



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

RAIMUNDO NONATO MAIA

**CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MEPIVACAÍNA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES**

**FORTALEZA
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RAIMUNDO NONATO MAIA

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MEPIVACAÍNA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará – UFC, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Orientador: Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo

Co-Orientadora: Prof^a. Dr.^a Nirla Rodrigues

FORTALEZA
2008

M188c Maia, Raimundo Nonato
Concentrações plasmáticas de mepivacaína em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares / Raimundo Nonato Maia. – Fortaleza, 2009.
83 f. : il.
Orientador: Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Mestrado em Clínica Odontológica, Fortaleza-Ce, 2009
1.Mepivacaína. 2.Membrana Celular. 3. Cirurgia.
I. Scarparo, Henrique Clasen (orient.) II. Título

CDD: 615.36

RAIMUNDO NONATO MAIA

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MEPIVACAÍNA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará – UFC, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Fabrício Bitu Souza
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dr.^a Polyanna Maria Rocha Novais
Universidade de Fortaleza – Unifor

A Deus, que na sua infinita bondade, me concede frequentemente muitas graças.

A Maria Santíssima, mãe cuidadosa, que sempre nos ampara nos momentos de maior dificuldade.

Aos meus pais, Francisco Valter e Francisca Esmeralda, e ao meu irmão, Francisco Williams, que com suas retidões foram exemplos de vida e por acreditarem na minha capacidade investiram para as minhas conquistas.

À minha esposa, Mônica Jacele, e aos meus filhos, Gabryel e Myguel, presentes de Deus na minha vida, que com paciência e bondade me incentivaram na conquista deste título.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Henrique Clasen.

Pela dedicação e incentivo que me dispensou durante todo este período de curso.

Obrigado por ter acreditado em mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas de turma do Mestrado, pelo companheirismo e ajuda que me deram.

Ao colega Prof. Dr. José Maria Sampaio, que contribuiu na elaboração do projeto de pesquisa e me incentivou quando no ingresso do curso.

Ao Prof. Dr. Eduardo Studart, pela disponibilidade e valiosa colaboração como membro da banca examinadora da qualificação do projeto de pesquisa.

À Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da UFC, na pessoa da Prof^a. Dr.^a Nirla Rodrigues e Emidio Alves, pela gentileza e dedicada colaboração na execução dos testes laboratoriais e em suas dependências.

Aos funcionários do Mestrado Lúcia e Germano, pela disponibilidade.

À Prof. Dr.^a Lidiany Karla, pela ajuda na realização das análises estatísticas.

Aos Profs. do Curso de Mestrado, pela contribuição no meu aprendizado.

À Prof.^a Dr.^a Polyanna Maria Rocha Novais, pela disponibilidade de colaborar participando da banca de exame de defesa.

Ao Prof. Dr. Fabrício Bitu Souza pela disponibilidade e colaboração participando da banca.

Ao Prof. Dr. Eduardo Diogo Gurgel Filho que se disponibilizou na suplência da banca de defesa.

Ao Instituto Dr. José Frota que sediou a pesquisa, juntamente com os colegas e funcionários do ambulatório de odontologia que contribuíram para a realização do estudo.

Ao banco de sangue do Hemoce-IJF e funcionarias por ter colaborado no preparo das amostras.

Ao Prof. Dr. Eliardo Silveira Santos, pelo apoio na elaboração do material descrito e incentivo pessoal.

Aos irmãos e irmãs de Instituto Hesed, que intercederam com orações e apoio espiritual.

A todos que de maneira direta ou indireta ajudaram na elaboração desta pesquisa.

“Se tiveres fé, tudo que pedires te darei.”

Jesus Cristo.

RESUMO

A remoção cirúrgica dos terceiros molares em regime ambulatorial fazendo uso de anestésicos locais tem grande emprego no dia-a-dia da prática odontológica. Estas são drogas seguras quando usadas da forma recomendada; porém, quando empregadas em quantidade ou concentrações elevadas, poderão resultar em respostas indesejadas. Baseado no conhecimento de tais princípios e na prática da clínica cirúrgica, onde níveis de concentração de anestésico local na corrente sanguínea poderão chegar a valores muito próximos do nível de toxicidade, foi realizado estudo com mensuração da concentração sistêmica de anestésico local, através de coleta e análise, em equipamento de High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), de amostra de sangue de pacientes que foram submetidos a anestesia local com mepivacaína 2% e adrenalina 1:100000 para a remoção dos terceiros molares. O estudo teve sua relevância justificada visto que, para as cirurgias ambulatoriais de terceiros molares inclusos, a mepivacaína é utilizada com muita frequência, sendo assim importante investigar o comportamento dos níveis plasmáticos e suas possíveis manifestações tóxicas. A amostra constou de vinte e seis pacientes, de ambos os sexos, subdivididos em dois grupos conforme a cirurgia de dois ou quatro terceiros molares removidos em sessão única, respectivamente, sendo o monitoramento feito com uso de oxímetro de pulso, medidas regulares da pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma em cardioscópio, de acordo com as recomendações mínimas da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (D'ERAMO *et al.*, 2003). No intervalo de 120 minutos, foram colhidas 10 amostras de 4ml, após injeção do anestésico local, e a análise quantitativa das concentrações plasmáticas de mepivacaína foi realizada em HPLC. Os níveis plasmáticos de mepivacaína em ambos os grupos foram crescentes e significativos entre si em todos os respectivos intervalos de coletas das amostras sanguíneas. Os resultados foram obtidos e comparados os valores nos respectivos momentos correspondentes entre os dois grupos, mostrando que as médias da PA sistólica e diastólica de todos os intervalos não foram significantes quando comparados com os valores obtidos na consulta pré-operatória. De acordo com os resultados deste estudo, foi possível concluir que a cirurgia de terceiros molares sob anestesia local, com mepivacaína 2% e adrenalina 1:100000, quando respeitadas as margens de segurança recomendadas pelo fabricante, é um procedimento seguro e que não existe diferença clínica sistêmica para o paciente hígido quando no uso de doses de 108mg (5,4ml) e 216mg (10,8ml).

Palavras-chave: Mepivacaína. Concentração Plasmática. Terceiros Molares. Cirurgia.

ABSTRACT

Surgical removal of the third molars in clinical regime making use of local anesthetics plays a great role in the everyday practice of odontology. These drugs are safe when used in the proper way, but they can lead to undesirable outcomes when used in the wrong quantities or concentrations. Based on the knowledge of such principle and on surgical clinical practice, where levels of anesthetic concentration in the blood can reach near-toxic levels, a study measuring the systemic concentration of local anesthetic was made by collecting and analyzing, in equipment of High-performance liquid chromatography (HPLC), blood samples of patients who were submitted to local anesthesia with mepivacaine 2% and adrenaline 1:100000 for the removal of the third molars. The study was relevant because mepivacaine is frequently used in ambulatory surgeries of third molars, making it important to investigate the behavior of plasmatic levels and their possible toxic manifestations. The sample consisted of twenty-six patients of both sexes, subdivided in two groups according to the number of third molars removed: one group had two removed in a single session, the other group had four. Monitoring was done using pulse oxymetre, regular measuring of blood pressure, heart rate, and electrocardiogram in radioscopic, according to the minimum recommendations of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (D'ERAMO et al, 2003). In the interval of 120 minutes there were collected 10 samples of 4 mL after the injection of local anesthetic, and the quantitative analysis of the plasmatic concentrations of mepivacaine was done in HPLC. The plasmatic levels of mepivacaine in both groups were growing and significant amongst themselves in all the respective intervals of collections of the sanguine samples. After the results were obtained, the values at each corresponding moment for both groups were compared, showing that the averages of the systolic and diastolic pressure of all of the intervals were not significant when compared with the values obtained in the preoperative consultation. According to the results this study it was possible to conclude that the surgery of third molars under local anesthesia, with mepivacaine 2% and adrenaline 1:100000, when respecting the safety margins recommended by the manufacturer, is a safe procedure and that there are no clinical systemic differences to the healthy patient when doses between 108mg (5,4mL) and 216mg (10,8mL) are used.

Keywords: Mepivacaine. Plasmatic Concentration. Third Molars. Surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critérios de avaliação física.....	30
Figura 1 – Equação de cálculo da curva analítica das soluções padrões.....	37
Figura 2 - Gráfico demonstrativo do coeficiente de correlação linear (r^2).....	38
Gráfico 1 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína.....	42
Gráfico 2 – Pressão arterial sistólica e diastólica	43
Gráfico 3 – Frequência cardíaca.....	44
Gráfico 4 – Concentração plasmática de mepivacaína x peso	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados obtidos da extração	39
Tabela 2 – Resultados obtidos para os testes de precisão e exatidão intradias e interdias.....	40
Tabela 3 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos, após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000	74
Tabela 4 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000	75
Tabela 5 – Frequência Cardíaca em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000	76
Tabela 6 – Frequência Cardíaca em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000	77
Tabela 7 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	78
Tabela 8 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	79
Tabela 9 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	80
Tabela 10 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	81
Tabela 11 – Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	82
Tabela 12 – Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
μ	Micro
ml	Mililitro
μg/ml	Microgramas por mililitro
mg/kg	Miligramas por quilogramas
mg	Miligramas
kg	Kilogramas
>	Maior
<	Menor
DP	Desvio-padrão
EDTA	Ácido Etileno Diamino Tetra-Acético
h	Hora
min	Minuto
mm	Milímetro
n	Número de espécimes
p	p valor
H ⁺	Íons Hidrogênios
Na ⁺	Íons Sódio
pH	Concentração hidrogeniônica
pKa	Afinidade de uma molécula pelos íons H ⁺
DMR	Dose Máxima Recomendada
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
	Receptor adrenérgico
	Receptor adrenérgico
μL	Microlitro
AL	Anestésico Local
ADR	Adrenalina
ASA	American Society of Anesthesiologists
EUA	Estados Unidos da América
CE	Ceará

CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Conselho Nacional de Estudo e Pesquisa
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CEO	Centro de Especialidades Odontológicas
UFC	Universidade Federal do Ceará
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
IJF	Instituto Dr. José Frota
MS	Ministério da Saúde
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
PA	Pressão Arterial
SNC	Sistema Nervoso Central
SCV	Sistema Cardiovascular
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
UV	Ultravioleta
UI	Unidades Internacionais
NaH ₂ PO ₄	Acetonitrila e fosfatode sódio monobásico
C ₁₅ H ₂₂ N ₂ OHCl	Hidrocoloide de Mepivacaína
Hemoce	Hemocentro do Ceará
CV	Coefficiente de variação
MEPI	Mepivacaína
PO	Pré-operatório
ECG	Eletrocardiograma
FDA	Food and Drug Administration
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Farmacocinética dos anestésicos locais.....	18
1.2	Farmacocinética da mepivacaína.....	22
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Geral.....	26
2.2	Específicos.....	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	Submissão do trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.....	27
3.2	Benefícios da pesquisa.....	27
3.3	Confidencialidade	28
3.4	População e amostra	29
3.5	Seleção dos pacientes.....	29
3.6	Critérios de inclusão.....	29
3.7	Critérios de exclusão	30
3.8	Técnica de anestesia local	30
3.9	Grupos de estudo e solução anestésica	31
3.10	Ambiente cirúrgico e monitoramento do paciente	32
3.11	Coleta das amostras sanguíneas.....	33
3.12	Processamento e análise das amostras.....	33
3.12.1	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	33
3.13	Soluções e preparo das fases móveis	34
3.13.1	Soluções padrão.....	34
3.13.2	Plasma branco.....	34
3.13.3	Soluções tampão.....	35
3.13.4	Fase móvel.....	35
3.14	Processo de validação do método	35
3.14.1	Preparo das amostras	35
3.14.2	Validação do método.....	36
3.14.3	Recuperação do analito (mepivacaína).....	36
3.14.4	Linearidade	37
3.14.5	Limite de quantificação	38
3.14.6	Precisão (repetibilidade) e exatidão	39

4	RESULTADOS.....	41
4.1	Concentração plasmática de mepivacaína	41
4.2	Pressão arterial e frequência cardíaca	42
4.3	Relação peso corpóreo e concentração plasmática de mepivacaína	44
5	DISCUSSÃO.....	46
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

Na prática odontológica, a administração de medicações com finalidade de produzir anestesia local é essencial sempre que procedimentos potencialmente dolorosos forem realizados. Procedimentos como a remoção cirúrgica dos terceiros molares, sejam de forma unitária, em dois ou os quatro, unidades em uma só sessão, são dia a dia executados em regime ambulatorial. Pode-se estimar que os dentistas brasileiros utilizem cerca de 250 milhões de tubetes anestésicos por ano (RANALI, 2002). Nos Estados Unidos, os profissionais da área de odontologia administram mais de 300 milhões de tubetes por ano (MALAMED, 2005).

Anestésicos locais (AL) são drogas seguras quando usadas da forma recomendada, porém quando empregados em quantidade ou concentrações elevadas, produzindo níveis sanguíneos elevados, poderão surgir efeitos indesejados. Os efeitos tóxicos decorrente de superdosagem são os mais comuns podendo representar até 99% de todos os efeitos (ALDRETE; JOHNSON, 1970).

