

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

GABRIELA DE MORAES OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA INFILTRAÇÃO DE
ADRENALINA E FELIPRESSINA EM INCISIVOS
SUPERIORES DE RATOS SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL**

BAURU
2015

GABRIELA DE MORAES OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA INFILTRAÇÃO DE
ADRENALINA E FELIPRESSINA EM INCISIVOS
SUPERIORES DE RATOS SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro de Ciências da
Saúde da Universidade do Sagrado
Coração, sob como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina, orientação da Prof^ª. Ma.
Márcia Clélia Leite Marcellino

BAURU
2015

Oliveira, Gabriela de Moraes

O482a

Avaliação dos efeitos da infiltração de adrenalina e felipressina em incisivos superiores de ratos sobre a pressão arterial / Gabriela de Moraes Oliveira. -- 2015. 43f. : il.

Orientadora: Profa. Ma. Márcia Clélia Leite Marcellino.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Adrenalina. 2. Felipressina. 3. Pressão Arterial. I. Marcellino, Márcia Clélia Leite. II. Título.

GABRIELA DE MORAES OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA INFILTRAÇÃO DE ADRENALINA
E FELIPRESSINA EM INCISIVOS SUPERIORES DE RATOS
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, sob como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, orientação da Prof.^a. Ma. Márcia Clélia Leite Marcellino.

Banca Examinadora:

Prof.^o Dr. Flavio Augusto Cardoso de Faria
Universidade de São Paulo

Prof.^a. Ma. Márcia Clélia Leite Marcellino
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 02 de dezembro de 2015.

“Dedico esse
trabalho á minha mãe e
avó, meus exemplos de
superação e força”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente á Deus, por ter me guiado nessa jornada e traçado meu caminho na escolha pelo curso de Biomedicina.

Á minha família, em especial á minha mãe e avó Inez, por tudo que fizeram por mim, todo incentivo e apoio, estando sempre ao meu lado nos momentos bons e ruins, minha eterna gratidão e admiração. Juntas serviram de exemplo para me tornar uma pessoa e um profissional melhor. Muito obrigada, amo vocês!

Ao Prof. Dr. Flavio Augusto Cardoso de Faria pela oportunidade e confiança para realizar o projeto de iniciação científica sob sua orientação e á equipe do laboratório de fisiologia e farmacologia da Universidade de São Paulo/ FOB-Bauru.

Á Ma. Camila de Assis Fleury, por todo aprendizado, paciência, apoio, conselhos e amizade. Seu apoio e ajuda foram fundamentais para a realização desse projeto, obrigada por me incentivar e não me deixar abater pelas dificuldades. Meu sincero agradecimento e admiração. Muito obrigada!

Ao aluno de iniciação científica André Luis Pinhata pela parceria, amizade e ajuda no desenvolvimento desse projeto, sou muito grata.

Á minha orientadora da Universidade do Sagrado Coração Prof^a. Ma. Márcia Clélia Leite Marcellino, por todo ensinamento e dedicação, sempre com um sorriso e seu jeito carinhoso, me orientando e dedicando parte de seu tempo a mim. Muito Obrigada!

Agradeço também aos meus amigos e á todos que de alguma maneira contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Muito Obrigada!

“A grandeza de uma
pessoa está em saber
reconhecer sua própria
pequenez.”

Blaise Pascal

RESUMO

O uso de vasoconstritores associados a soluções anestésicas locais gera controvérsias por sua possível absorção e efeitos sobre o sistema cardiovascular. Este estudo tem por objetivo avaliar as alterações na pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) de ratos, após a infiltração em sulco vestibular e injeção endovenosa (EV) de adrenalina e felipressina, em doses equivalentes à quantidade presente em 2, 8 e 32 tubetes de solução anestésica local. Estudando a via infiltrativa foi evidenciado que a adrenalina não promove elevação da PA, mesmo com doses elevadas; no entanto, doses moderadas (8 tubetes) já promovem elevação significativa da FC. A adrenalina mostra ainda ligeiro efeito hipotensor tardio, especialmente com doses baixas e moderadas. A felipressina, em doses moderadas e altas provoca discreta elevação, porém significativa ($*p < 0,05$) da PA, mas não promove nenhuma elevação da FC, mesmo em doses elevadas. Administrando os vasoconstritores por via EV, suas ações hipertensoras ficam bastante potencializadas, especialmente aquela produzida pela adrenalina, significativamente maior ($*p < 0,05$) do que a produzida pela felipressina. A elevação da FC foi marcante com a adrenalina, mesmo com doses baixas (2 tubetes) ocorrendo discreta bradicardia quando do uso EV da felipressina. Nossos resultados mostram que a felipressina, embora provoque aumento da PA por infiltração em doses moderadas e altas, não altera a FC e pode ser indicada para pacientes que se queixam desta alteração quando submetidos à anestesia local odontológica. Da mesma forma, postula-se que poderia ser indicada em pacientes cardiopatas portadores de arritmias, pois não interfere com este parâmetro cardiovascular. Em casos de injeções acidentais intravasculares, a felipressina também provocaria menor elevação da PA do que a adrenalina, sem promover taquicardia ou alterações de FC importantes. Desta maneira pode ser recomendado como vasoconstritor seguro nas anestésias odontológicas, inclusive para pacientes portadores de certas cardiopatias.

Palavras-chave: Adrenalina, Felipressina, Pressão Arterial.

ABSTRACT

The use of vasoconstrictors associated with local anesthetic solutions generates controversies caused by its possible absorption and effects on the cardiovascular system. The goal of this study is to evaluate changes in blood pressure (BP) and heart rate (HR) in rats after infiltration of adrenaline and felypressin, in buccal groove and intravenous injection (IV), in doses equivalent to the amount present in 2, 8 and 32 tubes of local anesthetic solution. Studying the infiltrative pathway was evidenced that the adrenaline does not promote elevation in BP, even at high doses. However, moderate doses (8 tubes) already promote significant gain in HR. The hormone adrenaline also shows quick hypotensive late effect, especially with low and moderate doses. Felypressin in moderate and high doses causes small, but significant elevation (* $p < 0.05$) in PA, but does not promote any increase in HR, even at high doses. Administering vasoconstrictors intravenously, their hypertensive actions are very potentiated, especially that produced by adrenaline, significantly greater (* $p < 0.05$) than that produced by felypressin. The increase in HR was outstanding with adrenaline, even at low doses (2 tubes) occurring small bradycardia when the EV of felypressin use happens. Our results show that felypressin, while causing increased blood pressure by infiltration in moderate and high doses, does not alter the HR and can be indicated for patients who have complained of this alteration when submitted to local dental anesthesia. Likewise, it is postulated that could be indicated in cardiac patients with arrhythmias since this hormone does not interfere with this cardiovascular parameter. In cases of accidental intravascular injections, felypressin also causes lower BP's elevation than adrenaline, without promoting tachycardia or HR important changes. Therefore, this substance can be recommended as a safe vasoconstrictor in dental anesthesia, even for patients with certain cardiac diseases.

Keywords: Adrenalin. Felypressin. Blood Pressure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Exemplo de registro de pressão arterial direta (pulsátil), obtida por meio do software Chart 5 Pro® em rato. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções por infiltração vestibular ou via endovenosa de diferentes doses de adrenalina. 22

Figura 2 - Variação da pressão arterial provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração de solução salina fisiológica e adrenalina no fundo do sulco vestibular de ratos, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre as diferentes vias de administração para uma mesma dose..... 23

Figura 3 - Variação da pressão arterial provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre as diferentes vias de administração..... 24

Figura 4 - Variação da pressão arterial provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina(octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre os diferentes vasoconstritores para o mesmo número de tubetes..... 25

Figura 5 - Variação da pressão arterial provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em relação ao grupo salina; † $p < 0,5$ entre os diferentes vasoconstritores para o mesmo número de tubetes. 26

Figura 6 - Resposta hipotensora provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e adrenalina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.*p<0,05 em comparação ao grupo salina..... 27

Figura 7 - Resposta hipotensora provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais..... 28

Figura 8 - Resposta hipotensora provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapre octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. 29

Figura 9 - Resposta hipotensora provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.00, ajustadas para o peso médio dos animais.*p<0,05 quando comparados ao grupo salina; †p<0,05 entre os diferentes vasoconstritores..... 30

Figura 10 - Variação da frequência cardíaca provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e adrenalina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.*p<0,05 em relação à frequência basal e grupo salina; †p<0,05 comparando-se as diferentes vias de administração, para as mesmas doses. 31

Figura 11 - Variação da frequência cardíaca provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução

salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ comparados com a frequência basal e o grupo salina..... 32

Figura 12 - Variação da frequência cardíaca provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em comparação à frequência cardíaca basal e ao grupo salina; † $p < 0,05$ quando comparados os dois vasoconstritores na mesma dose equivalente. 33

Figura 13 - Variação da frequência cardíaca provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ comparado ao valor da frequência cardíaca basal e ao grupo salina; † $p < 0,05$ comparando-se os vasoconstritores em cada dose equivalente. 34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg - Microgramas

bpm - batimentos por minuto

Ca^+ - Cálcio

EV - Endovenosa

EV- endovenosa

FC - Frequência Cardíaca

FC- Frequência cardíaca

Ltda. - Limitada

Mg - Miligramas

mmHg - milímetro de mercúrio

mUI- mili unidades internacionais

Na^+ - Sódio

PAM - Pressão Arterial Média

pH - Concentração de Hidrogênio

pKa - Constante de dissociação

β - beta

LISTA DE SÍMBOLOS

* - nível de significância a 5%

† - nível de significância a 5% comparando-se a grupo específico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 METODOLOGIA	19
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXO A – FICHA DE APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM NO ENSINO EM PESQUISA COM ANIMAIS (FOB – USP).	43

1 INTRODUÇÃO

A cocaína foi isolada em 1860 e foi proposta como anestésico local para procedimentos cirúrgicos. Há milhares de anos antes, as folhas de coca eram mastigadas por produzirem efeitos psicotrópicos e os índios sul-americanos tinham conhecimento sobre esse efeito que produziam perda de sensibilidade na boca e na língua. (RANG et al, 2007).

