a duração da anestesia pulpar para cada formulação anestésica testada. A formulação de prilocaína 3% promoveu menor duração da anestesia que as formulações de prilocaína lipossomal ($p= 0,0284$) e associada à felipressina ($p= 0,0012$). Não houve diferença estatisticamente significante entre as duas últimas formulações ($p= 0,3845$).

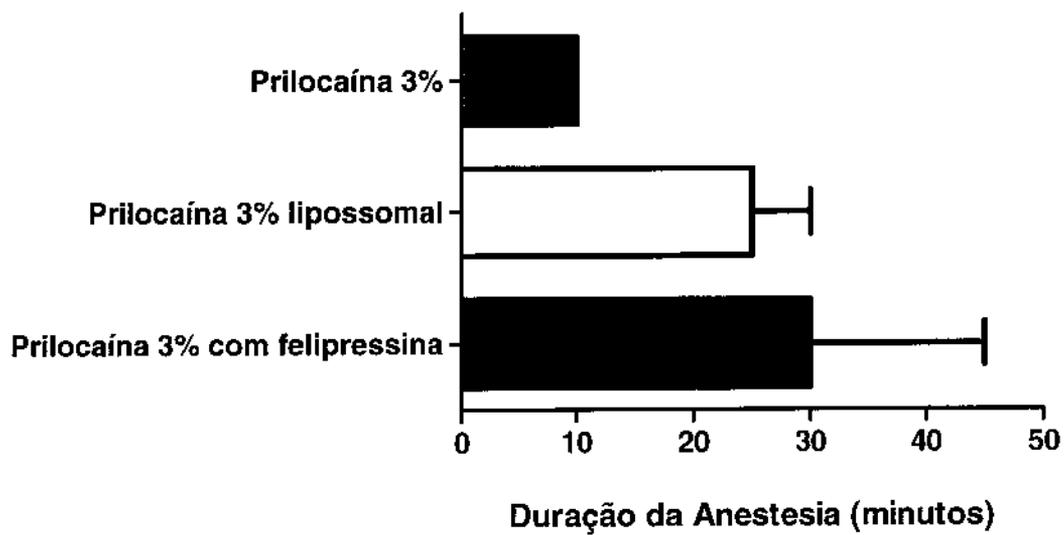


Figura 3. Duração da anestesia (mediana e desvio interquartilico, em minutos) em molares inferiores, após bloqueio do nervo alveolar inferior, em ratos, com formulações a base de prilocaína.

DISCUSSÃO

Anestésicos locais utilizados na prática clínica têm sido incorporados e testados em formulações lipossomais, como a mepivacaína, bupivacaína (de Araújo *et al.*, 2004; Cereda *et al.*, 2006) e lidocaína (Cereda *et al.*, 2006) com bons resultados de tempo de duração e efetividade anestésica, sendo comparáveis às soluções comerciais.

A prilocaína é um anestésico local que apresenta menor capacidade vasodilatadora do que a lidocaína (Malamed, 2005), com potência e tempo de latência semelhantes a essa, mas com toxicidade menor, devido a sua rápida biotransformação no organismo (McLure & Rubin, 2005). Essas características favoráveis motivaram a avaliação da encapsulação lipossomal na eficácia desse anestésico. Assim, Cereda *et al.* (2004) observaram efeito anestésico equivalente entre a formulação lipossomal de prilocaína 3% e a solução de prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/mL em bloqueio do nervo infraorbital em ratos, tendo ambas as formulações apresentado desempenho superior ao da prilocaína 3% sem aditivos. Posteriormente, as mesmas autoras (Cereda *et al.*, 2006) observaram, no mesmo modelo experimental, aumento de 30% na duração da anestesia com o uso de suspensão lipossomal de prilocaína 2%, comparada à solução de prilocaína 2%.

Completando a avaliação da prilocaína lipossomal iniciada por Cereda *et al.* (2004 e 2006), no presente estudo foi avaliada a eficácia anestésica em polpa dental dessa formulação.

Os resultados de sucesso da anestesia no presente estudo (Figura 1) foram comparáveis aos obtidos em humanos, que apresentam variação de 32 a 65%

(Vreeland et al., 1989; Mikesell et al., 2005; Corbett et al., 2008), após bloqueio do nervo alveolar inferior com solução de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000.

