

Influência de vasoconstritores associados a anestésicos locais sobre a pressão arterial de ratos hipertensos e normotensos

Carlos Luiz Fernandes de Salles¹, Adriane de Castro Martinez¹, Ângelo José Pavan¹,
Apparecido Neri Daniel¹ e Roberto Kenji Nakamura Cuman^{2*}

¹Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá-Paraná, Brazil.

²Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá-Paraná, Brazil. *Author for correspondence.

RESUMO. A utilização de anestésicos locais associados a vasoconstritores em pacientes hipertensos é controversa. Neste estudo, verificamos a influência desta associação sobre a pressão arterial caudal (PA) em ratos hipertensos DOCA-sal. Após ligeira anestesia com éter, os anestésicos GRUPO I - lidocaína 2% sem vasoconstritor, GRUPO II - lidocaína com fenilefrina, GRUPO III - lidocaína a 2% com noradrenalina, GRUPO IV - prilocaína 3% com felipressina, GRUPO V - mepivacaína 2% com adrenalina e GRUPO VI - mepivacaína com noradrenalina foram injetados na submucosa da boca (anestesia infiltrativa), em ratos DOCA-sal e controles. A PA foi determinada 5 e 15 minutos após a primeira dose do anestésico e também 5 e 15 minutos após a segunda dose. Os dados obtidos indicaram que: a) a PA dos ratos DOCA-sal ($193,05 \pm 4,25$ mmHg; $n = 43$) foi significativamente superior àquela observada nos animais controles ($115,64 \pm 2,47$ mmHg; $n = 43$) e, b) não houve variação significativa nas PA observadas em animais DOCA-sal e controles pela administração dos anestésicos locais testados. Assim, nossos dados experimentais sugerem que a presença de agentes vasoconstritores associados à lidocaína 2%, à prilocaína 3% e à mepivacaína 2% não interferem na PA desses animais, neste modelo experimental de hipertensão.

Palavras-chave: anestésicos locais, hipertensão, agente vasoconstritor.

ABSTRACT. Influence of vasoconstrictors associated with local anesthetics on the arterial pressure of hypertensive and normotensive rats. The utilization of local anesthetics associated with vasoconstrictors in hypertensive patients is controversial. The purpose of this investigation was to verify the influence of this association on the arterial pressure (AP) in DOCA-salt hypertensive rats. After light ether anesthesia, the anesthetics (Group I - lidocaine 2% without vasoconstrictor; Group II - lidocaine 2% with phenylephrine, Group III - lidocaine 2% with noradrenaline- Group IV - prilocaine 3% with felypressin; Group V - mepivacaine 2% with epinephrine, and Group VI - mepivacaine 2% with norepinephrine) were injected into mucobuccal fold (infiltration anesthesia), in DOCA-salt and controls rats. The AP (by tail cuff method) was determined 5 and 15 minutes after the first dose of the anesthetic and also 5 and 15 minutes after the second dose. The data obtained indicated that the AP of DOCA-salt rats ($193,05 \pm 4,25$ mmHg; $n = 43$) was significantly increased when compared with controls ($115,64 \pm 2,47$ mmHg; $n = 43$) and b) there was no significant difference in the AP observed between DOCA-salt and control rats after administration of the local anesthetics tested. The data suggest that the presence of the vasoconstrictor agent associated with lidocaine 2%, prilocaine 3% and mepivacaine 2% did not interfere in the A. P. of these animals, in this experimental model of hypertension.

Key words: local anesthetics, hypertension, vasoconstrictors agents.

Os anestésicos locais são drogas que bloqueiam a condução nervosa quando administrados localmente, em concentrações apropriadas, no tecido

nervoso. Por agirem em qualquer parte do sistema nervoso e em todo o tipo de fibra nervosa, esses anestésicos, em contato com um tronco nervoso,

podem causar paralisias motoras e sensitivas das áreas inervadas. No entanto, a ação desses fármacos é reversível, visto que, há recuperação completa da função nervosa, sem evidência de lesão estrutural às fibras ou às células nervosas (Ritchie e Greene, 1991).