A anestesia local é amplamente utilizada em Odontologia devido à possibilidade de se realizar procedimentos fora de ambiente hospitalar. Os anestésicos locais são substâncias capazes de impedir de forma reversível a condução de impulsos nas fibras nervosas, através do bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (CATTERALL et al., 2006). O próprio mecanismo de ação deste grupo de moléculas define seus efeitos colaterais: bradicardia, arritmias cardíacas e convulsões. (COVINO, 1978).

Os anestésicos locais são formados por moléculas que consistem em uma parte aromática unida por uma ligação éster ou amida a uma cadeia lateral básica. A ligação éster ou amida é essencial em razão de sua susceptibilidade à hidrólise metabólica. As substâncias que contêm ésteres são inativadas no plasma e nos tecidos, principalmente no fígado, por esterases inespecíficas. As amidas são mais estáveis e por isso, em geral, tem meias-vidas plasmáticas mais longas (RANG et al, 2007).

Quimicamente, os anestésicos são classificados como base fraca, com exceção da benzocaína que é um anestésico local e não tem grupo básico. Esses anestésicos contêm valor de pK_a entre 8 e 9 e são principalmente mas não completamente ionizados em pH fisiológico. Essa característica é importante por permitir a capacidade de penetração a bainha nervosa e a membrana do axônio. Os derivados quaternários, que são ionizados completamente, independente do pH e não possuem efeito como o anestésico local.(RANG et al, 2007)

O anestésico local administrado por infiltração ou por bloqueio do nervo periférico é injetado nos tecidos vizinhos e por difusão chega às terminações nervosas. Os anestésicos do grupo ésteres sofrem hidrólise no tecido conjuntivo, enquanto os anestésicos do grupo amina tem degradação metabólica feita principalmente pelo fígado. Ao atingir a circulação sanguínea, o anestésico local poderá apresentar seus efeitos adversos, assim como poderá ser excretado. (SILVA, 2006)

Os anestésicos locais têm efeitos adversos, os principais são os que envolvem o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, e constituem como a maior fonte de risco quando estes anestésicos são usados clinicamente. (SALONEN, FORSELL e SHEININ, 1998).

A maioria dos anestésicos locais produz uma mistura depressora e estimulante sobre o sistema nervoso central. Os efeitos depressores são maiores em concentração plasmática baixa, obtendo uma estimulação em concentrações maiores, resultando em inquietação, tremor e algumas vezes convulsões, acompanhadas por efeitos subjetivos que vão da confusão mental á agitação extrema. O aumento da dose pode provocar ainda mais uma profunda depressão do sistema nervoso central. A principal ameaça a vida deve-se pela depressão respiratória nessa fase.

Os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais surgem principalmente devido á depressão do miocárdio, ao bloqueio de condução e a vasodilatação. A redução de contratilidade do miocárdio provavelmente resulta, indiretamente, na inibição da corrente de Na^+ no musculo cardíaco. Essa redução consequentemente reduz as reservas de Ca^{2+} intracelulares, com isso reduz a força de contração. A interferência atrioventricular pode provocar o bloqueio cardíaco completo ou parcial, assim como outros tipos de arritmias.

A vasodilatação, que afeta principalmente arteríolas, em parte deve-se ao efeito direto sobre o musculo liso vascular, e em parte, á inibição da parte simpática do sistema nervoso. A combinação da vasodilatação e a depressão

do miocárdio levam a queda da pressão arterial, podendo ser súbita e colocar em risco a vida. (RANG et al, 2007).

Alguns resultados mostram que a infiltração de anestesia local contendo adrenalina, após sua absorção, pode aumentar a frequência cardíaca de indivíduos saudáveis (SALONEN, FORSELL e SCHEININ, 1988). Dentre os efeitos colaterais descritos da adrenalina presente em soluções anestésicas locais temos: diminuição da concentração sanguínea de potássio e aumento da glicemia, bem como aumento da pressão arterial em crianças. (MEECHAN, 1991; MEECHAN e WELBURY, 1992; MEECHAN, COLE e WELBURY, 2001).

Os vasoconstritores são usados em conjunto com anestésicos locais por terem função de retardar a absorção desses agentes, reduzirem os efeitos adversos, reações adversas e prolongar a ação do anestésico aumentando sua captação pelo nervo. Os vasoconstritores mais utilizados são drogas simpatomiméticas: adrenalina, noradrenalina, fenilefrina e levonoderfrin. Outro grupo de vasoconstritores menos estudados é derivado sintético da vasopressina: felipressina (RANG et al, 2004).

A felipressina, derivado sintético da vasopressina, pode ser utilizada para substituir a adrenalina nas soluções anestésicas locais por apresentar menor número de efeitos sobre o sistema cardiovascular. (OLIVEIRA, GAZOLA e SINGI, 2002).

A vasopressina é um hormônio com efeito vasoconstritor e antidiurético. Possui também função hemostática, efeitos de termorregulação e é um secretagogo do hormônio adrenocorticotrófico. A vasopressina é um neuropeptídeo liberado nas terminações nervosas dos neurônios magnocelulares do hipotálamo; causa vasoconstrição pela interação com os receptores V_1 que estão presentes na musculatura lisa vascular, e tem efeito antidiurético pela ativação dos receptores V_2 presentes nos ductos coletores renais. Em baixas concentrações plasmáticas causa vasodilatação coronariana, cerebral e na circulação pulmonar. (GARRIDO, 2011).

O fármaco felipressina atua sobre uma classe de receptores chamada V_{1a} . Em condições fisiológicas, a ativação deste receptor vascular promove vasoconstrição. (CECANHO, DE LUCA e RANALI, 2006). Um estudo recente demonstrou que a felipressina pode aumentar a pressão arterial diastólica em pacientes hipertensos sob tratamento anti-hipertensivo. (BRONZO *et al.*, 2012).

A hipertensão atinge grande parte da população brasileira, com isso o cirurgião dentista realiza a maioria de seus procedimentos em pacientes hipertensos. (BRONZO, 2005). Esse profissional deve se atentar em identificar essa doença, uma vez que mantém contato periódico mais frequente que os médicos. (CANEPPELE *et al.*, 2011). O emocional deve ser considerado sendo que o atendimento odontológico pode gerar medo e ansiedade no paciente durante os procedimentos, elevando a pressão arterial. Uma medida preventiva é o cirurgião dentista procurar um médico especialista a fim de obter conhecimento da segurança de se usar ou não vasoconstritor nesses pacientes (BRONZO, 2005).

Devido aos efeitos cardiovasculares dos vasoconstritores, sua utilização em pacientes hipertensos e indivíduos com distúrbios cardíacos podem ser questionados, porém, como previamente relacionados, os efeitos adversos dos anestésicos locais isolados, também devem ser considerados por serem potencialmente fatais. (COVINO, 1978).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Medir e comparar os valores de pressão arterial média e frequência cardíaca de ratos, após a infiltração e injeção endovenosa de solução fisiológica, adrenalina (160, 640 e 2560 ng) e felipressina (0,5; 2 e 8 mUI), correspondendo proporcionalmente à quantidade de vasoconstritor presente em 2, 8 e 32 tubetes de solução anestésica local para uso odontológico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medidas de pressão arterial direta após infiltração de solução fisiológica, felipressina e adrenalina.
- Comparação com medidas anteriores de injeções intravasculares.
- Inferência sobre absorção destes vasoconstritores em técnica semelhante ao bloqueio para procedimentos odontológicos.

3 METODOLOGIA

Em todos os grupos experimentais foram utilizados ratos da cepa Wistar, com peso corporal entre 250 e 300g, 75 dias após o nascimento, provenientes do Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB-USP). Os animais foram mantidos com acesso livre a ração e água e ciclo de 12 horas com luz e 12 horas em ambiente escuro.

Dentro de cada lote os animais foram randomicamente divididos em 3 grupos: controle (injeção de solução fisiológica), adrenalina e felipressina; cada grupo contendo 7 animais.

Para a medida direta da pressão arterial, os animais de todos os grupos tiveram um cateter de polietileno PE-50 implantado em sua artéria carótida esquerda (DE=0,97mm e DI=0,58mm; Clay Adams), preenchido com solução fisiológica e heparina, ocluído na sua extremidade distal. Os animais receberam também uma cânula de polietileno (PE-50) em sua veia jugular direita. Esta cânula venosa foi utilizada para injeção endovenosa, enquanto que a cânula arterial foi utilizada para o registro direto da pressão arterial do animal. Os animais foram mantidos durante a cirurgia e ao longo dos experimentos sob anestesia, pela mistura de cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal) e cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal) (50+10 mg/ kg de peso).