Na comparação com o mesmo tipo de sal anestésico, a solução de prilocaína com felipressina apresentou eficácia maior (70%) que a observada na literatura em bloqueio do nervo alveolar inferior em humanos, 54% com a prilocaína 4% sem vasoconstritor (McLean et al., 1993) e de 57% com a prilocaína 4% associada à epinefrina 1:200.000, (Hinkley et al., 1991). A formulação lipossomal apresentou eficácia semelhante à observada em humanos (50%), embora tenha sido utilizada em concentração menor (3%) que a utilizada nos estudos de Hinkley et al. (1991) e McLean et al. (1993).

No presente estudo as formulações de prilocaína lipossomal e prilocaína com felipressina não diferiram entre si com relação à taxa de sucesso da anestesia e foram mais eficazes do que a prilocaína 3% sem aditivos, mostrando que a incorporação em lipossomas aumenta a eficácia da prilocaína.

O tempo de latência observado no presente estudo (média de 2,4 a 3,4 minutos) está próximo ao obtido por Silva et al. (2008) (4,7 minutos) em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos com lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, porém, foi bem menor que os obtidos por McLean et al. (1983) após o mesmo tipo de técnica, em humanos, com solução prilocaína 4% (11 minutos) e por Hinkley et al. (1991) com solução de prilocaína 4% com epinefrina 1:200.000 (10 minutos). Uma possível explicação para essa diferença é o próprio modelo (animal) utilizado no presente estudo.

Nesta pesquisa os resultados mostraram que a prilocaína 3% encapsulada em lipossomas apresentou-se estatisticamente semelhante, com relação a duração anestésica, à solução comercial de prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/mL, e

ambas apresentaram maior tempo de duração da anestesia em relação à solução de prilocaína 3%. Assim, apesar da encapsulação da prilocaína ser baixa, 12% (Cereda et al., 2004), essa foi importante para aumentar a eficácia anestésica da mesma, sem alterar o tempo de latência da formulação.

Desta forma, o presente estudo comprova, para a anestesia pulpar, os resultados obtidos por Cereda et al. (2004; 2006) que observaram aumento da duração da anestesia em tecidos moles após bloqueio do nervo infraorbital com prilocaína lipossomal em relação à prilocaína sem aditivos, e ainda duração semelhante de anestesia entre esta formulação lipossomal e a solução prilocaína 3% associada à felipressina 0,03UI/mL. Este é o primeiro estudo de avaliação da prilocaína lipossomal em anestesia pulpar e os resultados obtidos abrem a perspectiva de uso dessas formulações em clínica odontológica, podendo constituir em alternativa ao uso de vasoconstritores. Entretanto, como estes estudos utilizaram modelo animal, há necessidade de se confirmar estes resultados em humanos.

CONCLUSÃO

No modelo animal estudado, a formulação lipossomal de prilocaína 3% apresentou eficácia anestésica pulpar equivalente à proporcionada pela solução de prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL (solução comercial), podendo assim ser uma alternativa aos vasoconstritores para aumentar a eficácia anestésica da prilocaína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boogaerts J, Declercq A, Lafont N, Benameur H, Akodad EM, Dupont JC, Legros FJ. Toxicity of bupivacaine encapsulated into liposomes and injected intravenously: comparison with plain solutions. *Anesth Analg.* 1993a; 76(3):553-5.
2. Boogaerts JG, Lafont ND, Luo H, Legros FJ. Plasma concentrations of bupivacaine after brachial plexus administration of liposome-associated and plain solutions to rabbits. *Can J Anaesth.* 1993b; 40(12):1201-4.
3. Boogaerts JG, Lafont ND, Declercq AG, Luo HC, Gravet ET, Bianchi JA, Legros FJ. Epidural administration of liposome-associated bupivacaine for the management of postsurgical pain: a first study. *J Clin Anesth.* 1994; 6(4):315-20.
4. Bucalo BD, Mirikitani EJ, Moy RL. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time. *Dermatol Surg.* 1998; 24(5):537-41.
5. Cereda CM, Brunetto GB, de Araujo DR, de Paula E. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesic duration. *Can J Anaesth.* 2006; 53(11):1092-7.
6. Cereda CM, de Araujo DR, Brunetto GB, De Paula E. Liposomal prilocaine: preparation, characterization, and in vivo evaluation. *J Pharm Pharm Sci.* 2004; 7(2):235-40.
7. Cereda, CMS. (2007). Sistema de liberação prolongada com o anestésico local prilocaína em lipossomas: preparo, caracterização e testes biológicos. Tese de Doutorado - Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia, Universidade

Estadual de Campinas.