Os anestésicos locais exercem efeitos farmacológicos pelo bloqueio reversível dos canais dos íons de sódio (Na^+) através das membranas das células ou sistemas que sejam excitáveis por este mecanismo, impedindo o desencadeamento ou propagação dos impulsos (HILLE; COURTNEY; DUM, 1975). Relatos na literatura informam que, após a administração intraoral de 40 a 160mg de lidocaína, o nível sanguíneo desta aumenta até um máximo de aproximadamente $1\mu\text{g/ml}$, sem consequências para o paciente, até um nível de $2,5\mu\text{g/ml}$, daí atingindo níveis mais elevados; a partir de $4,5\mu\text{g/ml}$, há sensibilidade generalizada do Sistema Nervoso Central (SNC): agitações, loquacidade, irritabilidade e, caso atinja níveis maiores que $7,5\mu\text{g/ml}$, convulsões tônico-clônicas (REY *et al.*, 1990; AGGARWAL; WALI, 1993; PASCUAL; CIUDAD; BERCIANO, 1992). Já no Sistema Cardiovascular (SCV), as reações adversas geralmente só se desenvolvem após um pouco mais de tempo, quando os níveis entre 5 e $10\mu\text{g/ml}$ levam desde pequenas alterações do eletrocardiograma até depressão do miocárdio, diminuição do débito cardíaco, vasodilatação periférica maciça, redução acentuada da contratilidade do miocárdio, bradicardia grave e possível parada cardíaca (BRUELLE; COUSSAYE; ELEDJAM, 1994; LA COUSSAYE *et al.*, 1993).

Já no caso da mepivacaína, a concentração máxima recomendada pelos autores não deverá ultrapassar, em pacientes pediátricos, 5mg/kg (CHIN *et al.*, 2003) e, nos adultos, $6,6\text{mg/kg}$ (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997), sob risco de toxicidade.

Os espaços predefinidos para a injeção das drogas anestésicas, na cavidade oral, são bastante preenchidos por vasos sanguíneos, que facilitam a rápida e quase total absorção das substâncias ali depositadas, alcançando a corrente sanguínea de forma rápida e podendo atingir níveis elevados de concentrações sistêmicas, expondo o paciente a riscos e complicações de ordem local e/ou geral. Normalmente, há uma absorção constante da droga de seu local de administração para o sistema circulatório e uma remoção constante da droga do sangue pela redistribuição e pela biotransformação. Nestas circunstâncias, raramente há desenvolvimento de níveis excessivamente elevados da droga no sangue e nos órgãos-alvo. (MALAMED, 2005). Portanto, como nenhuma droga clinicamente útil é totalmente desprovida de toxicidade ou exerce apenas uma ação, além de que a toxicidade potencial de uma droga está nas mãos do usuário, são princípios que deverão ser bem observados, visto que a droga em questão é o anestésico local, largamente utilizado na odontologia, principalmente na clínica cirúrgica para remoção de terceiros molares.

Alguns fatores estão relacionados com o paciente (idade, peso, uso de outros medicamentos, sexo, presença de doença, genética, temperamento e ambiente social); outros, com o agente e com a área na qual é administrada (vasoatividade, concentração, dose, via de administração, velocidade de injeção, vascularização do local da injeção, presença de vasoconstritores, biotransformação, eliminação e dose total excessiva) (MEECHAN; ROOD, 1997).

A hipersensibilidade ao AL ocorre muito raramente e é mais comumente encontrada para os do grupo éster (COVINO, 1987).

A superdosagem de anestésicos locais na odontologia ocorre na grande maioria das vezes devido à administração de uma grande quantidade de anestésico local em relação à idade e ao peso do paciente, acima de 6,6mg/kg ou ultrapassam 300mg(08 tubetes) numa única dose para um paciente de 70kg (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997). A maioria das superdosagens ocorre em crianças com idade entre dois e seis anos e peso entre quinze e quarenta quilos, apesar de que as reações de superdosagens ao anestésico local também possam ocorrer em adultos (MALAMED, 1999).

Alguns fatores aumentam o risco de superdosagem por anestésicos locais: tratamentos longos em uma única sessão; soluções anestésicas puras sem vasoconstritor; conteúdo de tubetes inteiros(1,8ml) administrados em cada injeção; anestésicos administrados aos quatro quadrantes de uma só vez, como na cirurgia dos terceiros molares; dose máxima excedida, com base no peso corporal do paciente (MALAMED, 2005).

A literatura reporta que manifestações tóxicas, por elevada concentração da mepivacaína no sangue, com efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Cardiovascular (SCV), são semelhantes aos já conhecidos da lidocaína (RITCHIE; GREENE, 1986). Não encontramos relatos sobre a curva da concentração plasmática de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000, em cirurgia para remoção de terceiros molares em humanos, o que motivou ainda mais nosso trabalho, embora existam trabalhos científicos que referenciam esta ocorrência em torno dos 15 minutos após injeção epidural (LAGUARDA *et al.*, 1990).

A variedade de drogas para este fim e as técnicas desenvolvidas para a sua administração estão sempre preocupadas com a melhor eficácia e a redução da toxicidade sistêmica e seus efeitos adversos (LE GUÉVELLO *et al.*, 1993). A razão de a escolha da droga ser a mepivacaína está justificada no largo emprego desta na odontologia e por existirem poucos estudos, até o momento, sobre o emprego desta droga para cirurgia dos terceiros molares.

1.1 Farmacocinética dos anestésicos locais

Os anestésicos locais de uso na prática odontológica possuem estruturas químicas do tipo aminoésteres ou do tipo aminoamida (LAGUARDA, 1990). Várias são as formulações dos anestésicos locais para anestesia odontológica no mercado nacional: lidocaína, mepivacaína, articaína, bupivacaína e etidocaína; os quais por suas propriedades físico-químicas e farmacológicas hoje são mais largamente utilizados (RAMACCIATO *et al.*, 2003). A estrutura química é composta de uma parte lipolítica, maior porção da molécula, uma cadeia, intermediária, e uma parte hidrofílica. Todos os anestésicos locais são anfipáticos (lipofílicos e hidrofílicos), em geral, em extremidades opostas a molécula. A estrutura da molécula de anestésico local se completa por uma cadeia intermediária contendo uma ligação de éster ou de amida, compartilhando esta estrutura com outras substâncias químicas, especialmente os bloqueadores da histamina e os anticolinérgicos. Os anestésicos locais ligados aos ésteres são prontamente hidrolisados em solução aquosa, enquanto os ligados a amidas são resistentes à hidrólise (MALAMED, 2005).

Os anestésicos locais são dispensados como sais, mais comumente o sal cloridrato, dissolvidos em água destilada ou soro fisiológico (SETNIKAR, 1990). O pH da solução anestésica, assim como a do tecido onde este é infiltrado, influencia grandemente na sua ação de bloqueio nervoso. A acidificação diminui a eficácia do anestésico local, assim

como provoca uma sensação de queimação durante a infiltração e com início da anestesia um pouco mais lento (BOKESCH; RAYMOND; ATRICHARTZ, 1987).

Os dois fatores envolvidos na ação dos anestésicos locais são: a difusão da droga através da bainha nervosa e ligações no sítio receptor no canal iônico. A forma inalterada lipossolúvel em base livre no anestésico é responsável pela difusão através da bainha nervosa (HILLE; COURTNEY; DUM, 1975). A taxa de início da ação do anestésico local está relacionada com o pKa (medida de afinidade de uma molécula pelos íons de hidrogênio – H+) do anestésico local e o pH do meio (BIETTER, 1936). O pKa do AL determina o pH (concentração hidrogeniônica) no qual as formas ionizadas e não-ionizadas do agente estão em iguais proporções. O pKa de um agente é, portanto, o fator mais importante na determinação das propriedades da difusão de um AL e de seu período de latência (HAWKINS; MOORE, 2002).

Propriedades como lipossolubilidade, ionização e ligação a proteínas contribuem para a determinação das características clínicas de um agente AL. No entanto, fatores como local de injeção, concentração do agente e do vasoconstritor e o volume injetado também podem influenciar em sua performance clínica (HAWKIN; MOORE, 2002).

O processo de geração e transmissão dos impulsos nervosos é alterado pelos anestésicos locais através de um ou mais dos seguintes modos: alterando o potencial de repouso básico da membrana nervosa; alterando o potencial de limiar; diminuindo a taxa de despolarização; prolongando a taxa de repolarização. Estabeleceu-se que os efeitos primários dos anestésicos locais devem ocorrer durante a fase de despolarização do potencial de ação (DE JONG; WAGMAN, 1963). A membrana nervosa é o ponto em que os anestésicos locais exercem a sua ação farmacológica. Evidências atuais indicam que o potencial de repouso da membrana nervosa não se inaltera com o anestésico local (não se hiperpolariza) e que os anestésicos locais convencionais atuam dentro dos canais da membrana, e não da superfície. Duas outras teorias, a da expansão da membrana e a do receptor específico, recebem crédito hoje (MALAMED, 2005). A teoria da expansão da membrana declara que as moléculas de anestésico local se diluem para regiões hidrofóbicas da membrana excitáveis, produzindo um distúrbio geral da estrutura da membrana e impedindo um aumento da permeabilidade aos íons sódios (LEE, 1976; SEEMAN, 1972). A teoria do receptor específico, a mais favorecida hoje, propõe que os anestésicos locais atuam por ligações com os receptores específicos no canal de sódio (STRICHARTZ; RITCHIE, 1987).

Os anestésicos locais são clinicamente eficazes nos axônios e nas terminações nervosas livres. As terminações nervosas que se situam abaixo da pele intacta só podem ser

alcançadas pela infiltração abaixo da pele, a não ser nos casos em que a pele ou a mucosa estejam lesadas ou com misturas eutéticas de anestésico local, recém-formuladas, que penetram na pele intacta, ainda que de forma lenta (BURCKLEY; BENFIELD, 1993; CAMPHELL *et al.*, 1968).

Depois da administração de um anestésico local nas partes moles próximas a um nervo, as moléculas do anestésico atravessam a distância de um ponto a outro de acordo com o gradiente de concentração. Uma parte do anestésico local infiltrado se difunde em direção ao nervo e nele penetra; uma parte significativa da droga infiltrada se difunde para longe do nervo, ocorrendo: absorção por outros tecidos, diluição por líquidos intersticiais, removidos por capilares e linfáticos, e no caso dos anestésicos do tipo ésteres são hidrolisados (MALAMED, 2005).

As propriedades químicas e farmacológicas de cada fármaco variam substancialmente no que se refere à potência, toxicidade, duração de ação, estabilidade, solubilidade e capacidade de penetrar as mucosas, o que determinará a sua utilização clínica.

Os anestésicos locais podem ser classificados em compostos de ação curta, intermediária (ex.: lidocaína, prilocaína e mepivacaína) e longa (ex.: bupivacaína) (COVINO; VASSALO, 1985). Contudo, há uma discordância entre os pesquisadores, pois a duração da anestesia depende de fatores como o aumento da dose e a associação com vasoconstritores (COVINO; VASSALO, 1985; FUCHS *et al.*, 1997).

Os sais anestésicos mais comumente comercializados no Brasil são os sais anestésicos de potência e ação intermediária (COVINO, 1981).

Depois de absorvidos, os anestésicos locais são distribuídos para todos os tecidos do corpo, cérebro, músculo cardíaco, fígado, rins, pulmão, baço e musculatura esquelética; compreendem os que detêm maior nível de concentração. Todos os anestésicos locais atravessam facilmente a barreira hematocefálica, assim como a placenta, e entram no sistema circulatório do feto (MALAMED, 2005).

O metabolismo dos anestésicos locais é importante, pois a toxicidade geral da droga depende do equilíbrio entre a velocidade de absorção e a velocidade em que ela é removida do sangue, através do processo de absorção tecidual e metabolismo (MALAMED, 2005). Os anestésicos locais do tipo éster são hidrolisados no plasma pela enzima pseudo-colinesterase (KALOW, 1952). Quanto aos do tipo amida, todos os processos metabólicos ocorrem no fígado, com exceção da prilocaína, que sofre metabolismo primário no fígado, com algum metabolismo ocorrendo também possivelmente no pulmão (HARRIS *et al.*, 1968;

ARTHUR, 1981). A excreção dos metabólitos, assim como um percentual da droga na forma inalterada, é eliminada pelos rins (MALAMED, 2005).

Todos os anestésicos locais exercem um grau vasoatividade, na maioria vasodilatação, efeito que aumentará a velocidade de absorção do anestésico local para a corrente sanguínea, diminuindo assim a duração ação anestésica e aumentando a concentração sistêmica e o potencial de toxicidade (MALAMED, 2005).

Misturas de soluções anestésicas poderão ser utilizadas com finalidade de aumentar a eficácia, como também diminuir o risco de toxicidade aos pacientes (RAZA *et al.*, 1991; CANDIDO *et al.*, 2002).