Para o registro da pressão arterial o cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (Physiological Pressure Transducer – ADInstruments Pty. Ltd. – Australia) e acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd), utilizando software adequado (Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd).

As doses de 160, 640 e 2560 ng de adrenalina (Ariston) dissolvidas em 0,1 mL de solução fisiológica foram inicialmente infiltradas no fundo de sulco vestibular e, em seguida, nos mesmos animais, foram realizadas as injeções

endovenosas. A infiltração de felipressina (Dentsply farmacêutica) foi realizada da mesma forma nas doses de 0,5; 2 e 8 mUI, seguida da injeção endovenosa. As doses foram calculadas de maneira a serem equivalentes à quantidade de vasoconstritor presente em 2, 8 e 32 tubetes de solução anestésica local para uso odontológico, ajustando-as após considerar a proporção de peso entre humanos e ratos (diferença de cerca de 230 vezes). O intervalo de administração de cada dose foi de 5 minutos, para que a pressão arterial e frequência cardíaca retornassem aos seus valores basais, evitando assim o efeito cumulativo. Ao final de cada experimento, os animais foram sacrificados pela injeção intravenosa de dose excessiva de tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália - Produtos Químicos e Farmacêuticos).

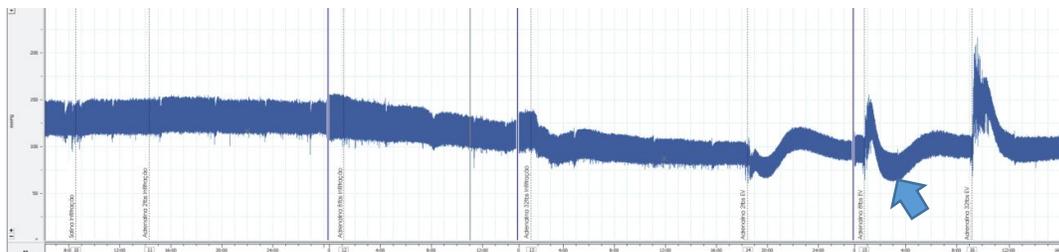
A partir da pressão arterial pulsátil (Figura 1) obtivemos a pressão arterial média ($PAM = 1/3$ Pressão sistólica + $2/3$ Pressão Diastólica). Foram utilizados para análise os maiores e menores valores de PAM após a administração de adrenalina e felipressina, comparados ao valor basal. A frequência cardíaca média foi aquela verificada ao longo do período total de resposta.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram comparados estatisticamente através de análise de variância de medidas repetidas (ARMITAGE; BERRY, 1987). Para análise comparativa dos resultados das diferentes doses de cada vasoconstritor, administradas por via infiltrativa ou intravenosa, utilizou-se a análise de variância a um critério de classificação (ANOVA one way repeated measures), seguida do teste de Tuckey (WALLESTEIN et al., 1980). Quando se compararam os resultados da injeção de diferentes doses dos vasoconstritores nas duas vias de administração, utilizou-se análise de variância de medidas repetidas a dois critérios de classificação (ANOVA two ways repeated measures). O nível de significância estabelecido foi de 5%.

5 RESULTADOS

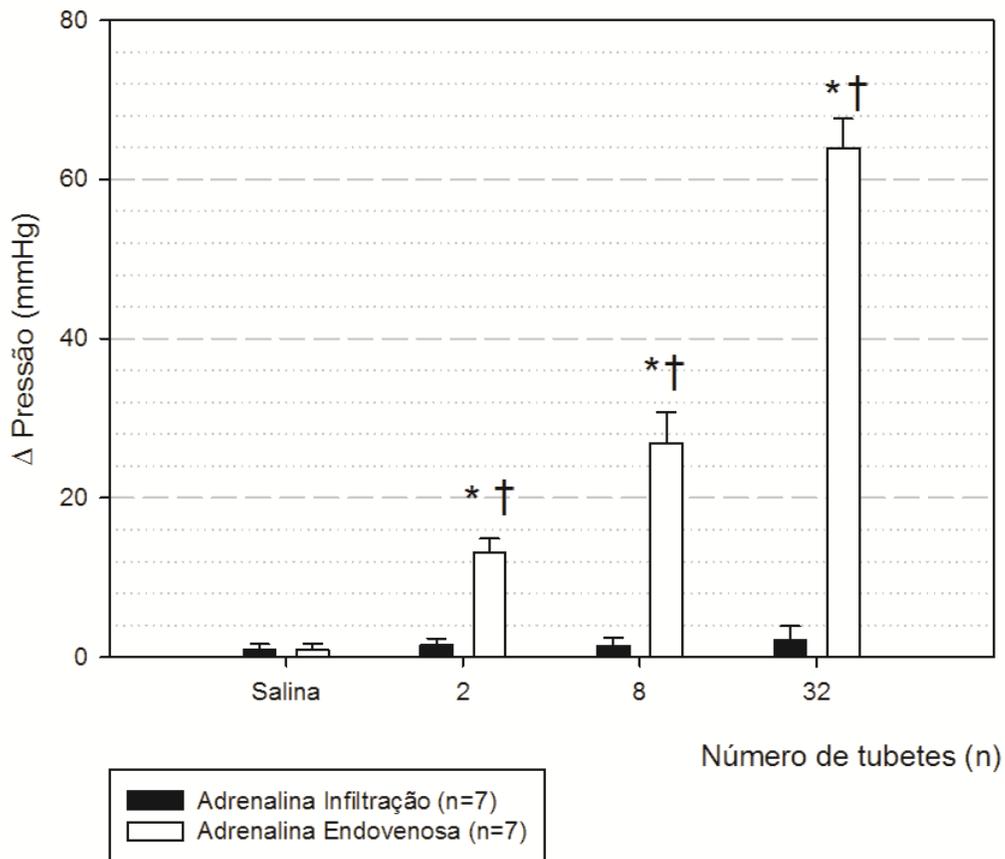
Figura 1- Exemplo de registro de pressão arterial direta (pulsátil), obtida por meio do software Chart 5 Pro® em rato. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções por infiltração vestibular ou via endovenosa de diferentes doses de adrenalina.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do software *Chart 5 Pro®*.

A figura 1 acima mostra registro de pressão arterial correspondente a um experimento completo, onde se observam inicialmente os efeitos pressóricos da infiltração de adrenalina e, posteriormente, os efeitos da injeção endovenosa das diferentes doses deste vasoconstritor. Quando da injeção endovenosa fica claro que a adrenalina provoca ainda efeito vasodilatador tardio, bastante nítido após a dose equivalente à quantidade presente em 8 tubetes (seta).

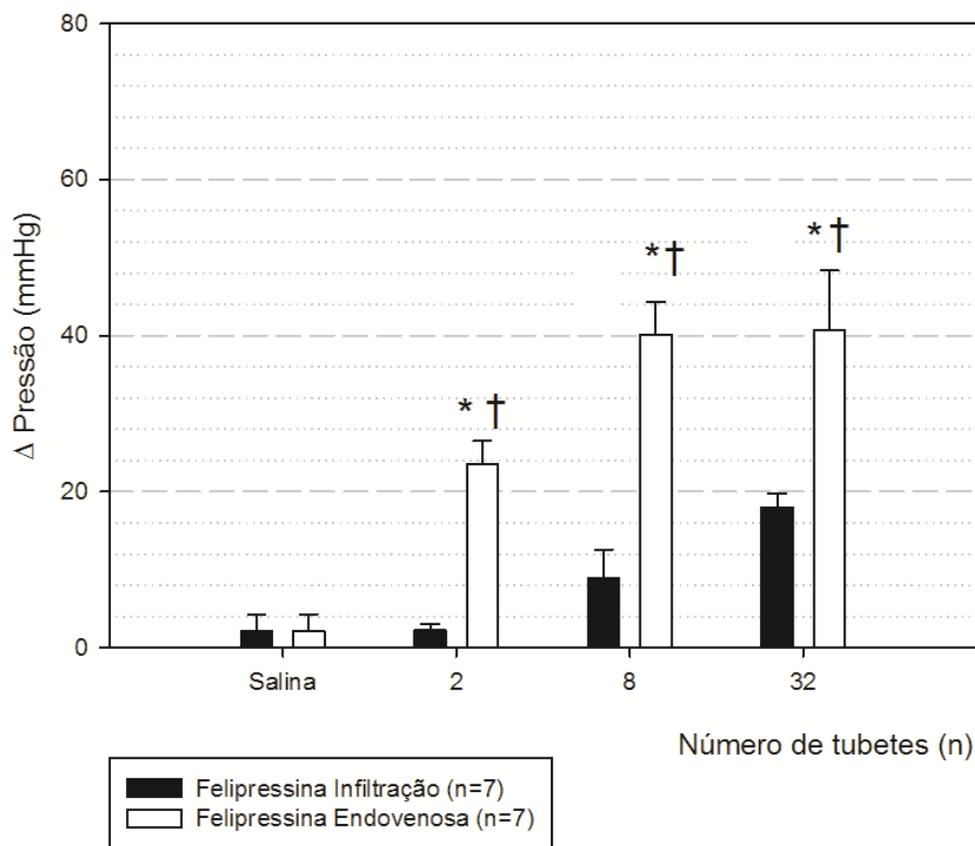
Figura 2 - Variação da pressão arterial provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração de solução salina fisiológica e adrenalina no fundo do sulco vestibular de ratos, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre as diferentes vias de administração para uma mesma dose.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 2 acima mostra que a infiltração de adrenalina no fundo do sulco vestibular de ratos não provocou nenhuma variação significativa da pressão arterial do animal, comparada à administração de solução salina fisiológica, ao contrário das injeções endovenosas, que provocaram elevação significativa em todas as doses administradas, de forma dose-dependente (* $p < 0,05$).