Além da ação sobre o bloqueio da condução, através de axônios nervosos no sistema nervoso periférico, os anestésicos locais podem também ter efeitos importantes sobre o sistema nervoso central, gânglios autonômicos, na junção neuromuscular e em músculos em geral (Ritchie e Greengard, 1966; Narahashi e Frasier, 1971; Yagiela, 1983).

Do grupo dos anestésicos locais, os mais utilizados em Odontologia são os pertencentes ao grupo das aminas, como, por exemplo, cloridrato de lidocaína e cloridrato de prilocaína (Oliveira, 1986).

Na prática clínica, freqüentemente são associados aos anestésicos locais agentes vasoconstritores (como adrenalina e fenilefrina). Isto porque o vasoconstritor, ao reduzir a taxa de absorção do anestésico local, aumenta o período de contato com o nervo, com conseqüente prolongamento da sua ação anestésica. Além disso, a associação com vasoconstritores reduz a absorção daqueles fármacos, impedindo a elevação de seus níveis sistêmicos, com menor possibilidade de reações tóxicas (Ritchie e Greene, 1991).

Por serem os procedimentos odontológicos relativamente demorados, torna-se rotineira a utilização de especialidades contendo associação de anestésicos locais e agentes vasoconstritores (Souza e Vieira, 1984). Por outro lado, há controvérsias quanto à possibilidade da utilização dessa associação em pacientes hipertensos, principalmente no que se refere à concentração do agente vasoconstritor (Marzola, 1989; Armonia e Tortamano, 1993). Pela utilização dessa associação, foram relatadas alterações do sistema cardiovascular, tal como o aumento da pressão diastólica (Kaufman, 1966; Fazekas e Bodi, 1974), aumento da freqüência cardíaca (Ritchie e Greene, 1991) e arritmias (Barkin e Middleton, 1978). Entretanto, em outros trabalhos, foi demonstrado, através de estudo clínico, que a presença de agentes vasoconstritores não influencia na elevação da pressão arterial (Kaufman, 1966; Tucci *et al.*, 1977) nem na indução de arritmias (Rafael, 1972).

Considerando que, na clínica odontológica, permanece ainda a discussão sobre a indicação ou não de anestésicos locais associados a agentes vasoconstritores em pacientes hipertensos, pretendemos, através deste estudo, verificar se a associação desses fármacos interfere na pressão arterial de ratos hipertensos e normotensos.

Material e métodos

Para a indução da hipertensão experimental, foi escolhido o modelo DOCA-sal, por ser um método relativamente barato, de fácil execução, e o estado hipertensivo ser facilmente definido (Schenk e McNeill, 1992).

Foram utilizados ratos Wistar machos normotensos (100 - 125mmHg), com oito semanas de idade, pesando 180 - 220g, condicionados ao laboratório de Farmacologia do Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM. Esses animais foram submetidos à nefrectomia unilateral, após anestesia com éter. Uma semana após a cirurgia, foi administrado, via subcutânea, acetato de desoxicorticosterona (DOCA), uma vez por semana, durante 5 (cinco) semanas (uma dose de 5,0mg, duas de 3,0mg e duas de 1,5mg). A água foi substituída por solução salina (NaCl a 1% e KCl a 0,2%) após a primeira dose de DOCA. Foram considerados hipertensos, ratos com pressão arterial caudal maior ou igual a 150mmHg. Os animais controles foram submetidos a uma falsa cirurgia e receberam por via subcutânea, semanalmente, 0,2ml de Nujol® (veículo empregado na dissolução de DOCA) e ingeriram água comum. A determinação da P.A. caudal dos ratos hipertensos DOCA-sal e controles foi realizada por método pletismográfico (coluna de mercúrio). Esse método apresenta a vantagem de ser um procedimento não invasivo, permitindo posterior utilização desses animais. Assim, foi utilizado o seguinte protocolo: os animais foram mantidos sob aquecimento durante 10 minutos, a 40°C, e submetidos à ligeira anestesia com éter. A medida da P.A. caudal, neste momento, correspondeu ao T0', ou seja, tempo inicial do experimento. Esse mesmo protocolo foi seguido 5 e 15 minutos após a administração do anestésico local: a) GRUPO I - lidocaína 2% sem vasoconstritor (6,6mg/kg); b) GRUPO II - lidocaína com fenilefrina (6,6mg/kg); c) GRUPO III - lidocaína a 2% com noradrenalina (6,6mg/kg); d) GRUPO IV - prilocaína 3% com felipressina (8,6mg/kg); e) GRUPO V - mepivacaína 2% com adrenalina (6,0mg/kg); f) GRUPO VI - mepivacaína com noradrenalina (6,0mg/kg). Os anestésicos foram injetados na submucosa bucal (anestesia infiltrativa) de animais imobilizados em mesa operatória, semelhante à preconizada por Houston (1964). Vinte minutos após a primeira dose do anestésico e a determinação da P.A., foi repetida a dose pela mesma via e na mesma concentração, sendo determinada a P.A. caudal 5 e 10 minutos, correspondendo, então, aos tempos T25' e T35' após a primeira dose do anestésico. Essa segunda