Combinações de amidas e ésteres também poderão ser utilizadas com benefícios para os pacientes, pois os picos de concentração plasmática da droga são diferentes; produzem metabólicos diferentes e a toxicidade das drogas não são aditivas (RAJ *et al.*, 1977).

A dose máxima segura deve ser ajustada tendo em conta a taxa de absorção e de excreção, bem como a potência de cada fármaco. A idade, o peso, a patologia em causa e o grau de vascularização do local de administração são fatores que devem ser considerados na determinação da dose. Os anestésicos locais não dependem da circulação sanguínea para o início da sua ação, mas aquela é importante para o seu fim. A vasoconstrição prolonga, obviamente, a duração da ação de um anestésico local (MALAMED, 2005).

As chances de reações adversas acontecerem são relacionadas com a dose. Doses menores minimizam este risco; grandes doses aumentam-no. A segurança intrínseca dos anestésicos locais, administrados em 65 ocasiões por dentistas clínicos gerais que removeram terceiros molares de universitários, onde em varias ocasiões a dose máxima recomenda (DMR) foi ultrapassada sem que nenhum destes pacientes experimentasse uma reação adversa, indica que os anestésicos locais são drogas extremamente seguras quando administrados a pacientes saudáveis e adultos (MALAMED, 2002).

Quanto à duração, à medida que o anestésico local é removido do nervo, a função deste retorna, ainda que de forma lenta se comparada com o bloqueio. A ligação proteica, a vascularidade do ponto de infiltração e a presença ou ausência de uma substância vasoativa definirão o tempo de retorno da sensibilidade (MALAMED, 2005).

As manifestações clínicas de superdosagem de anestésico local continuarão até que os níveis sanguíneos de anestésico nos órgãos afetados (cérebro, coração) caiam abaixo do nível mínimo ou até que os sinais e sintomas clínicos sejam interrompidos pelo uso de farmacoterapia apropriada (MALAMED, 2005).

Quanto à fisiopatologia, o nível sanguíneo ou plasmático de uma droga é a quantidade absorvida pelo sistema circulatório e transportada no plasma por todo o corpo, medidos em microgramas por mililitro ($\mu\text{g/ml}$) (MALAMED, 2005).

Na prática clínica de anestesia, um anestésico local é aplicado a uma região específica do corpo, produzindo uma depressão reversível da condução nervosa periférica; outros efeitos estão relacionados à absorção para a circulação e suas ações subsequentes sobre membranas excitáveis, incluindo o músculo liso, o miocárdio e o SNC. Os anestésicos locais atravessam a barreira hematocefálica, produzindo depressão do SNC, porém em níveis abaixo dos níveis de superdosagens, podendo-se tirar vantagens terapêuticas como no uso de lidocaína em níveis sanguíneos entre 0,5 e $4\mu\text{g/ml}$, porque assim a lidocaína tem propriedades anticonvulsivantes (REY *et al.*, 1990; AGGARWAL; WALI, 1993; PASCUAL; CIUDAD; BERCIANO, 1992).

Nos casos de superdosagens com anestésicos locais, o tratamento baseia-se na intensidade da reação. Quanto à intensidade da reação, poderemos encontrar desde reações leves, que são transitórias e exigem tratamentos simples ou até nenhum tratamento, às reações de grande intensidade, que podem ser duradouras e exigem tratamento de imediato. A oferta de oxigênio abundante, na grande maioria dos casos, será suficiente e, numa pequena minoria, será necessário o uso de outras drogas (JAFFE, 1993; BRUELLE; COUSSAYE; ELEDJAM, 1994; DE LA COUSSAYE *et al.*, 1993).

Os fenômenos observados poderão transcorrer desde agitação, aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da frequência respiratória, à perda da consciência, convulsão e parada cardiorrespiratória (FELDMAN *et al.*, 1991).

1.2 Farmacocinética da mepivacaína

A mepivacaína é um anestésico local do tipo amida com fórmula química Cloridrato 1-metil-2',6'-pipecoloxilidida ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OHCl}$), descoberto por A.F. Ekenstam, em 1957, e introduzido na odontologia em 1960. É metabolizada no fígado por oxidases microsossomais de função fixa e excretada pelos rins, sendo que 1% a 16% da dose anestésica é excretada inalterada. Seu pKa é de 7,6; o pH da solução pura é de 4,5 e da solução contendo vasoconstritor é de 3,0 a 3,5, com uma ação rápida, em torno de $\frac{1}{2}$ a 2min, meia-vida em torno 1,9h. Sem um vasoconstritor, produzirá anestesia satisfatória de duração moderadamente longa (analgesia pulpar de 20 a 40 minutos). A mepivacaína a 2%, com vasoconstritor – adrenalina 1:100.000, fornece profundidade e duração da anestesia pulpar e

tecido rígido em tona de 60min e tecido mole em torno de 3 a 5h. A dose aceitável (com ou sem um vasoconstritor) é de 6,6mg/kg, não devendo exceder, segundo os autores, a 300mg ou 08 tubetes num paciente de 70kg (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997). Já o fabricante estipula uma dose máxima um pouco maior chegando a 400mg ou 11 tubetes para o paciente de 70kg.

A mepivacaína produz somente leve vasodilatação, colocando-a no primeiro lugar no ranking de escolha dos anestésicos locais sem vasoconstritores em pediatria e geriatria, assim como para pacientes nos quais não é indicado o uso de vasoconstritor e pequenos procedimentos odontológicos de curta duração; e segundo lugar quando na forma mepivacaína a 2%, com adrenalina como droga de escolha para uso em adultos, perdendo apenas para a lidocaína, que foi sintetizada em 1943 e continua até hoje como o anestésico, do grupo amida, de primeira escolha (PRADO *et al.*, 2000). Em um levantamento realizado com dentistas que tratam de crianças no estado da Florida-EUA, 117 profissionais informaram ser a mepivacaína 3% a segunda droga de escolha (CHEATHAM; PRIMOSCH; COURTS, 1992). Um questionário realizado entre trinta cirurgiões-dentistas no II Congresso Internacional de Odontologia, realizado na cidade de Fortaleza-CE, Brasil, apontou a mepivacaína como droga de primeira escolha para anestesia da remoção dos terceiros molares. Em estudo realizado na Universidade Estadual de Feira de Santana, no período de novembro de 2000 a março de 2001, analisando a dose máxima de anestésica local em 60 casos de cirurgias bucodentais, concluiu-se que, em um total de 183 tubetes empregados, a mepivacaína foi a droga mais usada; e a adrenalina, o vasoconstritor (MENDONÇA *et al.*, 2003)

Mepivacaína e lidocaína têm parâmetros farmacocinéticos semelhantes, como também ações no SNC e SCV, diferenciando-se no volume de distribuição, clareamento plasmático e magnitude nos níveis plasmáticos alcançados (RITCHIE; GREENE, 1986).

Dois vasoconstritores, levonordefrina (1:20.000) e adrenalina (1:100.000), são disponíveis com a mepivacaína, os quais passam a contribuir para a duração da ação e hemostasia (MALAMED, 2005). A infiltração ou bloqueio na cavidade oral com mepivacaína deverá ser lenta e com frequentes aspirações. Apesar de ser incomum, pode ocorrer superdosagem de anestésicos locais em odontologia (MEECHAN, 1998).

A incidência de alergia verdadeira, documentada e reproduzível à mepivacaína, um anestésico do tipo amida, é praticamente inexistente. Os sinais e sintomas de superdosagem de mepivacaína geralmente seguem os padrões mais típicos de estimulação do SNC seguida de depressão. Embora seja possível, a ausência de estimulação seguida de

imediate depressão do SNC (sonolência e inconsciência, como visto na lidocaína) é rara com a mepivacaína. Porém, existem relatos de overdose de anestésicos locais; nestes casos, os pacientes apresentaram convulsões e parada cardíaca seguida de morte (BRUELLE; COUSSAYE; ELEDJAM, 1994; LA COUSSAYE *et al.*, 1993).

Desde já se torna evidente a frequência de sua aplicação dentro da cirurgia oral, pois esta apresenta boa eficácia: baixa toxicidade, ação rápida e efeito prolongado (LAGUARDA, 1990).

Para evitar a ocorrência de reações tóxicas após o uso de anestésicos locais, é necessário que o cirurgião-dentista conheça a farmacocinética destes agentes após a injeção intraoral. O estudo da concentração plasmática dos anestésicos locais pode determinar a farmacocinética dos agentes anestésicos e conseqüentemente sua segurança após a aplicação, já que a rota de penetração e a distribuição tecidual dos agentes anestésicos não estão totalmente determinadas (KANJANAWATTANA *et al.*, 2001).

Determinar a concentração plasmática dos anestésicos locais é um método útil para a prática clínica (ADAMS *et al.*, 1989). Estudos farmacêuticos para a análise plasmática de drogas requerem métodos analíticos sensíveis (LE GUÉVELLO *et al.*, 1993). Existe um grande número de métodos para analisar e quantificar os ALs, sendo um dos mais utilizados a HPLC (GROULS *et al.*, 1997).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é um método utilizado em vários estudos para determinar o nível plasmático de anestésicos locais após sua aplicação (ADAMS *et al.*, 1989; VLEETER *et al.*, 1996).

Trabalhos demonstram mais informações sobre a lidocaína do que sobre a mepivacaína, devido à sua aplicação e disponibilidade de técnicas analíticas de fácil aplicação (VERGARA; ALACARAZ; TORRES, 1983; SANGRADOR *et al.*, 1988).

Klein *et al.* (1994) descreveu um método simples, rápido e sensível de HPLC com UV para detecção e mensuração de lidocaína e prilocaína e orto-toluidina em uma pequena amostra de plasma.

HPLC é um excelente método para verificar a concentração de anestésicos locais (WAHLSTEDT *et al.*, 1984).

Os trabalhos que fazem referências aos níveis de concentração sistêmica da mepivacaína, após injeção desta droga, são bastante escassos, de maneira que há muita necessidade que se elaborem estudos para obtermos mais informações sobre a sua farmacocinética (LAGUARDA, 1990).

Tucker e Matter (1975) compararam os níveis de concentração sistêmica de quatro tipos de anestésicos, de uso local, administrando uma dose de 44,16mg de cada medicamento em voluntários saudáveis. Os níveis de concentração sistêmica variaram na ordem: bupivacaína > mepivacaína > lidocaína > etidocaína.

Poderemos deparar com situações de concentrações sistêmicas de AL elevada, devido à injeção inadvertida no interior de um vaso ou intratectal, que poderá levar a uma reação de toxicidade (DESCOTES; EVREUX, 1988).

As técnicas de detecção de injeção intravascular de anestésicos locais podem reduzir, mas não eliminam a possibilidade de eventos indesejáveis. Relatos na literatura confirmam que, quando feita grande quantidade de AL, em anestésias regionais, em local com equipamento de monitorização do paciente e por profissional treinado, à prestação dos primeiros socorros, os pacientes que manifestaram reações adversas e prontamente foram tratados saíram sem sequelas (CURTIS *et al.*, 2004). Mesmo com aspiração negativa, estima-se que cerca de 20% das injeções sejam feitas intravascularmente, nas regiões de cabeça e pescoço (LIPP *et al.*, 1993).

Baseado no conhecimento de tais princípios e na prática da clínica cirúrgica, em que, para procedimentos cirúrgicos de remoção dos terceiros molares humanos em quantidade de duas ou quatro unidades por sessão, os níveis de concentração do anestésico local na corrente sanguínea poderão chegar a níveis muito próximos do nível de toxicidade, nos propomos a estudar através de mensuração da concentração sistêmica, através de coleta e análise, em aparelho de High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), de amostras de sangue de pacientes que foram submetidos a anestesia local com mepivacaína 2%, com adrenalina 1:100000, para a remoção dos terceiros molares em um grupo onde dois dentes foram removidos por vez e em outro grupo em que foram removidos os quatro sisos de uma só vez.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar as concentrações plasmáticas da mepivacaína, pressão arterial e frequência cardíaca nas cirurgias de dois e quatro terceiros molares humanos após a injeção de 5,4 e 10,8mL de solução anestésica de mepivacaína a 2% com adrenalina 1:100.000.

2.2 Objetivos Específicos

1. Quantificar e comparar os valores das concentrações plasmáticas de mepivacaína nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos da injeção da solução anestésica local nas cirurgias de dois e quatro terceiros molares.

2. Investigar se as concentrações plasmáticas máximas de mepivacaína foram proporcionais aos pesos corpóreos.

3. Investigar e comparar os valores da pressão arterial e frequência cardíaca nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a injeção da solução anestésica, nos pacientes submetidos à remoção de dois ou quatro terceiros molares.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Submissão do trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa

A pesquisa somente foi iniciada após a apreciação e emissão do protocolo de número 02499/07, (ANEXO A) de 12 de maio de 2007.

O estudo é do tipo clínico interventivo de caráter quantitativo, com dados mensuráveis para análise e interpretação. O Projeto de Pesquisa, constando das partes essenciais como o delineamento experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido, (ANEXO B) foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dr. José Frota – IJF, credenciado pelo Conselho Nacional de Estudos e Pesquisa (CONEP), do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS), para que fosse apreciado integralmente. As alterações sugeridas pelo CEP foram elaboradas e incorporadas ao projeto, e este reapreciado.

Aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dr. José Frota, o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as Revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000), e suas regulamentações locais conforme as Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS/MS. A pesquisa desenvolveu-se em seres humanos de ambos os sexos, ficando os investigadores responsáveis em realizar o estudo sob rigoroso respeito aos critérios constantes no projeto aprovado pelo Comitê de Ética.

3.2 Benefícios da pesquisa

O estudo foi relevante, visto que são comuns as cirurgias ambulatoriais de terceiros molares, e a mepivacaína é utilizada com frequência, tornando-se de extrema importância investigar o comportamento dos níveis plasmáticos e suas possíveis manifestações clínicas tóxicas.

Primeiramente, os maiores beneficiários foram os próprios pacientes, os quais necessitavam remover os dentes independentemente da participação no estudo, pois se tratava de uma indicação cirúrgico-terapêutica e não envolveu quaisquer ônus para os mesmos.

Em segundo lugar, a utilização da mepivacaína nas cirurgias de terceiros molares é extremamente comum, embora os estudos realizados nesta área da cirurgia e suas

concentrações sistêmicas em humanos sejam raros. Considerando o âmbito da atividade dos cirurgiões-dentistas, em especial aqueles que se dedicam à cirurgia bucomaxilofacial, estes terão dados concretos sobre o comportamento da variação sistêmica da mepivacaína no seu uso clínico, dando importante e fundamentada contribuição científica quanto à segurança clínica, uma vez que os anestésicos locais quando mal empregados expõem os pacientes a riscos de vida em razão de complicações diversas iminentes. Além disso, aqueles dedicados ao magistério foram subsidiados pelos resultados de nosso estudo na transmissão de informações farmacológicas e clínicas ao discorrer sobre os benefícios, riscos e cuidados necessários no uso da mepivacaína.

Quanto à não maleficência, o estudo por si só não apresentou qualquer malefício, pois a remoção dos dentes é imperativa como forma terapêutica e não traz consigo maiores danos do que o desconforto inerente às cirurgias para remoção de dentes. Adicionalmente, a iniciativa de remover os dentes partiu da necessidade do próprio paciente que procurou o atendimento, portanto ele já sabia que se tratava de procedimento cirúrgico invasivo.

3.3 Confidencialidade

Os investigadores e instituições envolvidas se comprometem a permitir a realização de atividades de monitoração por parte de auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso seja necessário, o acesso aos dados brutos, únicos e exclusivamente para fins relacionados ao estudo.

Não obstante, este direito de acesso implica a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderão ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos voluntários.

Caso qualquer das autoridades envolvidas não esteja obrigada por lei a manter os dados em sigilo, não será permitido que estas tenham acesso a qualquer documento em que os dados de identificação do voluntário se encontrem disponíveis.

3.4 População e amostra

A população/amostra é composta por 26 pacientes, de ambos os sexos, sendo nove masculinos e dezessete femininos, com dois ou quatro terceiros molares com indicação de remoção cirúrgica.

3.5 Seleção dos pacientes

Os grupos de pacientes participantes do estudo foram formados dentre aqueles que procuraram atendimento na disciplina de Cirurgia Buco-Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Ceará. Para fazer parte do estudo, tiveram que atender a todos os critérios de inclusão, cujos dados clínicos foram informados pela anamnese e constados em fichas clínicas individualizadas (Anexo D). Além da avaliação clínica pré-operatória, solicitou-se radiografia panorâmica realizada na Disciplina de Radiologia do Curso de Odontologia Universidade Federal do Ceará (UFC) ou no Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) de Fortaleza, conforme declarações (Anexos E) que formalizavam os serviços prestados ao presente estudo. Os exames laboratoriais, hemograma e coagulograma completos, transaminase glutâmico pirúvica (TGP), transaminase glutâmico oxalacética (TGO), ureia, creatinina e glicemia foram realizados no Laboratório de Análise Clínica do Instituto Dr. José Frota (IJF).

3.6 Critérios de inclusão

Pacientes adultos classificados como ASA I pelos critérios de avaliação da Sociedade Americana dos Anestesiologistas (Quadro 1), portadores de dois ou quatro terceiros molares com indicação para a remoção cirúrgica e que aceitem participar do estudo após ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A). As inclusões dentárias deverão ser de acordo com as classificações propostas por Winter e Pell & Gregory (PETERSON *et al.*, 2005) e os exames complementares devem estar dentro dos parâmetros de normalidade.

Quadro 1 – Critérios de avaliação física

ASA – I	Paciente saudável normal.
ASA – II	Paciente com doença sistêmica leve e moderada.
ASA – III	Paciente com doença sistêmica severa que limita a atividade, mas não é incapacitante.
ASA – IV	Paciente com doença sistêmica severa que limita a atividade e é uma ameaça constante à vida.
ASA – V	Paciente moribundo, cuja sobrevida esperada é inferior a 24 horas com ou sem cirurgia.
ASA – VI	Paciente clinicamente morto sendo mantido para transplante de órgãos.

Fonte: Malamed (2005)

3.7 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram quaisquer alterações dos sinais vitais: temperatura, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR); ou o não enquadramento aos critérios de classificação de ASA I, segundo a Sociedade Americana dos Anestesiologistas – pacientes com exames radiográficos que apresentaram imagem suspeita de alto grau de dificuldade ou risco para a remoção dos dentes sob anestesia local foram eliminados do estudo. Foram excluídos também os pacientes com história de precedentes alérgicos a medicamentos, alterações renais, hepáticas, cardiológicas, glicêmicas, desvios dos valores normais dos exames laboratoriais ou ainda pacientes que estavam usando medicamentos que poderiam interferir no metabolismo e na eliminação dos anestésicos locais (AL). A ocorrência da necessidade de infiltrações adicionais de AL no transoperatório que superassem as doses máximas recomendadas indica a necessidade de excluir e abortar o procedimento. Foram finalmente excluídos os casos em que as retiradas de amostras sanguíneas ou verificações dos sinais clínicos vitais não ocorreram nos respectivos momentos preestabelecidos. Qualquer adversidade na técnica de anestesia que dificultar o controle do volume anestésico injetado foi motivo de exclusão da pesquisa.

3.8 Técnica de anestesia local

Para a exérese dos dentes inferiores, foram anestesiados os nervos alveolar inferior, lingual e bucal, pela técnica infiltrativa regional, com complementação anestésica por infiltração na região vestibular correspondente do terceiro molar. Para os dentes superiores, foram bloqueadas as terminações nervosas dos nervos alveolares superiores posteriores e

anestesia complementar regional do nervo palatino nas imediações do forame palatino posterior. Foram excluídos do estudo os pacientes que necessitaram de injeções anestésicas intraligamentares ou o emprego de qualquer outra técnica de anestesia que dificulte apurar com exatidão o volume adicional de anestésico injetado no interior dos tecidos. Durante a aplicação, certificou-se de que a injeção não ocorreria intravascularmente.

3.9 Grupos de estudo e solução anestésica

Foram selecionados 26 pacientes subdivididos em dois grupos, I ($n=15$) e II ($n=11$), segundo a cirurgia de dois ou quatro terceiros molares removidos em sessão única, respectivamente.

A escolha da mepivacaína a 2% com adrenalina a 1:100.000 resultou de um questionário dirigido a cirurgiões-dentistas especialistas em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial, para investigar qual a solução anestésica utilizada nas cirurgias para a remoção de terceiros molares durante o II Congresso Internacional de Odontologia, realizado em Fortaleza-Ceará, no ano de 2006. Um estudo sobre o tipo de solução anestésica mais comumente utilizada em cirurgias orais mostrou o predomínio de mepivacaína com adrenalina (MENDONÇA *et al.*, 2003), um dado condizente com a nossa pesquisa. Na Florida-EUA, em levantamentos realizados sobre o tipo de anestésico local de escolha para o atendimento de pacientes pediátricos, a mepivacaína 3% destacou-se como o segundo anestésico local mais utilizado (CHEATHAM; PRIMOSCH; COURTS, 1992). Outro estudo revelou a mepivacaína 2% com adrenalina como o anestésico de escolha para adultos, perdendo apenas para a lidocaína (PRADO *et al.*, 2000).

No uso clínico das soluções anestésicas, tem-se bem estabelecido as quantidades máximas a serem empregadas por sessão de acordo com o peso corpóreo do paciente (MALAMED, 2005). Considerando que a mepivacaína tenha dose máxima recomendada pelo fabricante de 6,6mg/kg, significa dizer que um indivíduo adulto pesando 40kg pode receber até 264mg. Esses dados deram suporte para que fossem previamente estabelecidos os volumes de solução anestésica a serem utilizados nas cirurgias de forma segura e com margem de segurança quanto à necessidade de injeções adicionais. Portanto, ficou decidido o uso de 5,4ml e 10,8ml de solução anestésica contendo o equivalente a 108 e 216mg de mepivacaína, na remoção de dois e quatro terceiros molares, respectivamente. Porém, nos casos em que houve a necessidade de serem infiltradas quantidades complementares no transoperatório, o suficiente para levar a termo a cirurgia, foram registrados o volume e o tempo. Em nenhum

dos grupos houve necessidade de injeção de AL (mepivacaína 2% com adrenalina a 1:100.000) superior à dose máxima recomendada, 14,4ml (8 tubetes), caso que constituiria critério de exclusão do paciente da amostra.

Em nossa amostragem de pacientes, os pesos corpóreos dos grupos I e II variaram de 45 a 79kg e de 46 a 94kg, respectivamente, ressaltando que os dois pacientes de menor peso, 45 e 46kg, não receberam injeções adicionais de anestésico durante a cirurgia. Como a adrenalina está presente na solução anestésica na concentração de 1:100.000 e a quantidade máxima por sessão deverá ser de 0,2mg em paciente normal (MALAMED, 2005), para atingirmos doses tóxicas teríamos que injetar 20ml de solução anestésica, uma quantidade muito acima dos 10,8ml utilizados na presente pesquisa.

3.10 Ambiente cirúrgico e monitoramento do paciente

Os pacientes encaminhados do ambulatório de cirurgia buco-dentária da UFC compareciam ao ambulatório de odontologia do hospital Instituto Dr. José Frota (IJF), em Fortaleza, Ceará, Brasil, para uma primeira consulta onde era realizada uma avaliação completa, preenchimento de ficha clínica, anamnese, solicitação dos exames laboratoriais, aferimento de peso, frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio, leitura e assinatura do termo de consentimento. Uma segunda visita do paciente era agendada para avaliação dos exames e, se estivessem dentro dos padrões exigidos, as cirurgias seriam realizadas. Imediatamente antes da cirurgia, os pacientes foram puncionados na veia intermédica do cotovelo com gelco nº 18, acesso que foi mantido durante todo o período experimental de 120 minutos para a coleta das amostras sanguíneas. O acesso foi mantido com soro fisiológico 0,9% correndo 20gts/min.

Para o monitoramento dos pacientes, foram utilizadas oxímetro de pulso, medidas regulares da pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma em cardioscópio, de acordo com as recomendações mínimas da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (D'ERAMO; BOOKLESS; HOWARD, 2003). Quaisquer alterações dos sinais vitais no transoperatório que ameaçassem a vida do paciente seriam suficientes para abortar a cirurgia e adotar as medidas de urgência se necessário.

3.11 Coleta das amostras sanguíneas

No intervalo de 120 minutos, foram colhidas 10 amostras de 4ml de sangue nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 após injeção do anestésico local. O tempo zero é a amostra controle antes da aplicação do anestésico local. Vários trabalhos reportam coletas de sangue em intervalos de tempo similares, correlacionando as concentrações plasmáticas de AL e seus efeitos cardiovasculares sistêmicos (LAGUARDA *et al.*, 1990; BURM *et al.*, 1997; BOULOUX; PUNNIA-MOORTHY, 1999; CHIN *et al.*, 2003; VIANA *et al.*, 2005). As coletas foram realizadas em seringas descartáveis de 5ml conectadas ao equipamento tipo torneira instalado entre o gelco e equipo de soro. Após a coleta, as amostras foram dispensadas em tubetes Vacutainer[®] contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), para evitar a coagulação. As amostras foram encaminhadas ao banco de sangue do Hemoce, no hospital Instituto Dr. José Frota, para que fossem centrifugadas a 2500rpm por 10 minutos para extrair a fração plasmática, material de nossa pesquisa. À medida que o plasma das amostras sanguíneas fosse extraído, era acondicionado em recipiente próprio, Eppendorf[®], Adria Laboratórios, com registro de tempo de cada coleta, mantido em potes plásticos, etiquetados com o nome do paciente e todas as informações inerentes a cada amostra. Finalmente foram congeladas e armazenadas a -70°C em freezer, Thermo Scientific Revco[®], na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, até que fossem processadas e analisadas quantitativamente em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE ou HPLC).

3.12 Processamento e análise das amostras

3.12.1 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A análise quantitativa das concentrações plasmáticas de mepivacaína foi realizada em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou High-Performance Liquid Chromatography – HPLC) do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará.