Figura 3 - Variação da pressão arterial provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre as diferentes vias de administração.

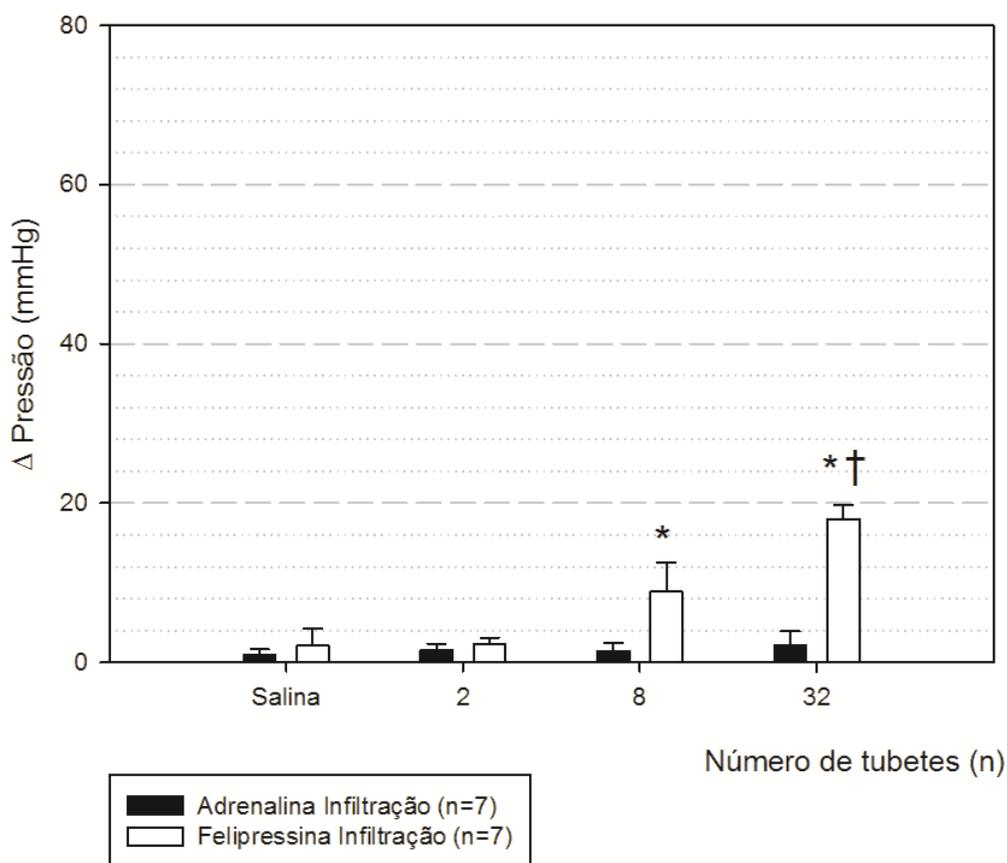


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 3 acima mostra que a felipressina na menor dose (equivalente a 2 tubetes) não provocou elevação significativa da pressão arterial dos animais quando infiltrada no fundo de sulco vestibular, comparada à administração de solução salina fisiológica. Contudo, com as doses equivalentes a 8 e 32 tubetes, houve aumento significativo da pressão arterial (* $p < 0,05$). Percebe-se que existente elevação da pressão de forma dose-dependente. A injeção endovenosa de felipressina também promoveu aumento significativo da

pressão arterial de forma dose-dependente, que já foi verificado com a dose equivalente a 2 tubetes. Percebe-se que com a dose equivalente a 8 tubetes já havia sido atingida a resposta máxima.

Figura 4 - Variação da pressão arterial provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina(octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.*p<0,05 em comparação ao grupo salina; †p<0,05 entre os diferentes vasoconstritores para o mesmo número de tubetes.

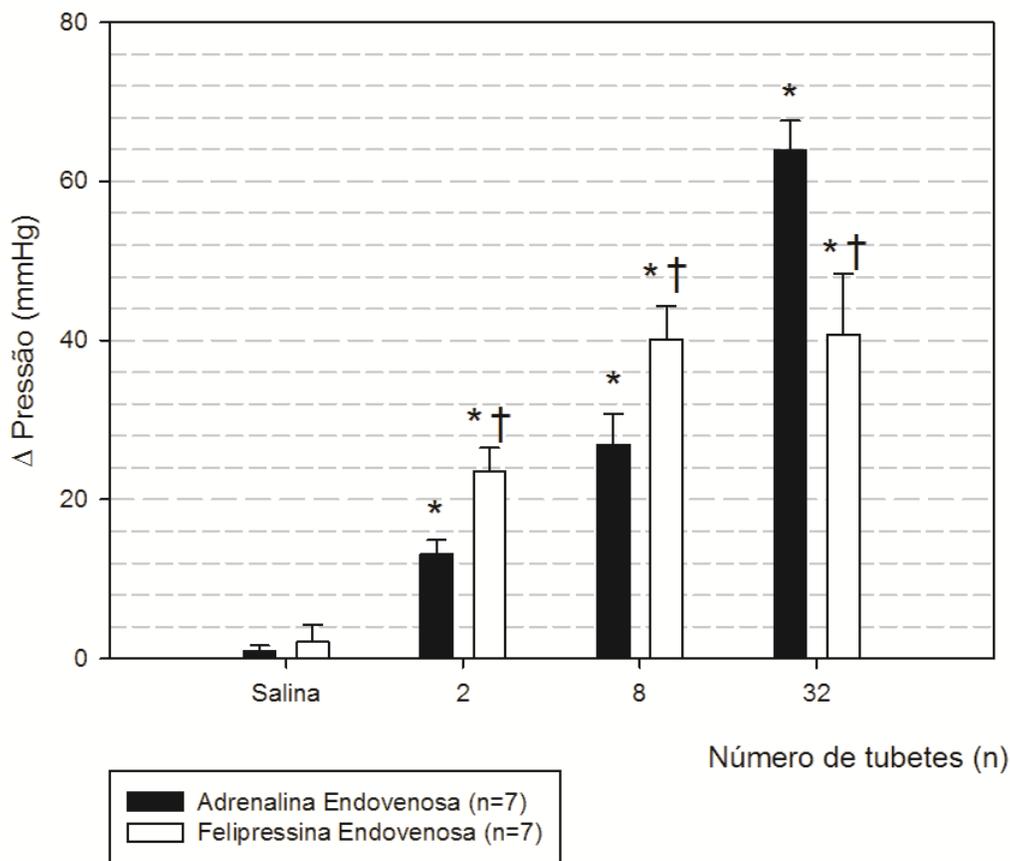


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 4 acima mostra a comparação das infiltrações de adrenalina e felipressina com solução salina fisiológica no fundo de sulco vestibular dos ratos. Apenas a infiltração de felipressina provocou elevação significativa da

pressão arterial (* $p < 0,05$) de forma dose-dependente, que pode ser vista com as doses equivalentes a 8 e 32 tubetes. Apenas na maior dose houve diferença significativa entre os dois vasoconstritores ($^{\dagger}p < 0,05$).

Figura 5 - Variação da pressão arterial provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.* $p < 0,05$ em relação ao grupo salina; $^{\dagger}p < 0,5$ entre os diferentes vasoconstritores para o mesmo número de tubetes.

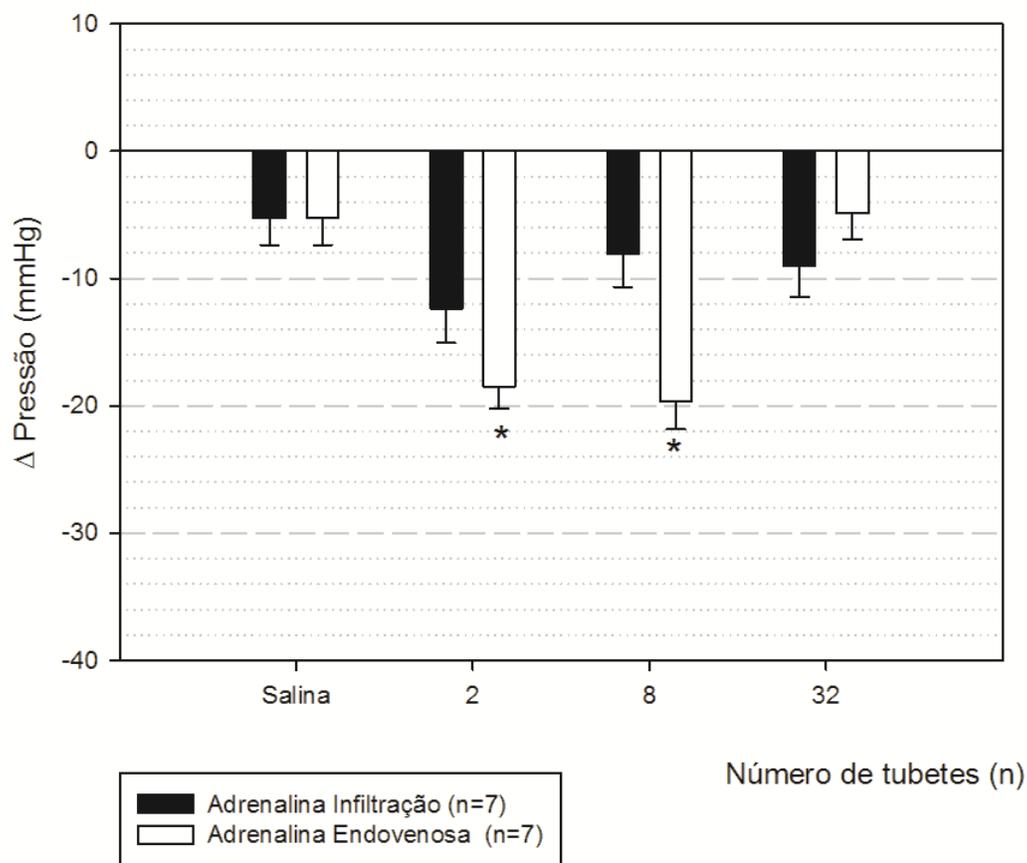


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 5 acima mostra que as duas substâncias vasoconstritoras, quando injetadas por via endovenosa, provocaram aumento significativo da pressão arterial (* $p < 0,05$), comparadas com a administração de solução salina