aplicação, se forem considerados os parâmetros farmacocinéticos de absorção e distribuição desses fármacos, corresponderia a uma concentração de anestésico superior àquela utilizada na terapêutica, sendo, portanto, passível de serem observados os supostos efeitos colaterais da associação dos anestésicos locais com os agentes vasoconstritores (Kroeger, 1983; Armonia, 1991; Armonia e Tortamano, 1993).

Os resultados, expressos como média $\pm$ erro padrão da média, foram analisados pelo teste t de Student, quando comparadas duas médias, ou pela análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações.

Foram utilizadas as seguintes formulações de anestésicos locais: 1) Lidocaína 2% sem vasoconstritor (Xilocaína 2% sem vasoconstritor®); 2) Lidocaína a 2% com fenilefrina 1:2.500 (Biocaína 2% com fenilefrina®); 3) Lidocaína 2% com noradrenalina 1:50.000 (Xilestesin 2% com Noradrenalina®); 4) Prilocaína a 3% com felipressina 1:2.000.000 (Biopressina com fenilefrina®); 5) Mepivacaína a 2% com adrenalina 1:100.000 (Scandicaína 2% com adrenalina®), e 6) Mepivacaína a 2% com noradrenalina 1:100.000 (Scandicaína 2% com noradrenalina®).

Resultados e discussão

O tratamento de animais uninefrectomizados com desoxicorticosterona promove elevação da pressão arterial (Haack *et al.*, 1977; Conway e Hatton, 1978). Em nossos experimentos, uma diferença significativa na pressão arterial de ratos hipertensos e controles foi encontrada na 7ª semana após a indução da hipertensão experimental. O valor médio da pressão arterial dos animais hipertensos DOCA-sal (193,05 $\pm$ 4,25mmHg; n=43) foi

significativamente superior quando comparado àquele obtido em animais normotensos (115,64 $\pm$ 2,47mmHg; n=43).

Diversos trabalhos têm demonstrado a preocupação dos cirurgiões-dentistas quanto à seleção de um anestésico local associado a vasoconstritores em pacientes portadores de doenças cardiovasculares (Barkin e Middleton, 1978; Jastak e Yagiela, 1983; Armonia, 1991; Tortamano, 1993; Faraco, 1994).

Neste trabalho, foram estudadas as variações da P.A. em animais hipertensos DOCA-sal e normotensos em períodos previamente determinados após a administração de anestésicos locais. Os resultados obtidos, utilizando-se seis formulações à base de lidocaína, prilocaína e mepivacaína, estão sumarizados na Tabela 1. Não houve diferença significativa nos valores médios da P.A. caudal, nos períodos de tempo analisados, tanto nos animais hipertensos DOCA-sal quanto nos normotensos, durante o desenvolvimento do experimento, em todos os grupos de anestésicos testados.

Bacsick *et al.* (1995) relataram numerosos casos em que a administração de bupivacaína e de etidocaína promoveu aumento da toxicidade sistêmica, incluindo instabilidade hemodinâmica, colapso cardiovascular e morte. Os efeitos indesejáveis relacionados a esses fármacos são semelhantes para outros anestésicos locais, apesar de apresentarem maior intensidade de efeitos colaterais por serem anestésicos de ação prolongada. Por outro lado, os efeitos tóxicos produzidos pelos vasoconstritores ocorrem antes do início da toxicidade da base anestésica local e, portanto, são um fator de risco e limitante da quantidade total de anestésico local a ser administrada (Rocha, 1990; Armonia, 1991).