A cromatografia é um método físico-químico de separação fundamentado na migração diferencial de componentes de uma mistura que ocorre devido a diferentes interações entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária, esta representada por uma coluna contendo pequenas partículas de sílica ou alumina capaz de adsorver grande parte

dos componentes da mistura. A fase móvel, contendo a substância em estudo, é arrastada através da coluna sob os efeitos de uma bomba de alta pressão.

O equipamento consiste de um cromatógrafo da linha Alliance[®] da marca Waters (Milford, Massachusetts – EUA), com um módulo Waters 2696, composto por uma bomba de duplo pistão, carrossel com capacidade para 120 amostras e autoinjeter de amostras, uma coluna XTerra[®] RP-8 da marca Waters (Milford, Massachusetts – EUA) de dimensões 250 x 4,6mm e de 5 μ de tamanho de partícula, equipado com um detector por absorção no Ultravioleta (UV) –Visível, Waters 2681. Os dados foram coletados pelo software Empower[®] Waters (Milford, Massachusetts – EUA), instalado em um computador Pentium IV, placa Intel 512 MB de RAM, e impressora HP DeskJet 3650, acoplados ao sistema. É válido como um método eficiente e sensível para detectar pequenas flutuações nos níveis plasmáticos de anestésicos locais (ADAMS *et al.*, 1989; VLEETER *et al.*, 1996; GROULS *et al.*, 1997).

3.13 Soluções e preparo das fases móveis

3.13.1 Soluções padrão

O padrão USP de mepivacaína foi adquirido do laboratório Sigma-Aldrich. As soluções padrão utilizadas foram preparadas em água MILLI-Q[®] Millipore Corporation (Bedford, MA, EUA), nas concentrações de 1,0 a 50 μ g/ml, a partir da diluição da solução padrão estoque preparada na concentração de 1,0mg/ml de mepivacaína. Todas as soluções foram armazenadas a -20°C e protegidas da ação direta da luz.

3.13.2 Plasma branco

As amostras de plasma humano livres de mepivacaína, denominadas de plasma branco, foram fornecidas pelo Hemocentro do Ceará (Hemoce) e foram armazenadas a -70°C até o momento da análise. As amostras em uso eram inicialmente descongeladas à temperatura ambiente.

3.13.3 Soluções tampão

Os reagentes empregados na preparação das soluções tampão (fosfato de sódio bibásico, hidróxido de sódio e ácido acético glacial) foram obtidos do laboratório Vetec. Tais soluções foram preparadas pela dissolução de sais em água e seus valores de pH foram ajustados com soluções de ácidos ou bases. Todas elas foram armazenadas a 4°C por um período de até 5 dias. A água utilizada na preparação das soluções foi purificada para a eliminação de resíduos orgânicos e inorgânicos empregando o sistema MILLI-Q[®] Millipore Corporation (Bedford, MA, EUA). Antes do uso, as soluções tampão foram filtradas em uma membrana da marca Millipore, com poros de 0,45µm (Bedford, MA, EUA). Para medir o pH da solução tampão, utilizou-se um peagâmetro WTW modelo 330i.

3.13.4 Fase móvel

A fase móvel foi preparada de acordo com o procedimento adotado por Tanaka *et al.* (2006). É constituída de uma mistura ternária dos solventes metanol, acetonitrila e fosfato de sódio monobásico (NaH₂PO₄) 30mM na proporção de 20:20:60, ajustada em pH 5,6 pela adição de solução tampão, seguindo-se de dasgaseificação por 10 minutos em banho ultrassônico, aparelho Unique (modelo 6A-300) acoplado a um sistema a vácuo, e finalmente ajustada ao detector Ultravioleta (UV) a 210nm. O fluxo empregado foi de 1ml/min e a coluna foi mantida à temperatura de 30°C. Os solventes metanol e acetonitrila de grau cromatográfico foram obtidos dos laboratórios Farmacêuticos Vetec e BT Baker, respectivamente.

3.14 Processo de validação do método

3.14.1 Preparo das amostras

Após estabelecidas as condições para análise da mepivacaína, a etapa subsequente foi desenvolver um método de remoção do componente proteico plasmático e posterior concentração da amostra, de modo a obter uma máxima extração do fármaco.

Desse modo, foi utilizado um método de precipitação das proteínas plasmáticas utilizando acetonitrila. Amostras de 1ml de plasma branco foram fortificadas utilizando 50µL de solução 10µg/ml de mepivacaína. Em seguida, 1ml de acetonitrila foi adicionado à amostra

de plasma fortificado e agitado em vórtex por 1min. Após a agitação, a mistura foi centrifugada à 4500rpm por 10 minutos. Foi removido 1,5ml do sobrenadante e evaporado à secura em banho-maria à 40°C sob fluxo de ar comprimido. O sólido seco foi reconstituído utilizando 200µl de água MILLI-Q, depois agitado em vórtex por 30 segundos e em seguida injetado no equipamento de HPLC. Amostras do plasma branco livre do fármaco e alíquotas de 1ml de água MILLI-Q também foram processadas, para que se pudesse verificar a presença de interferentes endógenos no plasma e a pureza dos reagentes, respectivamente.

3.14.2 Validação do método

As condições de preparação das amostras juntamente com a etapa de análise cromatográfica do método foram validadas para assegurar a sua qualidade, confiabilidade e aplicabilidade.

A validação inclui todos os procedimentos requeridos para avaliar um método empregado na determinação da concentração de um analito presente na matriz biológica. A validação dos métodos analíticos para a quantificação de fármacos e seus metabólitos em amostras biológicas tem um papel significativo na avaliação e interpretação de dados cinéticos (bioequivalência e biodisponibilidade) requeridos em estudos farmacológicos e toxicológicos, clínicos e pré-clínicos e em outras aplicações relativas à investigação e aplicação de novos fármacos (US. Food and Drug Administration, 2001).

O método desenvolvido foi validado segundo recomendações da literatura (FDA, 2001; BRASIL, 2003) para análise de fármacos em fluidos biológicos, visando à aplicação em estudos de disposição cinética.

3.14.3 Recuperação do analito (mepivacaína)

A recuperação mede a eficiência de um método analítico no processo de extração de um analito, dentro de um limite de variação. Esta recuperação mostra a eficiência de extração, expressa como o percentual da quantidade conhecida do analito. É resultante da comparação dos resultados analíticos de amostras brancas, acrescidas de padrão de mepivacaína submetidas ao processo de extração, com os resultados analíticos de soluções padrão não extraídas. Porcentagens de recuperação do analito e do padrão interno próximos a 100% são desejáveis, porém são aceitos valores menores desde que a recuperação seja precisa e exata (BRASIL, 2003).

A recuperação do método foi avaliada analisando amostras de 1ml de plasma branco fortificadas com mepivacaína nas concentrações plasmáticas de 0,25, 2,5 e 5µg/ml em quintuplicata para cada concentração e processadas de acordo com os procedimentos de preparação de amostra previamente estabelecidos. A concentração dessas amostras foi calculada com base em curva analítica das soluções padrão não submetidas ao procedimento de extração.

Cálculo da recuperação (R):

Concentração real (CR)	100%
Concentração obtida (CO)	% Recuperação (R)

$$R = \frac{CO \times 100}{CR}$$

Figura 1 – Equação de cálculo da curva analítica das soluções padrões
Fonte: (BRASIL, 2003)

3.14.4 Linearidade

A linearidade representa a capacidade de um método produzir resultados que são diretamente (ou através de transformação matemática bem definida) proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de uma faixa determinada.

A linearidade foi avaliada através da construção de curvas analíticas de amostras de plasma branco (1ml) fortificadas com mepivacaína nas concentrações plasmáticas de 0,25, 0,5, 1, 2,5, 5µg/ml processadas como descrito anteriormente.

A partir dos resultados encontrados, foram construídas curvas analíticas relacionando a área dos picos (eixo das ordenadas) *versus* suas respectivas concentrações (eixo das abscissas). A análise estatística dos dados foi obtida pelo método da regressão linear dos mínimos quadrados e expressa pela equação $y = ax + b$, utilizando o software Excel 2003 (Microsoft®), onde (a) corresponde ao coeficiente angular dado pela inclinação da reta e (b) dado pelo coeficiente linear, dado pelo ponto de interseção da reta com o eixo das ordenadas.

A faixa de linearidade foi determinada usando o coeficiente de correlação linear (r^2) de modo que se obtivesse um valor acima de 0,98 (BRASIL, 2003).

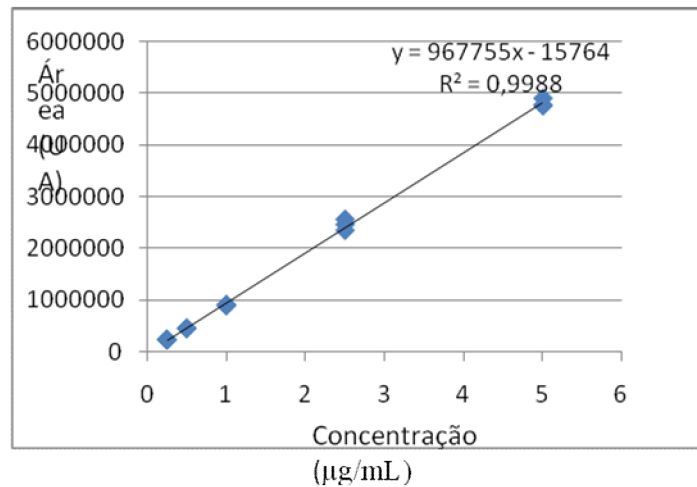


Figura 2 – Gráfico demonstrativo do coeficiente de correlação linear (r^2)
 Fonte: (BRASIL, 2003)

3.14.5 Limite de quantificação

O limite de quantificação é tido como a menor concentração do analito que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis. Na prática, esse parâmetro pode ser considerado como a menor concentração da curva analítica, se:

- a resposta produzida pelo analito na concentração correspondente ao limite de quantificação for pelo menos cinco vezes maior que a apresentada por amostras de plasma branco;
- a resposta produzida por cada analito puder ser identificável e reproduzível com uma precisão de 20% e exatidão entre 80-120% (FDA, 2001).

O limite de quantificação foi determinado a partir de 1ml de plasma fortificado (n=5) com 0,1µg de mepivacaína. Essas amostras foram analisadas com base em uma curva analítica preparada com dados de amostras de plasma fortificado com mepivacaína nas concentrações de 0,25, 0,5, 1, 2,5, 5µg/ml em triplicata para cada concentração.

Para o método proposto, a menor concentração quantificável do analito que apresenta os requisitos acima estabelecidos foi de 0,1µg/ml (ver tabela), com cromatograma para a mepivacaína aos 7,234±1,2min. Comprovando ser um método sensível, confiável e seguro. Grouls *et al.* (1997) demonstraram tempos de 3,43min, enquanto Murtaza *et al.* (2002) detectou picos aos 2min; já experimentos com ensaio de mepivacaína e enantiômeros em plasma humano mostraram tempos de 4,6min (R+) e 5,8min (S+) com limite de detecção de 3ng/ml (VLETTER *et al.*, 1995). Adams *et al.* (1989) encontraram limites de 30ng/ml e

Kanjanawattana *et al.* (2001), ao avaliarem concentrações plasmáticas de lidocaína e bupivacaína, definiram tempos distintos nos cromatogramas, sendo para a lidocaína em torno de $3,54 \pm 0,2$ min e para a bupivacaína de $8,79 \pm 0,08$ min. Estudo comparando bupivacaína com outros sete tipos de AL conseguiu parâmetros de detecção a partir de 2 ng/ml, e os níveis de concentração plasmática chegaram a $7,35 \pm 5,1$ µg/ml (LE GUÉVELLO *et al.*, 1993), o que vem a respaldar a diversidade de tempos e limites de detecção para um mesmo fármaco, assim como para fármacos diferentes.

Tabela 1 – Resultados obtidos da extração

<i>Concentração Plasmática</i> (µg/ml) n=5	<i>Mepivacaína</i>	
	<u>Recuperação (%)</u>	<u>%CV (%)</u>
<u>0,25</u>	<u>88,82</u>	<u>6,21</u>
<u>2,5</u>	<u>98,09</u>	<u>1,16</u>
<u>5</u>	<u>94,33</u>	<u>5,26</u>

n = número de amostras, %CV = coeficiente de variação (precisão)

Fonte: Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Departamento de Farmácia

A tabela mostra que foi possível recuperar a mepivacaína com valores acima de 85% e com %CV abaixo de 7%. O método então provou ser adequado para a extração do fármaco a partir da matriz biológica.

3.14.6 Precisão (repetibilidade) e exatidão

Precisão e exatidão determinam o erro da análise e são os critérios mais importantes para a avaliação do desempenho de um método analítico. A precisão de um método descreve a proximidade das medidas individuais de um analito quando um procedimento é aplicado repetidas vezes para múltiplas alíquotas de um único volume homogêneo da matriz biológica (US Food and Drug Administration, 1995).