fisiológica. Contudo, com as menores doses (equivalentes a 2 e 8 tubetes) o aumento de pressão foi significativamente maior para as injeções endovenosas de felipressina ($\dagger p < 0,05$), ao contrário do que ocorreu com a dose mais alta (equivalente a 32 tubetes), quando a adrenalina se mostrou significativamente mais potente ($\dagger p < 0,05$). De acordo com a figura, percebe-se que a felipressina já parece ter atingido a resposta máxima com a dose equivalente a 8 tubetes.

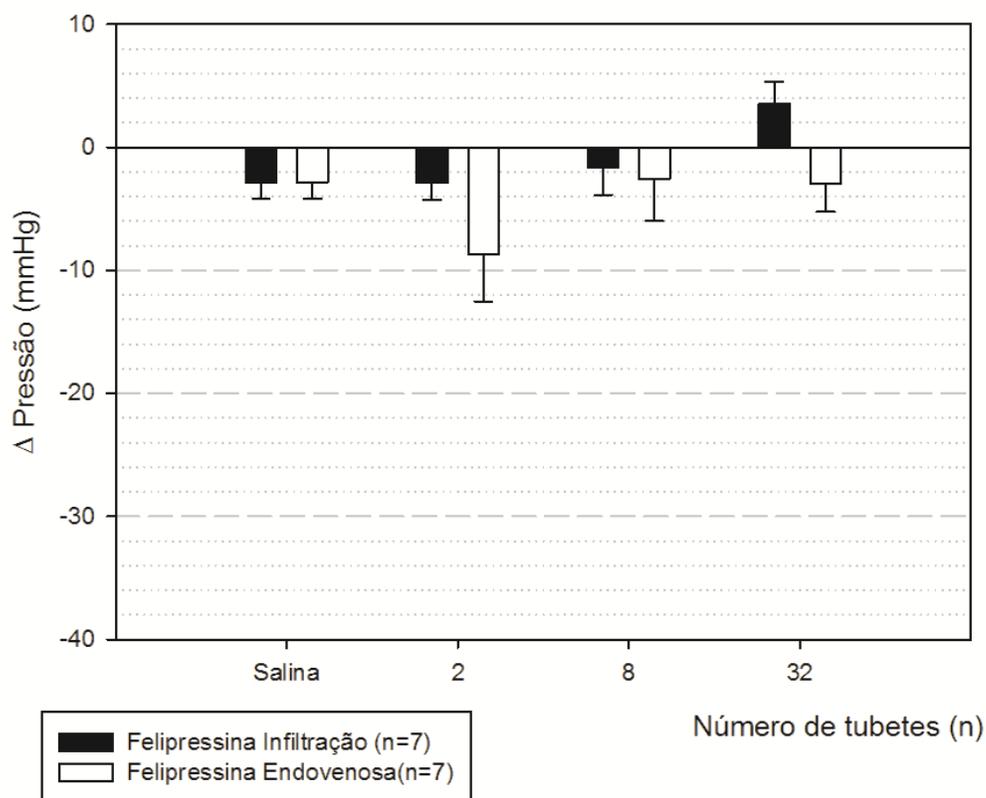
Figura 6 - Resposta hipotensora provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e adrenalina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ em comparação ao grupo salina.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A adrenalina, como descrito na figura 1 anterior, provoca resposta hipotensora tardia. A figura 6 acima descreve esta resposta hipotensora e revela que, após a infiltração das diferentes doses equivalentes de adrenalina, não ocorre queda significativa da pressão arterial quando comparada àquela provocada pela infiltração de solução salina fisiológica. Por outro lado, após a injeção endovenosa, quedas significativas de pressão são verificadas após as menores doses (2 e 8 tubetes).

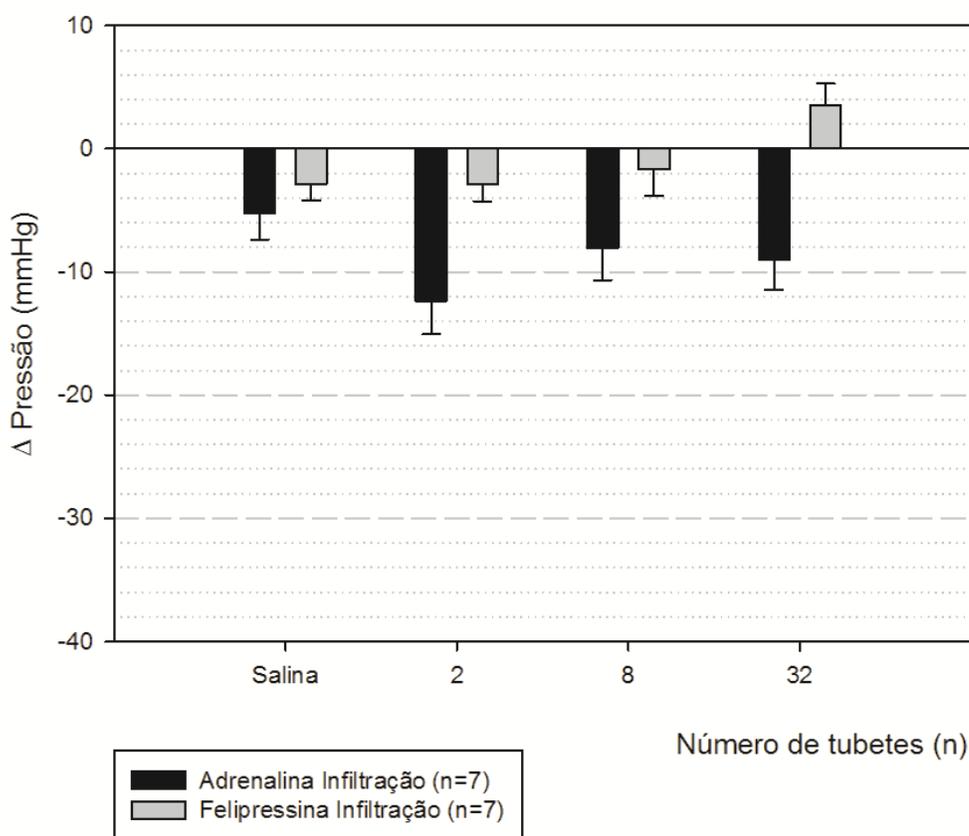
Figura 7 - Resposta hipotensora provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 7 acima revela que a felipressina não provoca nenhuma resposta hipotensora significativa após sua infiltração ou injeção endovenosa, em nenhuma das doses empregadas nestes experimentos.

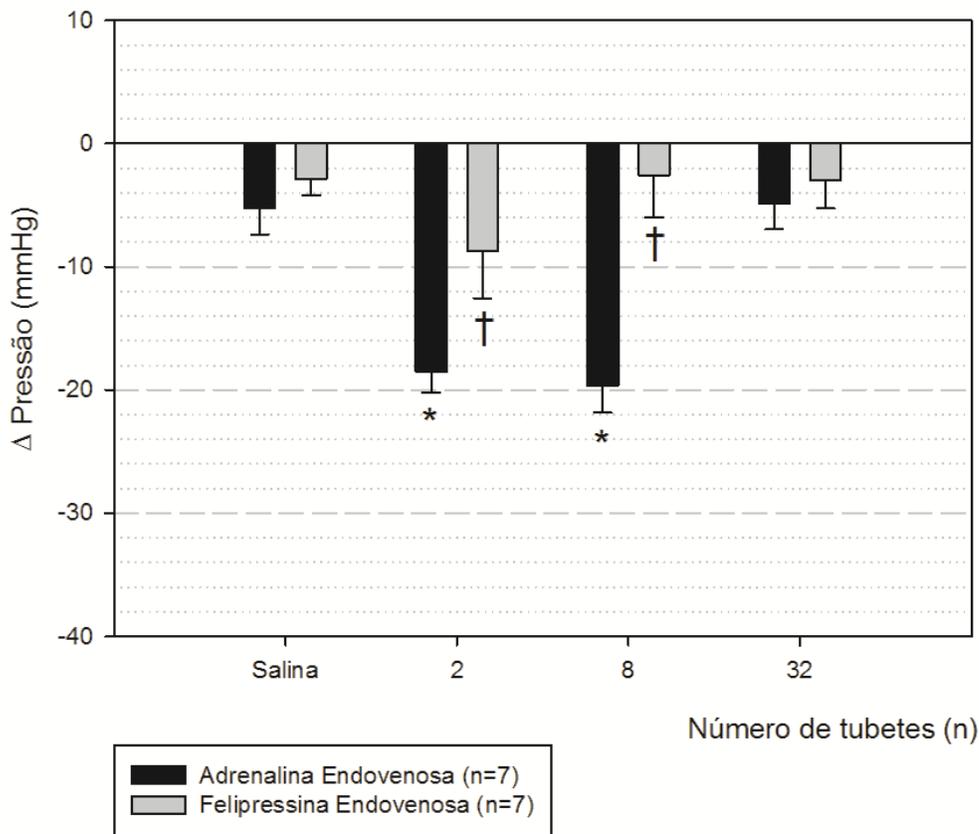
Figura 8 - Resposta hipotensora provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapre octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 8 acima mostra que após a infiltração no fundo se sulco vestibular, nenhum dos vasoconstritores provocou queda significativa da pressão arterial, com nenhuma das doses empregadas nestes experimentos.