Tabela 1. Valores médios da pressão arterial caudal (mmHg) obtidas de ratos hipertensos DOCA-sal e normotensos antes e após a injeção na mucosa bucal de formulações de anestésicos locais

Anestésico	Grupo	T 0'	T 5'	T 15'	T 25'	T 35'
Lidocaína 2% S/ Vasoconstritor	DOCA-sal (n=8)	186,50* $\pm$ 7,81	169,25* $\pm$ 8,35	176,12* $\pm$ 10,22	174,62* $\pm$ 7,12	177,87* $\pm$ 5,04
	Controle (n=7)	112,00 $\pm$ 12,21	111,43 $\pm$ 12,65	117,57 $\pm$ 7,84	119,43 $\pm$ 6,38	119,67 $\pm$ 6,19
Lidocaína 2% C/ Fenilefrina	DOCA-sal (n=7)	171,43* $\pm$ 6,32	169,14* $\pm$ 9,70	165,00* $\pm$ 6,37	171,57* $\pm$ 6,20	170,86* $\pm$ 4,97
	Controle (n=7)	106,86 $\pm$ 2,86	111,28 $\pm$ 2,47	106,14 $\pm$ 2,37	104,43 $\pm$ 1,80	111,86 $\pm$ 3,67
Lidocaína 2% C/Noradrenalina	DOCA-sal (n=7)	202,28* $\pm$ 4,92	209,14* $\pm$ 3,86	210,71 $\pm$ 3,86	204,00* $\pm$ 6,17	207,86* $\pm$ 8,39
	Controle (n=7)	110,43 $\pm$ 3,55	109,86 $\pm$ 4,41	113,57 $\pm$ 3,74	116,71 $\pm$ 3,78	114,00 $\pm$ 1,31
Prilocaína C/ Felipressina	DOCA-sal (n=7)	191,76* $\pm$ 9,37	186,71* $\pm$ 10,86	178,43* $\pm$ 12,95	169,00* $\pm$ 8,17	186,00* $\pm$ 8,62
	Controle (n=7)	105,28 $\pm$ 4,07	95,86 $\pm$ 3,18	98,14 $\pm$ 3,50	101,00 $\pm$ 1,48	104,86 $\pm$ 4,49
Scandicaína 2% C/ Adrenalina	DOCA-sal (n=7)	164,28* $\pm$ 12,39	150,64* $\pm$ 11,26	147,57* $\pm$ 9,28	146,57* $\pm$ 22,71	151,36* $\pm$ 27,19
	Controle (n=8)	109,00 $\pm$ 19,17	110,87 $\pm$ 7,76	110,69 $\pm$ 4,17	104,44 $\pm$ 2,57	112,87 $\pm$ 5,18
Scandicaína 2% C/ Noradrenalina	DOCA-sal (n=7)	159,71* $\pm$ 10,79	173,14* $\pm$ 7,55	165,14* $\pm$ 11,34	160,07* $\pm$ 7,63	164,07* $\pm$ 10,96
	Controle (n=7)	114,71 $\pm$ 3,07	105,28 $\pm$ 2,90	108,57 $\pm$ 4,25	106,86 $\pm$ 2,98	117,28 $\pm$ 7,30

T 0' = Tempo zero - antes da administração do anestésico; T 5' = Tempo 5 minutos - após administração do anestésico; T 15' = Tempo 15 minutos - após administração do anestésico; T 25' = Tempo 25 minutos - após administração da primeira dose de anestésico e 5 minutos após a segunda dose; T 35' = Tempo 35 minutos - após administração da primeira dose de anestésico e 15 minutos após a segunda dose; n = n.º de experimentos; * p < 0,05 em relação aos respectivos controles

Freqüentemente utilizadas em associação com anestésicos locais, a adrenalina e a noradrenalina elevam a frequência cardíaca, a força de contração do coração e a pressão arterial, podendo, através de reflexo vagal, induzir a uma bradicardia reflexa (Kroeger, 1983; Weiner, 1987).