8. Cereda CM, Tófoli GR, de Brito Junior RB, de Jesus MB, Fraceto LF, Groppo FC, de Araujo DR, de Paula E: Stability and local toxicity evaluation of a liposomal prilocaine formulation. *J Liposome Res.* 2008;18(4):329-39.
9. Corbett IP, Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. Articaine infiltration for anesthesia of mandibular first molars. *J Endod.* 2008; 34(5):514-8.
10. de Araujo DR, Cereda CM, Brunetto GB, Pinto LM, Santana MH, de Paula E. Encapsulation of mepivacaine prolongs the analgesia provided by sciatic nerve blockade in mice. *Can J Anaesth.* 2004; 51(6):566-72.
11. Hinkley AS, Reader A, Beck M, Meyers WJ. An evaluation of 4% prilocaine with 1:200,000 epinephrine and 2% mepivacaine with 1:20,000 levonordefrin compared with 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 1991; 38(3):84-9.
12. Kuzma PJ, Kline MD, Calkins MD, Staats PS. Progress in the development of ultra-long-acting local anesthetics. *Reg Anesth.* 1997; 22(6):543-51.
13. Lafont ND, Boogaerts JG, Legros FJ. Use of liposome-associated bupivacaine for the management of a chronic pain syndrome. *Anesth Analg.* 1994; 79(4):818.
14. Lafont ND, Legros FJ, Boogaerts JG. Use of liposome-associated bupivacaine in a cancer pain syndrome. *Anaesthesia.* 1996; 51(6):578-9.
15. McLean C, Reader A, Beck M, Meryers WJ. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1993; 19(3):146-50.
16. Malamed S.F. *Manual de Anestesia Local.* 5ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2005. 398p.

17. Mclure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol.*,2005, 71, 59-74.
18. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod.* 2005; 31(4):265-70.
19. Mowat JJ, Mok MJ, MacLeod BA, Madden TD. Liposomal bupivacaine. Extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient. *Anesthesiology.* 1996; 85(3):635-43.
20. Ranade VV. Drug delivery systems. 1. site-specific drug delivery using liposomes as carriers. *J Clin Pharmacol.* 1989; 29(8):685-94.
21. Pinto L De M. Spectroscopic evidence for a preferential location of lidocaine inside phospholipid bilayers. *Biophys Chem.* 2002;6(99):229-43.
22. Silva RAP, Berto LA, Volpato MC, Ranali J, Paula ED, Groppo FC. Experimental model of inferior alveolar nerve block in rats. *IADR 87th General Session & Exhibition, Miami, EUA, April 1-4, 2009.*
23. Tófoli GR, Cereda CMS, Paula, ED, Groppo FC, Volpato MC, Pedrazzoli Jr. J, Meurer E, Ranali J, Pharmacokinetic of liposome-free and liposome-encapsulated mepivacaine solutions. *IADR 86th General Session & Exhibition, Toronto, Canada, July 2-5, 2008.*
24. Vreeland DL, Reader A, Beck M, Meyers W, Weaver J. An evaluation of volumes and concentrations of lidocaine in human inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1989; 15(1):6-12.

ANEXO

Certificado de aprovação do estudo pela Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA/Unicamp.



CEEA/Unicamp

Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA/Unicamp

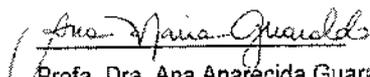
CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 1468-1, sobre "Eficácia anestésica da prilocaína lipossomada em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos", sob a responsabilidade de Profa. Dra. Maria Cristina Volpato / Gisele Ramos Gayoso, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal – CEEA/Unicamp em 31 de março de 2008.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 1468-1, entitled "Anesthetic efficacy of liposomal prilocaine in inferior alveolar nerve block in rats", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - Unicamp) on March 31, 2008.

Campinas, 31 de março de 2008.


Profa. Dra. Ana Aparecida Guaraldo
Presidente


Fátima Alonso
Secretária Executiva

CEEA – Unicamp
Cabe Postal 6109
13083-970 Campinas, SP – Brasil

Telefone: (19) 3521-6359
E-mail: comisib@unicamp.br
<http://www.ib.unicamp.br/ceea/>