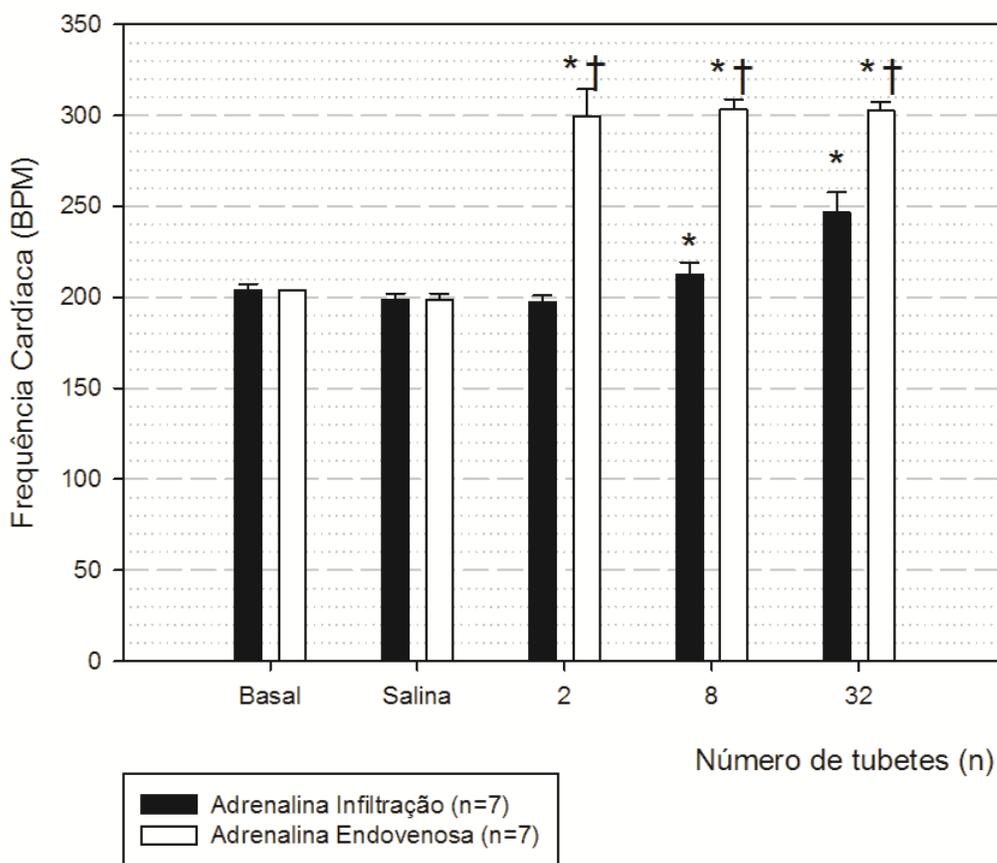
Figura 9 - Resposta hipotensora provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.00, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ quando comparados ao grupo salina; † $p < 0,05$ entre os diferentes vasoconstritores.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 9 acima mostra a comparação das respostas hipotensoras produzidas pela adrenalina e felipressina com as diferentes doses equivalentes, quando administradas por via endovenosa. Percebe-se que a adrenalina provoca respostas significativamente menores que a felipressina se compararmos as doses equivalentes a 2 e 8 tubetes. Com a dose de 32 tubetes, nenhum dos vasoconstritores provoca resposta hipotensora significativa, quando comparados ao grupo salina.

Figura 10 - Variação da frequência cardíaca provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e adrenalina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com adrenalina na diluição de 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ em relação à frequência basal e grupo salina; † $p < 0,05$ comparando-se as diferentes vias de administração, para as mesmas doses.

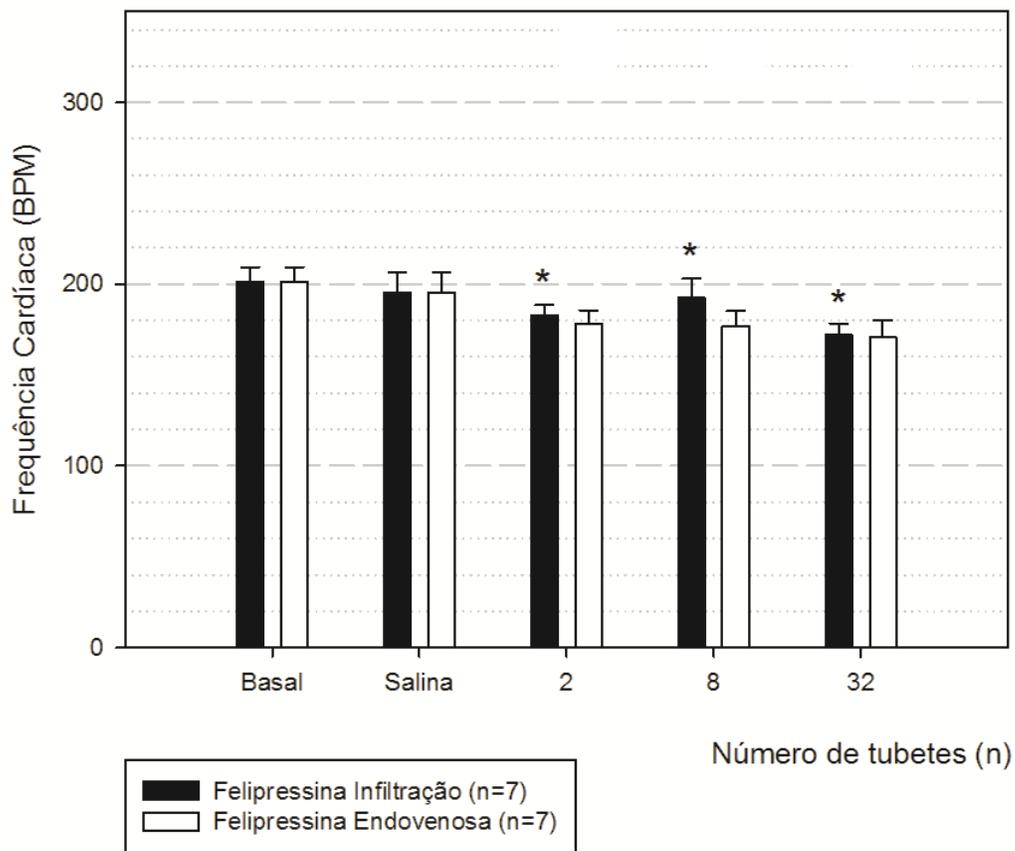


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 10 acima mostra que a administração por infiltração de adrenalina provocou aumento significativo da frequência cardíaca com as doses equivalentes de 8 e 32 tubetes de solução anestésica (* $p < 0,05$). Contudo, quando injetada por via endovenosa, este aumento de frequência cardíaca já foi observado com a dose de 2 tubetes, mantendo-se praticamente neste valor máximo de elevação com as outras doses empregadas (8 e 32

tubetes). Comparando-se as vias de administração, sempre a administração endovenosa provoca elevação de frequência cardíaca significativamente maior do que a infiltração em fundo de sulco vestibular ($\dagger p < 0,05$).

Figura 11 - Variação da frequência cardíaca provocada por injeção endovenosa ou pela infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin), ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ comparados com a frequência basal e o grupo salina.