A utilização de aminas simpatomiméticas, como a fenilefrina e a noradrenalina, associadas a anestésicos locais, está contra-indicada para pacientes hipertensos e submetidos ao tratamento anti-hipertensivo (Kroeger, 1983; Armonia, 1991; Armonia e Tortamano, 1993). Davenport *et al.* (1990) observaram em pacientes com doença cardiovascular estável que, em cirurgias periodontais, utilizando como anestésico a lidocaína 2% sem vasoconstritor ou com adrenalina, ocorria um aumento agudo dos níveis de adrenalina plasmática após anestesia local. Este aumento de adrenalina plasmática não promoveu uma alteração cardiovascular significativa nesses paciente. Esse fato sugere que os efeitos cardíacos dos anestésicos locais contendo adrenalina são pequenos e que eles podem ser utilizados com segurança em pacientes com doença cardiovascular estável. Em nossos experimentos, não observamos a alteração da pressão arterial em animais hipertensos e normotensos após a administração de anestésicos associados a aminas simpatomiméticas, mesmo após uma segunda dose para todos os grupos experimentais analisados.

Tsirlis e Lakovidis (1989), ao compararem a administração de diferentes anestésicos por via submucosa e intravascular, verificaram que a injeção intravascular de anestésicos locais com adrenalina e noradrenalina têm conseqüências negativas imediatas no sistema circulatório. A injeção submucosa de soluções de lidocaína com adrenalina ou noradrenalina 1:80.000 não produz toxicidade cardiovascular, e a solução de lidocaína 3% com noradrenalina 1:25.000 foi capaz de promover aumento significativo na pressão arterial. Portanto, estes autores sugeriram que soluções anestésicas com concentração de noradrenalina 1:25.000 não deveriam ser utilizadas para pacientes com problemas cardiovasculares. Além disso, Meyer (1986) demonstrou que a administração de doses elevadas de noradrenalina (1:20.000 – 1:30.000), associada à lidocaína 2%, promoveu aumento da pressão sanguínea e redução da frequência cardíaca em pacientes hipertensos submetidos a pequenas intervenções cirúrgicas (extração de dentes), quando comparada ao anestésico sem vasoconstritor. Foi observado também que doses elevadas de adrenalina não promoveram essas alterações cardiovasculares. Esses dados sugerem cuidado na administração de

agentes anestésicos locais associados à noradrenalina em pacientes hipertensos. Diferentemente ao observado por esses autores, nossos resultados experimentais indicaram que a administração de doses de anestésicos locais superiores àquelas preconizadas na terapêutica não induziu alteração na pressão arterial de ratos DOCA-sal e normotensos, mesmo com a utilização da noradrenalina como agente vasoconstritor.

Salonen *et al.* (1988), ao avaliarem o papel da adrenalina 1:80.000 associada à lidocaína usada em anestesia local dental sobre a hemodinâmica e a concentração de catecolaminas e metabólitos no plasma, demonstraram que a adrenalina presente no anestésico local era a maior fonte de ativação adrenérgica durante uma pequena cirurgia oral. Neste sentido, a presença da adrenalina em anestésicos locais poderia promover uma exacerbação aguda de doenças cardiovasculares durante uma anestesia dentária. Entretanto, Knoll-Köhler *et al.* (1989), ao estudarem o risco cardiovascular de uma associação de lidocaína 2% com adrenalina, através dos níveis de adrenalina plasmática, pressão arterial média braquial e frequência cardíaca após anestesia infiltrativa na área bucal, observaram aumento significativo na frequência cardíaca, elevação dos níveis de adrenalina plasmática e pequena, mas significativa, redução da pressão arterial média. Isto também foi observado por Sakurai (1990), ao estudar os efeitos hemodinâmicos 30 minutos após a injeção de lidocaína 2% com adrenalina na submucosa oral em pacientes normotensos. Os resultados sugeriram que a injeção na submucosa oral do anestésico associado com a adrenalina acelerava a performance cardíaca com pouca alteração na pressão sanguínea e frequência cardíaca.