O cálculo da precisão normalmente é expresso em função do coeficiente de variação ou estimativa do desvio padrão relativo (CV%), em quintuplicata para cada concentração (0,25, 2,5, 5 µg/ml). A precisão é dada como:

$$CV(\%) = \frac{s}{X} \times 100$$

CV = Coeficiente de variação; X = Média das medidas; s = Estimativa do desvio padrão

Fonte: (BRASIL, 2003)

A exatidão de um método analítico que descreve a proximidade entre os resultados obtidos pelo método e os valores reais de concentração do analito. Esta representa o grau de concordância entre os resultados individuais e um valor aceito como referência. A exatidão deve ser determinada utilizando-se no mínimo três concentrações, realizando-se no mínimo cinco determinações por concentração. O desvio não deve exceder 15%, exceto para o limite de quantificação, para o qual se admite um desvio máximo de 20% (BRASIL, 2003).

A exatidão é dada pela fórmula:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{Concentração média experimental} \times 100}{\text{Concentração teórica}}$$

Fonte: (BRASIL, 2003)

Tabela 2 – Resultados obtidos para os testes de precisão e exatidão intradias e interdias

<i>Concentração Nominal (µg/ml)</i>	<i>Concentração analisada (µg/ml)</i>	<i>Precisão (%CV)</i>	<i>Exatidão (%)</i>
Intradia (n=5)			
0,1	0,0897	5,1	89,73
0,25	0,2435	4,7	97,41
2,5	2,5625	2,5	102,5
5	4,7893	5,3	95,78
Interdia (n=5)			
0,25	0,2518	4,6	100,71
2,5	2,4426	4,4	97,70
5	4,74	1,7	94,96

Fonte: Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Departamento de Farmácia

Como mostrado acima, os resultados obtidos ficaram dentro dos parâmetros estabelecidos pelos órgãos fiscalizadores (FDA, Anvisa), o que faz com que o método se torne válido para a análise da mepivacaína em amostras plasmáticas.

A validação da metodologia utilizada foi realizada de acordo com os procedimentos adotados pela Anvisa, contidos na RDC 899/03. (BRASIL, 2003).

4 RESULTADOS

4.1 Concentração plasmática de mepivacaína

Os dados apresentados resultaram da análise de amostras sanguíneas que quantificaram os níveis plasmáticos de mepivacaína por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), após injeções de solução anestésica local (AL), mepivacaína a 2% com adrenalina diluída de 1:100.000, em cirurgias para remoção de terceiros molares em humanos.

Do total de 26 pacientes operados que tiveram amostras sanguíneas coletadas nos intervalos de zero, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a aplicação, apenas as amostras de 21 pacientes foram processadas e mensuradas quanto aos níveis plasmáticos de mepivacaína, os quais foram subdivididos em grupos I e II. O Grupo I constituiu-se de 12 pacientes submetidos à injeção local de 5,4ml de AL, operados para a remoção de dois terceiros molares, cujas idades variaram de 18 a 32 anos e peso corpóreo de 45 e 79kg. O Grupo II constituiu-se de 9 pacientes submetidos à injeção de 10,8ml de AL, operados para a remoção de quatro terceiros molares, com idades variando de 20 a 35 anos e peso corpóreo de 57 a 94 anos. As amostras dos 5 pacientes não analisadas foram excluídas do estudo por questões técnicas no processamento das leituras. Apenas dois pacientes de cada grupo experimental receberam doses adicionais de 36mg de solução anestésica (Gráfico 4).

Os níveis plasmáticos de mepivacaína em ambos os grupos foram crescentes e significativos entre si em todos os respectivos intervalos de coletas das amostras sanguíneas. Os dois grupos esboçaram um padrão de semelhança e proporcionalidade na curva de concentrações plasmáticas de mepivacaína muito coerente com as quantidades de AL aplicadas (Gráfico 1). Isso mostra a confiabilidade da metodologia aplicada na obtenção de nossos resultados, uma vez que o Grupo II recebeu o dobro da quantidade de AL do Grupo I. Em termos percentuais, o Grupo II apresentou aumentos percentuais em relação ao Grupo I de 125,93%, 75,14%, 92,54%, 72,10%, 86,36%, 104,22%, 109,79%, 126,05% e 121,15% na concentração plasmática de mepivacaína relativos aos intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a aplicação, respectivamente. Os Grupos I e II atingiram concentrações médias máximas de mepivacaína de $2,33 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ (n=12) e $4,01 \pm 0,69 \mu\text{g/ml}$ (n=9) após 20 minutos da aplicação de AL, respectivamente.

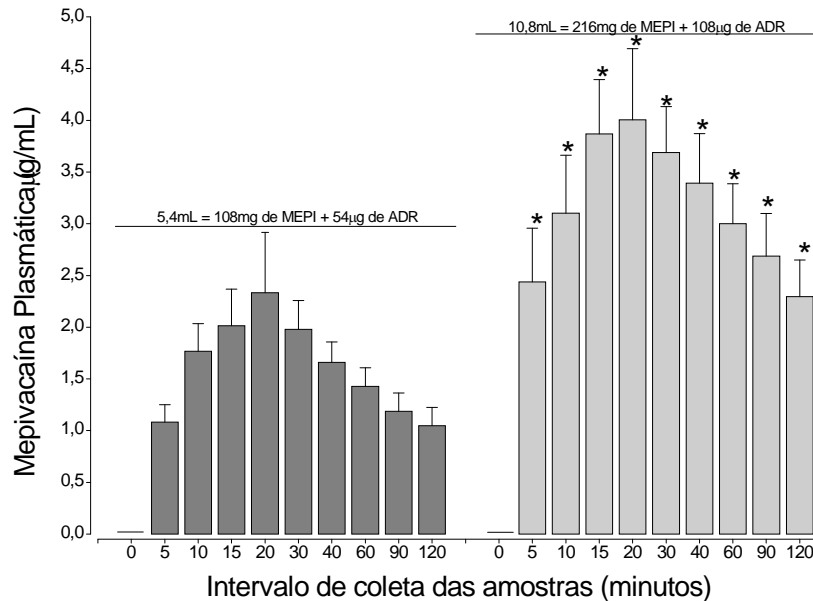


Gráfico 1 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína

Concentrações plasmáticas de mepivacaína (MEPI) após a injeção de 5,4 mL e 10,8 mL de solução anestésica local de mepivacaína a 2% com adrenalina (ADR) na diluição de 1:100.000 nas cirurgias para remoção de dois (cinza escuro, $n=12$) e quatro (cinza claro, $n=9$) terceiros molares humanos, respectivamente. Os valores mostrados são médias \pm erro padrão médio (barras verticais) de “ n ” pacientes operados. Os resultados foram considerados estatisticamente diferentes para $p < 0,05$ (*), quando comparados os intervalos correspondentes entre os dois grupos.

Fonte: Elaboração própria

4.2 Pressão arterial e frequência cardíaca

Desde que a solução anestésica local (AL) contenha adrenalina na concentração de 1:100.000, foram mensurados os valores de pressão arterial (PA) nos 26 pacientes operados, os quais constituíram-se em dois grupos, I e II. O Grupo I com 15 e o Grupo II 11 pacientes operados para remoção de dois e quatro terceiros molares, respectivamente. Os valores de PA foram aferidos na consulta pré-operatória (PO) e regularmente nos intervalos de zero, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a injeção local de 54 µg e 108 µg de adrenalina (ADR) nos pacientes do grupo I e II, respectivamente. Os resultados foram obtidos comparando-se os valores de PA nos respectivos momentos correspondentes entre os dois grupos. Na aferição da PA sistólica aos 40 minutos após a aplicação do AL o resultado foi significativo, com valores médios de $114,6 \pm 2,70$ e $123,55 \pm 3,16$ mmHg para os Grupos I e II, respectivamente, mas a PA diastólica permaneceu estatisticamente inalterada (Gráfico 2). Nos

demais intervalos, os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas, tanto para a PA sistólica quanto para a PA diastólica. Os resultados de cada grupo analisado independentemente mostraram que as médias da PA sistólica e diastólica de todos os intervalos onde se aferiu a PA não foram significantes quando comparados com os valores obtidos na consulta PO, mostrando que as dosagens de ADR injetadas localmente não interferem na PA de indivíduos normotensos.

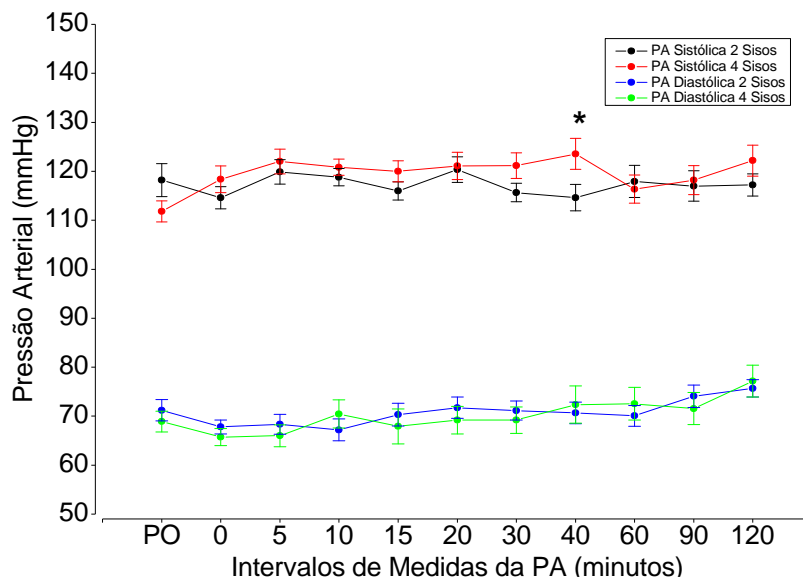


Gráfico 2 – Pressão arterial sistólica e diastólica

Comparação dos valores da pressão arterial (PA) sistólica e diastólica após a injeção de 5,4 e 10,8mL de solução anestésica local de mepivacaína a 2% com adrenalina (ADR) na diluição de 1:100.000 nas cirurgias para remoção de dois (n=15) e quatro (n=11) terceiros molares humanos. Os valores mostrados são médias \pm erro padrão médio (barras verticais) de "n" pacientes operados. A consulta pré-operatória está indicada por PO. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$ (*), comparando-se os valores de PA sistólica e diastólica entre os dois grupos.

Fonte: Elaboração própria

O padrão das curvas da frequência cardíaca (FC) dos dois grupos experimentais esboçou certa similaridade entre si. Aos de 10, 20, 30 e 90 minutos da aplicação local de ADR houve diferença significativa com aumentos na FC no Grupo II na ordem de 13,47%, 12,17%, 17,41% e 16,03%, respectivamente (Gráfico 3). Na análise dos dados individuais do tempo zero, de cada grupo, quando comparados com os valores obtidos na consulta PO, não houve significância. Entretanto, observa-se um ligeiro aumento da atividade cardíaca entre a consulta PO e o momento zero no dia da cirurgia.

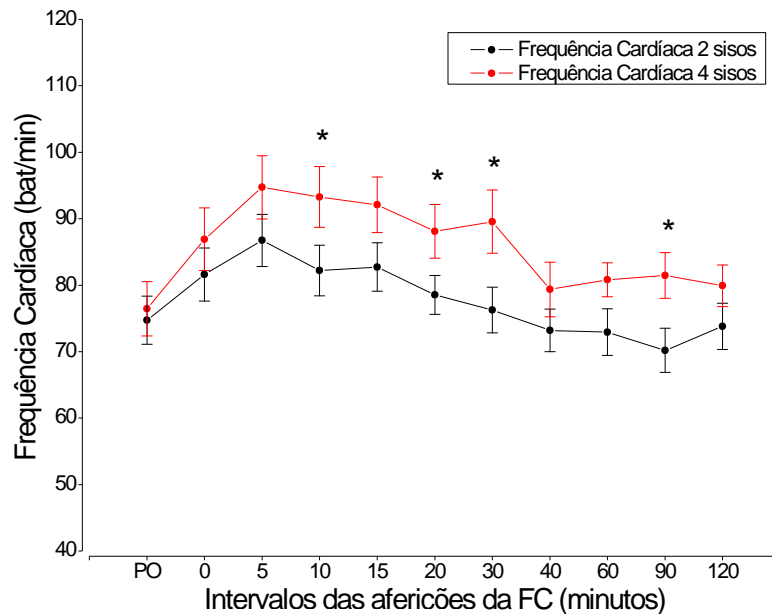


Gráfico 3 – Frequência cardíaca

Frequência cardíaca (FC) após a injeção de 5,4mL e 10,8mL de solução anestésica local de mepivacaína a 2% com adrenalina (ADR) na diluição de 1:100.000 nas cirurgias para remoção de dois (cinza escuro, $n=15$) e quatro (cinza claro, $n=11$) terceiros molares humanos, respectivamente. Os valores mostrados são médias \pm erro padrão médio (barras verticais) de "n" pacientes operados. A consulta pré-operatória está indicada por PO. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$ (*).