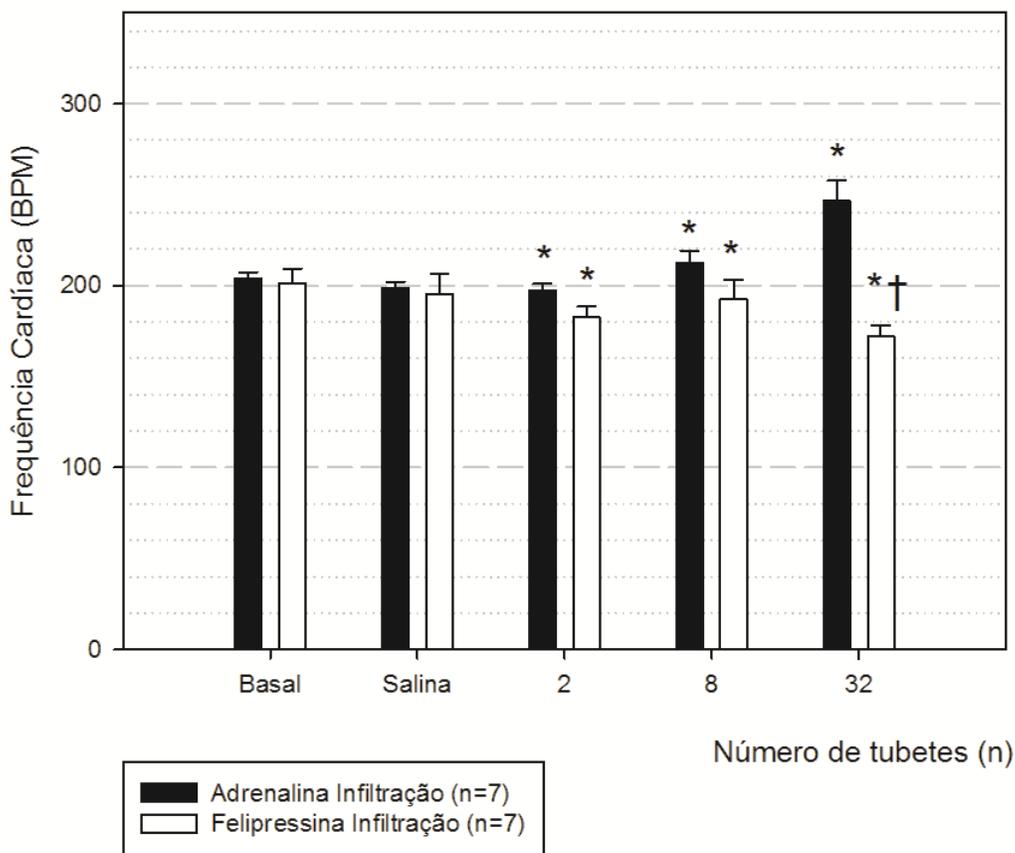


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 11 acima mostra que a felipressina, tanto por via infiltrativa como endovenosa, em todas as doses empregadas nestes experimentos (equivalente a 2, 8 e 32 tubetes), produziu queda pequena, porém significativa,

da frequência cardíaca dos animais, não havendo nenhuma diferença quando se comparam as duas vias de administração, dose a dose.

Figura 12 - Variação da frequência cardíaca provocada por infiltração no fundo do sulco vestibular de ratos de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ em comparação à frequência cardíaca basal e ao grupo salina; † $p < 0,05$ quando comparados os dois vasoconstritores na mesma dose equivalente.

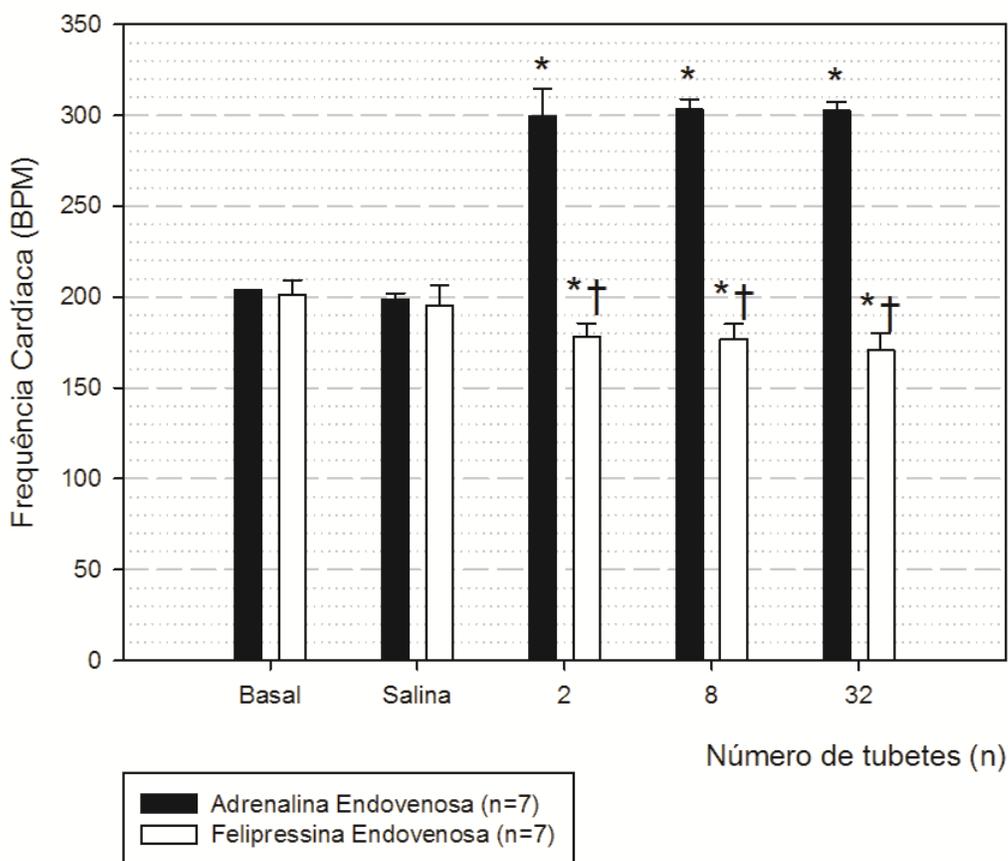


Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 12 acima mostra que a adrenalina infiltrada no sulco vestibular provoca ligeira redução da frequência cardíaca, porém estatisticamente significativa, com doses baixas (2 tubetes); contudo, com a

elevação da dose (8 e 32 tubetes), ocorre aumento significativo, dose dependente, da frequência cardíaca dos animais. A felipressina, por sua vez, administrada por esta mesma via infiltrativa, produz redução estatisticamente significativa, em todas as doses empregadas, da frequência cardíaca dos animais. Do ponto de vista estatístico, esta diferença entre os vasoconstritores é notada apenas na maior dose de 32 tubetes ($\dagger p < 0,05$).

Figura 13 - Variação da frequência cardíaca provocada pela injeção endovenosa de solução salina fisiológica, adrenalina e felipressina, nas doses equivalentes àquelas presentes em 2, 8 e 32 tubetes de anestésicos locais com felipressina (octapressin) ou adrenalina a 1:100.000, ajustadas para o peso médio dos animais. * $p < 0,05$ comparado ao valor da frequência cardíaca basal e ao grupo salina; $\dagger p < 0,05$ comparando-se os vasoconstritores em cada dose equivalente.



Fonte: Figura desenvolvida por meio do programa ANOVA Estatística.

A figura 13 acima mostra que após a injeção endovenosa, a adrenalina provoca grande elevação da frequência cardíaca dos animais, atingindo praticamente sua resposta máxima com a dose equivalente de 2 tubetes. De forma contrária, a felipressina injetada por via endovenosa provoca pequena redução, estatisticamente significativa, da frequência cardíaca. Com todas as doses administradas por esta via, percebe-se diferença das respostas aos dois vasoconstritores ($\dagger p < 0,05$).

6 DISCUSSÃO

A utilização de vasoconstritores associados a anestésicos locais tem sido motivo de muita controvérsia no âmbito da Odontologia. Tais substâncias são potencialmente capazes de promover vasoconstrição periférica, aumento da frequência e da força de contração do miocárdio, com consequente elevação da pressão arterial (RANG *et al*, 2003). Alguns pacientes queixam-se de taquicardia por ocasião da anestesia local e a utilização destas substâncias em pacientes cardiopatas tem sido bastante discutida nos últimos anos.

Fleury *et al.* (2014), comparando os efeitos da injeção intravascular de adrenalina e felipressina em ratos normotensos e hipertensos renais 1R-1C, utilizaram doses de vasoconstritores que variaram entre a presente em 1 até 16 tubetes de solução anestésica local. A via de administração escolhida foi a endovenosa que, na prática clínica da Odontologia, corresponderia à injeção acidental de solução anestésica. Seus resultados mostraram que, mesmo nesta injeção acidental de doses extremas de vasoconstritor, nenhum animal veio a morrer em decorrência desta injeção. Contudo, com a injeção de pequenas doses da solução anestésica pura, sem vasoconstritor, todos os animais tiveram redução acentuada da pressão arterial, queda brusca de frequência cardíaca e morte.

A ideia básica do presente estudo foi comparar o efeito da injeção da adrenalina, vasoconstritor indicado pela American Heart Association (AHA; HERMAN *et al.*, 2004), com a felipressina, substância vasoconstritora pouco estudada e análoga à vasopressina, que atua por ligação ao receptor tipo V1_A (CECANHO, DE LUCA e RANALI, 2006). Em nossos estudos, optamos por comparar os efeitos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca da injeção destes dois vasoconstritores, utilizando duas vias diferentes de administração: endovenosa e infiltrativa. A via infiltrativa corresponde àquela utilizada pelo Cirurgião-Dentista na sua prática clínica e, comparando estes resultados, poderíamos verificar os efeitos cardiovasculares da injeção rotineira e da injeção intravascular acidental do vasoconstritor.

Nossos resultados mostraram que a adrenalina administrada por infiltração, mesmo em dose bastante elevada, equivalente àquela presente em 32 tubetes de solução anestésica local com adrenalina a 1:100.000, feitas as devidas correções para o peso do animal (cerca de 230 vezes menor que o do homem), não provocou qualquer elevação da pressão arterial. Contudo, dose intermediária, como aquela presente em 8 tubetes, já foi suficiente para provocar elevação da frequência cardíaca, queixa muito frequente dos pacientes que recebem anestesia local. Assim, quando infiltrada, simulando condição clínica corriqueira, a adrenalina pode provocar taquicardia, por sua ação em receptores β_1 do coração. Contudo, pesa a seu favor, sua ação vasodilatadora tardia, quando em baixas doses, nos receptores β_2 presentes na musculatura lisa dos vasos de resistência. Seus efeitos hipotensores podem ser vistos nos nossos resultados nas figuras 1 e 6, após administração por via infiltrativa.