Vanderheyden *et al.* (1989) e Knoll-Köhler e Wegner (1995), em estudos clínicos realizados em pacientes portadores de cardiopatias, demonstraram não haver alteração da resposta cardiovascular à administração de lidocaína a 2% associada à adrenalina em doses de 1:100.000 do agente vasoconstritor, sugerindo que a adrenalina, nessa concentração, poderia ser administrada seguramente para esses pacientes. Entretanto, a possibilidade de uma interação entre substâncias vasoativas e lidocaína/adrenalina não deveria ser descartada em cardiopatias controladas mediante terapia medicamentosa.

Alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica são observadas em pacientes pelo estresse antes e durante o procedimento cirúrgico. A resposta cardiovascular

pode depender do anestésico local utilizado e da escolha do agente vasoconstritor. As alterações individuais na frequência cardíaca e pressão sanguínea são afetadas pela dor e também por fatores individuais, como idade, sexo, hipertensão, experiência prévia em tratamento dentário e resposta psicológica. Apesar da maioria das alterações cardiovasculares induzidas pelo tratamento dental serem limitadas à variação fisiológica normal, verificou-se a importância do estresse na eliminação da dor e redução do estado de ansiedade do paciente (Brand e Abraham-Inpijn, 1996). Segundo Tsuchirashi *et al.* (1986), o aumento da pressão sanguínea durante cirurgia dental não pode ser prognosticado com base na pressão sanguínea basal ou em resposta ao estresse mental, mas relacionado à extração dentária e ao volume de anestésico local necessário para controlar a dor.

Meyer (1987), ao investigar a influência da associação de adrenalina ou noradrenalina com lidocaína 2% sobre a frequência cardíaca e pressão sanguínea, durante extração dental, demonstrou que a lidocaína, com ou sem vasoconstritor, altera a frequência cardíaca e a pressão sanguínea diferentemente, sendo essas alterações hemodinâmicas sobrepostas pelas alterações causadas pelo estresse emocional similares em todos os testes. O chamado “colapso induzido pela adrenalina” frequentemente parece ter sua causa na deficiência relativa de adrenalina após o estresse. Ele possivelmente influencia significativamente o sistema cardiovascular aliado à anestesia local e à escolha do vasoconstritor. Neste sentido, Hasse *et al.* (1986) observaram alteração do eletrocardiograma durante a extração dentária em pacientes com doenças cardíacas, indicando que a administração do anestésico local foi tão estressante quanto à própria extração do dente para pacientes cardíacos. Em estudo clínico, Montebugnoli *et al.* (1990) demonstraram não haver correlação significativa entre a pressão sanguínea e a frequência cardíaca em pacientes submetidos ao estresse quando da administração do anestésico, com ou sem adrenalina. Por outro lado, houve correlação significativa entre a resposta pressórica durante o estresse genérico e o procedimento extrativo. Esses achados sugerem que a resposta cardiovascular durante o estresse dentário não está relacionada com o uso da adrenalina, mas preferentemente a reação individual. Portanto, a consulta médica prévia ao tratamento dentário e a utilização de técnicas para redução do estresse podem ser indicadas para pacientes com ou suspeitos de terem cardiopatias.

A felipressina, por induzir contração do músculo liso vascular, produz redução do fluxo sanguíneo local. Em pequenas doses, promove a vasoconstricção venosa com insignificante resposta no sistema cardiovascular (Yagiela, 1983). Em nossos experimentos, a administração de prilocaína 3% associada à felipressina não induziu alteração na pressão arterial de animais hipertensos e controles. Esse fato também foi demonstrado em pacientes hipertensos por Hirota *et al.* (1986), em que essa associação promoveu menor aumento da função cardíaca do que a lidocaína. De fato, a utilização de felipressina como agente vasoconstritor tem sido recomendada frequentemente para procedimentos em pacientes hipertensos (Jastak e Yagiela, 1983; Armonia, 1991).

Para outras formulações de anestésicos locais associados a diferentes vasoconstritores também foi observada alteração da pressão arterial, como mepivacaína HCl 2% com lenordefrina (Simone *et al.*, 1997). Neste trabalho, verificamos que a associação da mepivacaína 2% com noradrenalina não promoveu alteração da pressão arterial em ratos hipertensos DOCA-sal e normotensos.