Fonte: Elaboração própria

4.3 Relação peso corpóreo e concentração plasmática de mepivacaína

É consenso farmacológico que as drogas sejam administradas em doses relativas ao peso corpóreo. A mepivacaína deve ser aplicada em doses máximas de 6,6mg/kg para evitar a ocorrência de efeitos tóxicos (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997). O presente trabalho padronizou em aplicar 5,4 ou 10,8ml de solução de mepivacaína a 2% nas cirurgias para remoção de dois ou quatro terceiros molares, respectivamente. Essa decisão em padronizar proporcionou trabalhar com dosagens seguras aquém do limite capaz de induzir efeitos tóxicos. Entretanto, os resultados não mostraram uma relação lógica entre dose e peso corpóreo. Os dois pacientes de cada grupo experimental que receberam quantidades adicionais de mepivacaína (Gráfico 4) não foram aqueles que apresentaram as maiores concentrações plasmáticas. Em contraste, o paciente do Grupo I de menor peso corpóreo (45kg) apresentou um dos menores níveis plasmáticos. Por outro lado, ainda no Grupo I, observa-se que o paciente pesando 48kg apresentou alto e discrepante valor plasmático de

mepivacaína (8,31µg/ml) quando comparado com os demais. Curiosamente, esse índice plasmático foi superior a todos os pacientes do Grupo II, que receberam o dobro da dose de anestésico local e não apresentaram quaisquer sinais de toxicidade seja no sistema nervoso central ou cardiovascular. De forma similar, os dois pacientes de menores pesos, 57 e 59kg, não tão discrepantes daquele de 64kg, apresentaram níveis máximos plasmáticos de magnitude bem diferentes de 7,04µg/ml, 7,72µg/ml e 2,36µg/ml, respectivamente.

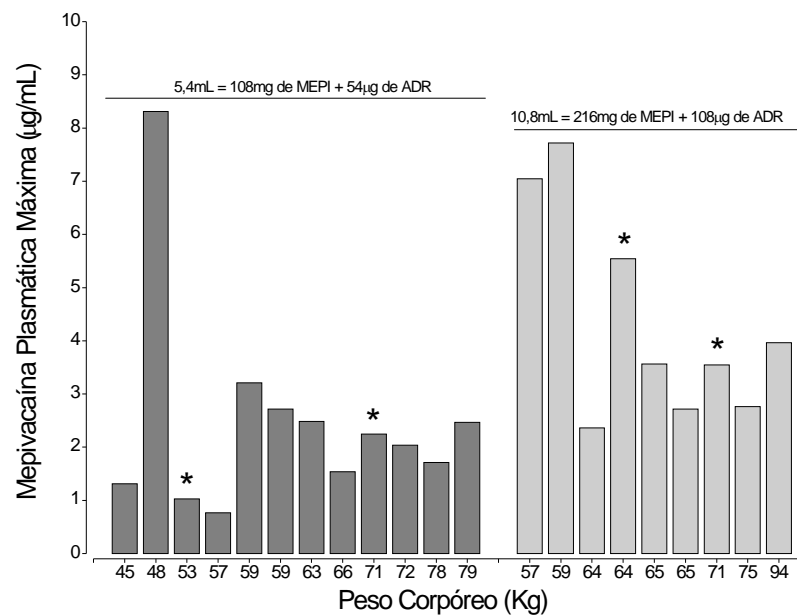


Gráfico 4 – Concentração plasmática de mepivacaína x peso

Concentração plasmática máxima de mepivacaína (MEPI) após a injeção de 5,4mL e 10,8mL de solução anestésica local de mepivacaína a 2% com adrenalina (ADR) na diluição de 1:100.000 nas cirurgias para remoção de dois (cinza escuro, $n=12$) e quatro (cinza claro, $n=9$) terceiros molares humanos, respectivamente. O número de procedimentos são indicados por "n" e o asterisco (*) indica os pacientes que receberam 36mg adicionais de mepivacaína.

Fonte: Elaboração própria

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou as concentrações plasmáticas após a aplicação local de 5,4 ou 10,8ml de solução anestésica contendo mepivacaína a 2% e adrenalina (ADR) na diluição de 1:100.000, nas cirurgias para a remoção de dois ou quatro terceiros molares humanos, respectivamente. Desde que a adrenalina esteja presente na solução anestésica e que exerça atividade farmacológica ativando os receptores alfa (α) e beta (β), envolvidos na modulação fisiológica da atividade cardiovascular, foram avaliados os valores de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) durante o período transoperatório. As quantidades de mepivacaína e adrenalina foram padronizadas e estiveram sempre abaixo dos limites de tolerância, de 300mg(08 tubetes) de mepivacaína (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997) e 0,2mg de ADR, numa sessão, para a ocorrência de possíveis eventos adversos de toxicidade (USE of epinephrine..., 1955).

Malamed (2005) reporta que sinais de intoxicação por anestésico local ocorrem quando a concentração plasmática atinge 4,5 μ g/ml com lidocaína e mepivacaína. Depressão do miocárdio e vasodilatação periférica iniciam-se quando níveis atingem 5 μ g/ml. Convulsões tônico-clônicas e depressão respiratória ocorreram em níveis de 7,5 μ g/ml, massiva vasodilatação e parada cardíaca a partir de níveis de 10 μ g/ml. Sinais clínicos de intoxicação pela tetracaína foram encontrados com níveis plasmáticos acima de 20 μ g/ml (MURTAZA *et al.*, 2002). A incidência de neuropatias associada à articaína e prilocaína são aproximadamente cinco vezes mais encontradas que na lidocaína e mepivacaína (LENNON; HAAS, 1995). Foldes (1963), em investigação de toxicidade, em administração intravenosa de AL em humanos, reportaram manifestações de toxicidade no SNC que ocorreram em níveis a partir de 5 μ g/ml. No nosso estudo pacientes atingiram níveis de concentração que estaria dentro dos parâmetros de toxicidade segundo estes autores, 8,3, 7,7, 7,0 e 5,5, porém não manifestaram nenhuma sintomatologia que pudesse está relacionada a um quadro de toxicidade. Concordância também foi observado em estudo realizado por Giaufre *et al.* (1990) com um grupo de pacientes infantis submetidos a procedimento cirúrgico sob anestesia peridural, com dose de 0,4ml/kg (8mg/kg), demonstrou que a concentração plasmática máxima foi de 5 μ g/ml, e nenhum episódio em âmbito de SCV ou SNC foi observado que pudesse estar relacionado a um quadro de toxicidade. Já toxicidade sistêmica provocada pela mepivacaína foi encontrado em pacientes com insuficiência renal crônica que demonstraram em dose de 25ml (375mg) de mepivacaína a 1,5% desencadeou um quadro de toxicidade sistêmica com disartria, confusão mental, perda de contato verbal, agitações, convulsões e

distúrbios cardiovasculares. Os níveis plasmáticos encontrados foram de 5,1µg/ml aos 45min (TANOUBI *et al.*, 2005).

Em estudo piloto em pacientes adultos com falência renal crônica, quando administradas doses altas de mepivacaína 650mg, o tempo em que ocorreu os níveis de concentração máxima foi entre 60 e 90min, e atingiram 11,21µg/ml sem manifestação de sinais de toxicidade, reforçando o grau de segurança da mepivacaína (RODRIGUEZ *et al.*, 2001).

Scott *et al.* (1989) demonstraram em experimentos que o surgimento de convulsões ocorreu a partir de concentrações plasmáticas de 10 a 20µg/ml; em 1975, o mesmo autor relatou dados de toxicidade neurológica em níveis de 9,8µg/ml.

Portanto, recomenda-se que a dose máxima de mepivacaína em adultos seja de 6,6mg/kg (DAVISON; ECKHARDT; TERESE, 1997). Já em crianças, a utilização de mepivacaína 3% não deve ultrapassar 5mg/kg (CHIN *et al.*, 2003).

Concentrações plasmáticas encontradas em estudos realizados em crianças foram similares às encontradas em adultos, após injeção intraoral, valores que chegaram a 0,69µg/ml para mepivacaína 3% e 0,62µg/ml para mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000; porém, a mepivacaína 3% sem vaso mostrou-se 1,5 vez mais tóxica que mepivacaína 2% com adrenalina, quando usada em mesmo volume (CHIN *et al.*, 2003).

Em bloqueio paracervical com doses de 300mg de mepivacaína, foram encontradas concentrações de até 8,5µg/ml com um limite que pode variar de 4,7 a 17,2µg/ml (MARTINDALE, 1989). Takasaki (1984) observou sinais de toxicidade para mepivacaína a partir de 6µg/ml e que o tempo em que ocorria o maior nível de concentrações foi de 45min. Em dose de 11mg/kg, encontrou níveis de 2,53µg/ml. Outros estudos fazem referências a valores de 1,4 a 4µg/ml, que foram alcançados aos 30min após de injeção de 20mg/ml de mepivacaína 2% com adrenalina (MOFFAT, 1986). Chin *et al.* (2003) encontrou concentração plasmática máxima de AL aos 30min.

Laguarda *et al.* (1990), em estudo avaliando a farmacocinética da mepivacaína, observou que, em administração epidural de dose de 16 a 18ml (320 a 360mg), a concentração máxima ocorria aos 15min com valores de 7,8±3,3µg/ml e que aos 120min as concentrações ainda atingiam níveis de 4,1±2,2µg/ml. Resultados muito semelhantes em proporcionalidades foram encontrados por nós, cujas médias das concentrações máximas foram de 2,33 e 4,0µg/ml, aos 20min e aos 120min ainda encontramos níveis que chegavam a 1,46 e 2,84µg/ml nos pacientes que receberam 108mg e 216mg de mepivacaína a 2% com adrenalina diluída 1:100.000 respectivamente; as unidades avaliadas no estudo PA e FC não sofreram

alterações com significância estatística e em nenhum momento detectamos manifestações que levássemos a suspeitar de uma reação tóxica. Os níveis de lidocaína utilizada, no estudo de Laguarda, como padrão de referência encontravam-se em todos os tempos coletados; foram sempre mais elevados que os encontrados para a mepivacaína, comprovando a menor toxicidade da mepivacaína, fato também comprovado em outro (MATHER; TUCKER, 1980).

Fatores como idade, condições físicas, sistêmicas, interações medicamentosas, entre outros, poderão predispor ou agravar o quadro de um paciente que esteja sob o uso de AL (MALAMED, 2005), motivo que nos levou a classificar pacientes hígidos dentro das margens de segurança para tais variáveis.

Estudos comparativos do uso da mepivacaína e bupivacaína em crianças mostraram concentrações plasmáticas para a mepivacaína de $3,23 \pm 1,23 \mu\text{g/ml}$ e para a bupivacaína de $0,80 \pm 0,45 \mu\text{g/ml}$, com picos que ocorreram por volta dos 45min e concentrações plasmáticas, em dois pacientes no grupo da mepivacaína que atingiram níveis tóxicos de 5 a 6 $\mu\text{g/ml}$, porém sem manifestação de sinais de toxicidade. FC e PA foram aferidos, e as mudanças ocorridas, mesmo no momento de pico da concentração plasmática, não tiveram significância estatística (HASHIZUME *et al.*, 2001).

Relato de caso confirma que pacientes de 3 anos, 13,5kg, ASA I, quando submetidos a doses de mepivacaína de 450mg em um período de 7h, mostraram alterações no sistema cardiovascular, porém sem significância estatística para a PA e FC. Contudo, a paciente manifestou convulsões e a concentração plasmática aferida chegou a $7,76 \mu\text{g/ml}$, levando a crer que esta seria a responsável (SAITOH *et al.*, 1996).

Criança de cinco anos de idade, 16,4kg, submetida a anestesia com mepivacaína 3%, 9ml (270mg), em menos de 5min, mais sedação com óxido nitroso, para realizar múltiplas extrações dentárias, evoluiu com rigidez e tremores nas extremidades que se generalizaram, seguido de perda da consciência, comando verbal e parada cardiorrespiratória. Após quatro dias, mantida sob medicação e coma na UTI, veio a óbito. A causa morte foi dada como falência múltipla dos órgãos por sequelas por parada cardiorrespiratória após overdose de mepivacaína. Segundo Malamed (2005), a dose recomendada para este caso seria de 2,7ml (72mg), injetada lentamente. Após 4,5 horas, a coleta de amostra de sangue mostrou concentração plasmática de mepivacaína de $1,35 \mu\text{g/ml}$ (HERSH; HELPIN; EVANS, 1991).

Injeção inadvertida de ropivacaína intravascular para bloqueio de plexo braquial demonstrou que, após 25ml de ropivacaína 5%, o paciente manifestou disartria e convulsões generalizadas, a FC alterou-se de 70 para 80bat/min, a PA foi de 130/80 para 145/85mmHg e níveis de fármaco de $3,3 \mu\text{g/ml}$ aos 15min, o que leva a crer, por estimativas de cálculo, que no

momento logo após a injeção possam ter atingido níveis de 5,75µg/ml (MULLER *et al.*, 2001).