A felipressina quando infiltrada, provocou elevação da pressão arterial com a dose equivalente a 8 e 32 tubetes. Desta forma, apenas a menor dose infiltrada deste vasoconstritor não elevou a pressão arterial de forma significativa. Entretanto, percebe-se que este vasoconstritor reduz ligeiramente, porém de forma significativa, a frequência cardíaca dos animais, com todas as doses estudadas, provavelmente por reflexo barorreceptor compensatório (CECANHO, 2006). Embora não possua nenhuma resposta hipotensora, pesa a seu favor o fato de não provocar taquicardia, sugerindo sua utilização nos pacientes cardiopatas que possuam alteração de ritmo cardíaco.

Desta forma, nossos resultados mostraram que a adrenalina por infiltração não aumenta a pressão arterial dos animais, embora promova taquicardia. A felipressina, por sua vez, em doses moderadas por infiltração, eleva a pressão arterial, embora não promova taquicardia. Estudos anteriores mostraram que a infiltração de felipressina associada a anestésico local promoveu elevação da pressão arterial diastólica de pacientes normais (BRONZO et al., 2012). Estes resultados apontam que, a felipressina, em doses baixas pode ser um vasoconstritor bastante seguro, mesmo em

pacientes cardiopatas, naqueles procedimentos odontológicos não muito prolongados, onde não se necessita de maior número de tubetes de solução anestésica local.

Estudando a via endovenosa, ficam bastante acentuados os efeitos hipertensores da adrenalina e da felipressina, que podem agora ser encontrados nas doses equivalentes a 2 tubetes de solução anestésica. Pode-se verificar que esta ação hipertensora por via endovenosa é significativamente maior para a adrenalina, pois a felipressina já parecia ter atingido seu efeito máximo com a dose de 8 tubetes. Ficam também mais evidentes os efeitos hipotensores tardios da adrenalina, verificados na figura 9, especialmente com as doses equivalentes a 2 e 8 tubetes. Caterral e Mackie (2006) também descreveram esta ação preferencial em receptores β adrenérgicos com menores doses de adrenalina.

A adrenalina, administrada por via endovenosa, promove pronunciada elevação da frequência cardíaca, mesmo com as doses mais baixas (2 tubetes). Ao contrário, a felipressina promove discreta diminuição da frequência, com todas as doses administradas por esta via. Assim, embora não apresente efeitos hipotensores, a felipressina não promove taquicardia, mesmo quando injetada por via endovenosa.

Estes dados permitem sugerir que a felipressina, quando comparada com a adrenalina, em caso de injeção acidental intravascular, provocaria menor elevação da pressão arterial e nenhuma alteração da frequência cardíaca, demonstrando um perfil de segurança bastante adequado para uso em pacientes portadores de cardiopatias.

7 CONCLUSÕES

A felipressina pode ser considerada como um vasoconstritor alternativo seguro, do ponto de vista cardiovascular, especialmente quando utilizado em dose usual de 2 tubetes, por via infiltrativa, pois em comparação com a adrenalina não alterou os valores de PA e promoveu um aumento de FC ,mais discreto em relação a adrenalina, que teve um aumento exacerbado. Ainda mais, em casos de injeção acidental intravascular, não promoveria alterações da frequência dos batimentos cardíacos e sua elevação de pressão arterial parece ser significativamente menor do que aquela provocada por doses equivalentes de adrenalina.

REFERÊNCIAS

BRONZO, A. L. et al. **Felypressin increases blood pressure during dental procedures in hypertensive patients.** Arq Bras Cardiol, v. 99, n. 2, p. 724-31, Aug 2012. ISSN 1678-4170. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735869> > Acessado em: 5 de novembro de 2013.

BRONZO, A. L. A.; **Procedimentos odontológicos em pacientes hipertensos com ou sem uso de anestésico local prilocaína associada ou não ao vasoconstritor felipressina.** 2005. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Nefrologia, 2005.

CANEPPELE, T. M. F. et al; **Conhecimento dos cirurgiões-dentistas sobre o atendimento de pacientes especiais: hipertensos, diabéticos e gestantes.** Journal of biodentistry and biomaterials - Universidade Ibirapuera. São paulo, n. 1, p. 31-41, mar./ago. 2011. Disponível em: < <http://www.unibjournal.com.br/pdf/revista1-artigo4.pdf> > Acessado em: 20 de setembro de 2015.

CATTERALL WA, MACKIE K. **Local Anesthetics.** In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006, p. 369-86.

CECANHO, R.; DE LUCA, L. A.; RANALI, J. **Cardiovascular effects of felypressin.** Anesth Prog, v. 53, n. 4, p. 119-25, 2006. ISSN 0003-3006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17177590> > Acessado em: 5 de novembro de 2013.

COVINO, B. G. **Systemic toxicity of local anesthetic agents.** Anesthesia and analgesia, United States, v. 57, n. 4, p. 387-388, Jul./Aug. 1978. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/568397>>. Acesso em: 17 novembro de 2014.

FLEURY, C. A. et al. **Comparison of epinephrine and felypressin pressure effects in 1K1C hypertensive rats treated or not with atenolol.** J Anesth, Jun 2014. ISSN 1438-8359. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962945> > Acessado em 20 de junho de 2015.

GALLARDO GARRIDO, ALEJANDRA; FIGUEIREDO, LUIZ FRANCISCO POLI DE. **Vasopressina, uma nova perspectiva para o manejo do choque séptico.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 47, n. 4, p. 273-274, Dec. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302001000400006>.> Acessado em: 13 de outubro de 2015.

HERMAN, W. W. et al. **New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry.** J Am Dent Assoc, v. 135, n. 5, p. 576-84; quiz 653-4, May 2004. ISSN 0002-8177. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202748> >. Acessado em: 20 de novembro de 2013.

MEECHAN, J. **The effects of dental local anaesthetics on blood glucose concentration in healthy volunteers and in patients having third molar surgery.** Br Dent J, v. 170, n. 10, p. 373-6, May 1991. ISSN 0007-0610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&doctype=Citation&list_uids=2064859 >. Acessado em: 20 de novembro de 2013.

MEECHAN, J.; COLE, B.; WELBURY, R. **The influence of two different dental local anaesthetic solutions on the haemodynamic responses of children undergoing restorative dentistry: a randomised, single-blind, split-mouth study.** Br Dent J, v. 190, n. 9, p. 502-4, May 2001. ISSN 0007-0610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&doctype=Citation&list_uids=11384023 >. Acessado em: 17 de novembro de 2013.

MEECHAN, J.; WELBURY, R. **Metabolic responses to oral surgery under local anesthesia and sedation with intravenous midazolam: the effects of two different local anesthetics.** *Anesth Prog*, v. 39, n. 1-2, p. 9-12, 1992.

ISSN 0003-3006. Disponível em: <

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8507025 >. Acessado em: 21 de novembro de 2013.

OLIVEIRA, N.; GAZOLA, R.; SINGI, G. **Effects of vasoconstrictors used in local anesthesia upon isolated rat heart.** *Pharmacol Res*, v. 46, n. 1, p. 15-8, Jul 2002. ISSN 1043-6618. Disponível em: <

<

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12208116 >. Acessado em: 21 de novembro de 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. *Farmacologia*.

Tradução da 5ª ed. Elsevier, 2003. cap.11:182-99.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. *Farmacologia*.

Tradução da 7ª ed. Elsevier, 2012. cap.42: 528-525.

SALONEN, M.; FORSSELL, H.; SCHEININ, M. Local dental anaesthesia with lidocaine and adrenaline. Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. **International journal of oral and maxillofacial surgery**,

Denmark, v. 17, n. 6, p. 392-394, Dec. 1988. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3145958>>. Acessado em: 30 de novembro de 2014.

**ANEXO A – FICHA DE APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE
ÉTICA EM NO ENSINO EM PESQUISA COM ANIMAIS (FOB –
USP).**

 **Universidade de São Paulo**
Faculdade de Odontologia de Bauru 

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

CEEPA-Proc. Nº 017/2014

Bauru, 6 de outubro de 2014.

Senhor Professor,

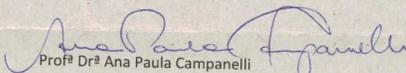
O projeto de pesquisa encaminhado a esta Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais, denominado **Avaliação dos efeitos da infiltração de adrenalina e felipressina em incisivos superiores de ratos sobre a pressão arterial**, de autoria de Gabriela de Moraes Oliveira, sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação e considerado **APROVADO COM RECOMENDAÇÃO** em reunião desta Comissão, realizada no dia **3 de outubro de 2014**.

O relator solicita a descrição, no projeto e no protocolo de pesquisa, sobre a via de inoculação do anestésico.

Informamos que qualquer alteração na pesquisa seja comunicada com antecedência a esta Comissão para análise ética.

Solicitamos que ao final da pesquisa seja enviado, para avaliação desta Comissão, um Relatório com os resultados obtidos para análise ética e emissão de parecer final, o qual poderá ser utilizado para fins de publicação científica.

Atenciosamente,


Prof.ª Dr.ª Ana Paula Campanelli
Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria
Docente do Departamento de Ciências Biológicas

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: mferrari@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 3235-8356
<http://www.fob.usp.br>