Nossos resultados permitiram concluir que a administração dos anestésicos lidocaína 2%, prilocaína 3% e mepivacaína 2%, associados a agentes vasoconstritores, mesmo em doses superiores às recomendadas pela terapêutica, não promoveram alteração da pressão arterial em animais hipertensos DOCA-sal e normotensos.

Referências bibliográficas

- Armonia, P.L. Efeitos cardiocirculatórios pelo cloridrato de lidocaína 20 mg/ml associado ao cloridrato de fenilefrina 400 g/ml (Novocol 100®), em decorrência de sua administração intravascular (estudo experimental em cães). São Paulo, 1991. (Tese de Livre Docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- Armonia, P.L.; Tortamano, N. *Como prescrever em Odontologia*. São Paulo: Livraria e Editora Santos, 1993.
- Bacsik, C.J.; Swift, J.Q.; Hargreaves, K.M. Toxic systemic reactions of bupivacaine and etidocaine. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 79(1):18-23, 1995.
- Barkin, M.E.; Middleton, R.A. ECG monitoring of oral surgery patients receiving a local anesthetic. *J. Oral Surg.*, 36(10):779-80, 1978.
- Brand, H.S.; Abraham-Inpijn, L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur. J. Oral Sci.*, 104(3):245-252, 1996.
- Conway, J.; Hatton, R. Development of desoxycorticosterone acetate hypertension in the dog. *Circ. Res.*, 43(suppl. I):I82-86, 1978.
- Davenport, R.E.; Porcelli, R.J.; Lacono, V.J.; Bonura, C.F.; Mallis, G.I.; Baer, P.N. Effects of anesthetics

- containing epinephrine on catecholamine levels during periodontal surgery. *J. Periodontol.*, 61(9):553-558, 1990.
- Faraco, F.N. Avaliação das pressões arteriais sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca após administração endovenosa do Cloridrato de Lidocaína a 2% (20 mg/ml) associado ao Cloridrato de Noradrenalina (20 g/ml) em ratos acordados. São Paulo, 1994. (Master's Thesis in Odontology) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- Fazekas, A.; Bodi, K. Systemic effects of adrenalin given in dental local anesthesia. *Forgov sz.*, 67:211-215, 1974.
- Haack, D.R.; Mohring, J.; Mohring, B.; Petri, M.; Hackenthal, E. Comparative study on development of corticosterone and DOCA-hypertension in rats. *Am. J. Physiol.*, 233:F403-11, 1977.
- Hasse, A.L.; Heng, M.K.; Garret, N.R. Blood pressure and electrocardiographic response to dental treatment with use of local anesthesia. *J. Am. Dent. Assoc.*, 113(4):639-642, 1986.
- Hirota, Y.; Sugiyama, K.; Joh, S.; Kiomitsu, Y. An echocardiographic study of patients with cardiovascular disease during dental treatment using local anesthesia. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 44(2):116-121, 1986.
- Houston; W.J.B. A new design of rat mouth prop. *J. Dent. Res.*, 43(3):458, 1964.
- Jastak, T.T.; Yagiela, J.A. Vasoconstrictor and local anesthesia: a review and rationale use. *J. Amer. Dent. Ass.*, 107(4):623-630, 1983.
- Kaufman, L. Cardiac Arrhythmias in dentistry. *Dental Abstracts*, 11(2):80-81, 1966.
- Knoll-Köhler, E.; Frie, A.; Becker, J.; Ohlendorff, D. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. *J. Dent. Res.*, 68(6):1098-1101, 1989.
- Knoll-Köhler, E.; Wegner, G. Is adrenaline in a 2% lidocaine solution after enoral injection hemodynamically effective? *Schweiz Monatsschr Zahnmed.*, 105(3):318-323, 1995.
- Kroeger, C.D. Fármacos adrenérgicos. In: Neidle, E.A.; Kroeger, D.C.; Yagiela, J.A. (Ed.). *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.p.106-119.
- Marzola, C. *Anestesiologia*. São Paulo: Pancast, 1989.
- Meyer, F.U. Hemodynamic changes of local dental anesthesia in normotensive and hypertensive subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24(9):477-481, 1986.
- Meyer, F.U. Haemodynamic changes under emotional stress following a minor surgical procedure under anaesthesia. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 16(6):688-694, 1987.
- Montebugnoli, L.; Pellicioni, G.A.; Borghi, C. Effects of vasoconstrictors during local anesthesia. *Dent. Cadmos.*, 58(9):62-71, 1990.
- Narahashi, T.; Frazier, D.T. Site of local anesthetics. *Neurosci Res.*, 4:65-99, 1971.
- Oliveira, M.A.M. Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína com noradrenalina e da prilocaína com felipressina sobre o sistema cardiovascular, em cães, em decorrência da dose, via e tempo de administração. *Rev. Fac. Odont.*, 24(2):75-92, 1986.
- Rafael, S.S. Electrocardiographic changes during outpatient oral surgery. *J. Oral Surg.*, 30(12):898-899, 1972.
- Ritchie, J.M.; Greene, N.M. Anestésicos locais. In: *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 205-218.
- Ritchie, J.M.; Greengard, P. On the mode of action of local anesthetics. *Annu. Rev. Pharmacol.*, 6:405-430, 1966.
- Rocha, R.G. Efeito cardiocirculatório provocado pelo cloridrato de lidocaína a 2% associado ao cloridrato de fenilefrina 1:2.500, em cães, decorrentes da administração infiltrativa intra-bucal. Contribuição ao estudo. São Paulo, 1990. (Tese de Livre Docência) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- Sakurai, M. Effects of epinephrine in local anesthetics on plasma catecholamine concentration and circulation. *Dent. Jpn. Tokyo*, 27(1):135-139, 1990.
- Salonen, M.; Forssell, H.; Scheinin, M. Local dental anaesthesia with lidocaine and adrenaline. Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 17(6):392-394, 1988.
- Schenk, J.; Mcneill, J.H. The pathogenesis of DOCA-salt hypertension. *J. Pharmac. Methods*, 3:161-170, 1992.
- Simone, J.L.; Tortamano, N.; Armonia, P.L.; Rocha, R.G. Cardiovascular alterations caused by the administration of 2% mepivacaine HCl with 1:20.000 levonordefrin (Carbocain) in dogs. *Braz. Dent. J.*, 8(2):85-90, 1997.
- Souza, J.A.; Vieira, H.S. Anestesia condutiva de longa duração em cirurgia Buco-maxilo. *Rev. Bras. Odonto.*, 5:5-9, 1984.
- Tortamano, I.P. Efeitos cardiocirculatórios provocados pelo cloridrato de lidocaína a 2% (20 mg/ml) associado ao cloridrato de fenilefrina 1:2.500 (400 mg/ml) – Novocol 100®, em decorrência de sua administração intravascular. (Estudo experimental em ratos). São Paulo, 1993. (Master's Thesis in Odontology) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São paulo.
- Tsirlis, A.; Lakovidis, D. Arterial pressure variation following the intravenous and submucous injection of local anaesthetic solutions with vasoconstrictor. *Odontostomatol. Proodos.*, 43(4):347-356, 1989.
- Tsuchihashi, T.; Takata, Y.; Kurokawa, H.; Miura, K.; Maruoka, Y.; Kajiyama, M.; Fujishima, M. Blood pressure response during dental surgery. *Hypertensions. Res.*, 19(3):189-194, 1986.
- Tucci, C.J.; Gabrielli, F.; Mendes, A.R.J. Estudo clínico da influência da noradrenalina sobre a pressão arterial em pacientes hipertensos sob medicação sedativa. *ARS Curandi*, 4(2):23, 1977.
- Vanderheyden, P.J.; Williams, R.A.; Sims, T.N. Assessment of ST segment depression in patients with

- cardiac disease after local anesthesia. *J. Am. Dent. Assoc.*, 119(3):407-412, 1989.
- Yagiela, J.A. Anestésicos locais. In: Neidle, E.A.; Kroeger, D.C. *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p.226-243.
- Weiner, N. Noradrenalina, adrenalina e aminas simpatomiméticas. In: Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W.; Murad, M. (Ed.) *Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. p. 96-118.
- Received on January 26, 1999.*
- Accepted on April 28, 1999.*