Estudos comparativos quanto ao tipo de injeção, infiltrativa na mucosa em região anterior da maxila e intraóssea da mesma estrutura, encontraram picos de concentrações, com média de 1,07µg/ml aos 2min, com decréscimo ao longo dos 60min. A concentração máxima atingida individualmente foi de 1,39µg/ml aos 2min nas infiltrações da mucosa na região anterior da maxila, enquanto para as infiltrações intraósseas a média ocorreu por volta dos 5min com picos de 1,05µg/ml e concentração individual de 1,33µg/ml aos 10min, porém sem significância estatística entre os dois grupos. O item FC mostrou significância estatística do grupo onde ocorreu a infiltração intraóssea em relação ao da infiltração mucosa, no tempo 2min com $p < 0,05$ (WOOD *et al.*, 2005).

Em estudo duplo cego randomizado, comparando a bupivacaína e a lidocaína para cirurgia de terceiros molares, observou-se que os picos de concentrações máxima de AL no plasma ocorriam em torno de 10 a 20min e que correspondiam aos tempos em que eram observadas as manifestações sistêmicas, cardíacas e de ação central. As mensurações eram realizadas em amostras tomadas 5min antes da injeção e nos tempos 5, 15, 30, 60min (BOULOUX; PINNIA-MOORTHY, 1999), semelhante ao nosso estudo e os resultados corroboram com os resultados obtidos por nós.

Injeções intravenosas de 103mg S(-) bupivacaína e 85mg de racêmico de bupivacaína desencadearam convulsões, sinais de excitação cerebral, mesmo em doses baixas ou no final do uso prolongado da bupivacaína. Em paralelo, a dose média letal da bupivacaína é significativamente menor que a de levobupivacaína, efeitos cardiodepressivo e arritmogênico estão relacionados com o R-(+) enantiômero sugestionando sua estereosseletividade (GRAF, 2001). Denson, Behbehani e Gregg (1990), em estudos em ratos com injeção de isômeros, comprovaram esta estereosseletividade. Estudo em animais mostrou uma clara evidência da indução de toxicidade cerebral após injeção acidental intravenosa ou por overdose e o efeito altamente seletivo dos isômeros da bupivacaína. Em cães, cardiotoxicidade, em níveis plasmáticos acima de 16µg/ml de ropivacaína e racêmico de bupivacaína, foi encontrada quando administrados por via venosa. A ropivacaína está mais ligada a acidentes com manifestações em âmbito central que a bupivacaína e etidocaína (GRAF, 2001).

Estudos com a finalidade de avaliar a concentração e hemodinâmica, no uso de vasoconstritores em anestésias regionais, na mandíbula e Gow-Gates, reportam que as concentrações plasmáticas do anestésico atingem pico máximo por volta dos 15min e que a pressão arterial tem um importante decréscimo no 1º minuto, após o qual um mecanismo

compensatório ocorre entre o 5° e 10° minuto, estabilizando por volta do 15° a 20° minuto (VIANA *et al.*, 2005). No mesmo estudo, observou-se que não ocorreram mudanças com significância estatística quanto ao quesito frequência cardíaca (FC), o que vem a corroborar com nosso trabalho.

Quando avaliada a força de contração (PA) e ritmo (FC) na presença de adrenalina (45nmol), provocou-se um significativo acréscimo na força de contração ($p < 0,05$) comparado ao controle. Os tempos em que ocorreu maior mudança, para a dose 1,6UI, foi o de 60min após a administração e, para a dose 5,5UI, foi o de 30min. Os autores concluíram neste trabalho que a associação dos vasoconstritores felipressina e adrenalina diminuem o efeito indesejável da adrenalina quanto ao aumento do ritmo (FC) e da força (PA) do coração (OLIVEIRA; GAZOLA; SINGI, 2002).

Para os nossos resultados, não existiram diferenças com significância estatística nos parâmetros FC e PA, medidos no pré-anestésico e após a injeção, ainda que em alguns pacientes foram identificadas mudanças no valor numérico a partir de 10, 20 e 30min, após a injeção. Em estudo realizado por Meechan, Cole e Welbury (2001), resultados idênticos também foram obtidos, com $p = 0,05$ para PA e $p < 0,02$ para FC, sendo que a mudança mais significativa na PA-diafólica ocorreu aos 20min, com diminuição em média de $7,7 \pm 10,3$ mmHg e aumento de $2,6 \pm 7,7$ mmHg. A mudança na FC ocorreu aos 10min, com um aumento de $5,3 \pm 7,9$ bat/min, no uso de lidocaína com adrenalina, em comparação com a diminuição de $4,7 \pm 5,6$ bat/min, após a injeção da prilocaína com felipressin. Um outro estudo, realizado pelo mesmo autor e por colaboradores em 2002, relata não haver mudanças significativas imediatamente após a injeção na FC ($p = 0,154$). No entanto, um grupo de transplantados, 10min após a injeção de AL com adrenalina, apresentou aumento significativo ($p < 0,001$) que também diferenciou do grupo dos saudáveis e dos que haviam recebido AL+felipresina ($p < 0,001$), e a diferença da FC nos transplantados perpetuou-se durante toda a cirurgia ($p < 0,02$). Não houve mudanças significativas para a PA sistólica e diafólica do pré-anestésico, imediatamente após e 10min depois da injeção. Não houve mudanças significativas nos ECGs dos pacientes sadios e transplantados na presença dos diferentes vasoconstritores (MEECHAN *et al.*, 2002). Neste mesmo estudo, os parâmetros avaliados aos 4min, em cirurgia, mostraram que a cirurgia (*stress*) não influenciava nas respostas cardiovasculares nos pacientes transplantados, levando a acreditar que nestes paciente as mudanças ocorridas sejam de origem do AL+vasoconstritor. Não há recomendações relativas ao beneficiário do transplante cardíaco, porém até que estudos mais específicos com o uso de

adrenalina em pacientes transplantados estejam disponíveis é aconselhável que neste grupo, quando submetidos a tratamento dentário sob AL com adrenalina como vasoconstritor, seja utilizado no máximo 4,4ml de solução 1:80 000 ou uso de AL sem vasoconstritor, ou quando necessário utilizar a felipressina (MEECHAN *et al.*, 2002).

Estudos comparando o comportamento da lidocaína com adrenalina e lidocaína sem adrenalina, quando aferidos os parâmetros de FC e PA, mostraram alterações na FC imediatamente após a injeção semelhante em ambos os grupos, e as mudanças com a PA só ocorreram por volta dos 15min, assim como os picos de concentração plasmática, que chegaram a 2,28 e 2,75µg/ml sem mudanças com significância estatística entre os grupos (MERAL *et al.*, 2005), situações semelhante também encontradas por nós, quanto aos quesitos PA e FC, sem eventos adversos que necessitassem de mudança de conduta.

Estudos com o uso da lidocaína com adrenalina como vasoconstritor e sem adrenalina revelaram diferenças nos valores numéricos, mas sem significância estatística, nas medidas da PA e FC, para $p < 0,05$ (NEVES *et al.*, 2007).

Cordões para retração gengival embebidos com racêmico de adrenalina 8% induziram significantes alterações cardiovasculares com conseqüências variáveis para cada paciente, dependendo de sua pré-disponibilidade e invasibilidade do tecido. O mesmo estudo concluiu existir um potencial significante de efeitos deletéricos no sistema cardiovascular causado pela adrenalina. (PALLASCH, 1998).

Lipp *et al.* (1993) não encontraram diferenças significantes na concentração de nível de adrenalina após infiltração de injeções na mandíbula ou maxila. Importantes alterações são observadas em relação aos níveis de noradrenalina quando a trama vascular é de maior intensidade (GOLDSTEIN *et al.*, 1984). Persson (1969) observou muitas mudanças de efeitos após injeção infiltrativa de anestésicos na mandíbula, enquanto Otten *et al.* (1986) não encontraram mudanças significantes em concentrações plasmáticas diferentes após anestesia local. No nosso trabalho, os pacientes não apresentaram manifestações que pudessem estar relacionadas ao local de deposição do anestésico, maxila ou mandíbula.

As alterações que possam ser desencadeadas pelas variações de noradrenalina são estabilizadas no transcorrer da cirurgia (GOLDSTEIN *et al.*, 1982; DIONNE; GOLDSTEIN; WIRDZEK, 1984). Existe a possibilidade de autorregulação do sistema nervoso autônomo (TOLAS; PFLUG; HALTER, 1982; KNOLL-KOHLER *et al.*, 1989) ou variações individuais no tônus vagal para receptores de pressão (SALONEN *et al.*, 1988). Correlações entre adrenalina e variações hemodinâmicas não foram encontradas (KNOLL-KOHLER *et al.*,

1989), concordando com o estudo de Viana *et al.* (2005) e contradizendo alguns outros, como Troullos *et al.* (1987), Saloren (1988) e Cioffi *et al.* (1985).

Quando associada à midazolam, como pré-anestésico, a lidocaína 2% com adrenalina 1:50000, em doses de $4,9 \pm 2$ ml, comparada ao grupo que recebeu $5,5 \pm 1,4$ ml, associada a $6,4 \pm 1,8$ ml de midazolam, apresentou significância estatística quanto às mudanças dos parâmetros individuais da FC ($2,6\% p < 0,01$) e PA ($8,4\% p < 0,01$), com o midazolam mostrando-se atuante em minimizar as alterações na PA causadas pela adrenalina (MIDDLEHURST; GIBBS; WALTON, 1999).

Os ALs procaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína e cocaína manifestam propriedades anticonvulsivantes semelhantes em níveis sanguíneos semelhantes (BERNHARD; BOHM, 1965; BERNHARD *et al.*, 1956).

A dose de lidocaína prevista nestes eventos não é conhecida, mas rotineiramente estipula-se 100mg/2min, que pode ser repetida se necessário, não ultrapassando 200mg. Em caso de necessidade de infusão contínua, recomenda-se infusão (IV) de 6mg/kg/h (AGGARWAL; WALI, 1993). Trabalhos neste sentido também sugerem esquema posológico, que poderá variar de 3 a 4mg/kg/h (PASCUAL; CIUDAD; BERCIANO, 1992).

O mecanismo de ação da lidocaína nestes casos não está claro, assim como os efeitos colaterais que poderão surgir. Alterações cardiovasculares e depressão do sistema respiratório são os mais comuns (AGGARWAL; WALI, 1993).

6 CONCLUSÕES

- 1) Nas cirurgias para a remoção de dois e quatro terceiros molares, a mepivacaína atingiu concentrações plasmáticas máximas de $2,33 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ e de $4,01 \pm 0,69 \mu\text{g/ml}$ após 20 minutos da aplicação local, respectivamente;
- 2) Os níveis sanguíneos de mepivacaína quantificados nos tempos de 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos durante as cirurgias para remoção de dois e quatro terceiros molares esboçaram o mesmo padrão de proporcionalidade de concentrações plasmáticas;
- 3) Os níveis plasmáticos máximos de mepivacaína não mostraram proporcionalidade em relação aos pesos corpóreos individuais;
- 4) A pressão arterial não apresentou alterações significativas após a aplicação local de 54 e $108 \mu\text{g}$ de adrenalina durante as cirurgias para a remoção de dois ou quatro terceiros molares, respectivamente;
- 5) Embora não significativa em todos os intervalos mensurados, a frequência cardíaca mostrou-se mais elevada na dose de $108 \mu\text{g}$ adrenalina nas cirurgias para a remoção de quatro terceiros molares.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H.A.; BISCOPING, J.; LUDOLF, K.; BORGMANN, A.; BACHMANN, M.B.; HEMPELMANN, G. The quantitative analysis of amide local anesthetics using high pressure liquid chromatography and ultraviolet detection (HPLC/UV). **Reg. Anaesth.**, v. 12, n. 3, p. 53-57, 1989.

AGGARWAL, P.; WALI, J.P. Lidocaine in refractory status epilepticus: a forgotten drug in the emergency department. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 11, n. 3, p. 243-244, 1993.

ALDRETE, J. A.; JOHNSON, D. A. Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents. **Anesth. Analg.**, v. 49, n. 1, p. 173-183, Jan./Feb. 1970.

ARTHUR, G. R. **Distribution and elimination of local anesthetic agents: the role of the lung, liver, and kidneys.** Thesis (PhD) - University of Edinburgh, Edinburgh, 1981.

BERNHARD, C. G.; BOHM, E. The action of local anaesthetics on experimental epilepsy in cats and monkeys. **Br. J. Pharmacol.**, v. 10, p. 288-295, 1955.

BERNHARD, C. G.; BOHM, E.; WIESEL, T. On the evaluation of the anticonvulsive effect of different local anesthetics. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.**, v. 108, n. 3/4, p. 392-407, Dec. 1956.

BIETTER, R. N. Applied pharmacology of local anesthetics. **Am. J. Surg.**, v. 34, p. 500-510, 1936.

BOKESCH, P. M.; RAYMOND, S. A.; ATRICHARTZ, G. R. Dependence of lidocaine potency on pH and pCO₂. **Anesthes. Analg.**, v. 66, p. 9-17, 1987.

BOULOUX, G. F.; PUNNIA-MOORTHY, A. Bupivacaine Versus Lidocaine for Third Molar Surgery: A Double-Blind Randomized, Crossover Study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 57, n. 5, p. 510-514, May 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 jun. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em: 5 jan. 2009.

BRUELLE, P. L. A.; COUSSAYE, J. E.; ELEDJAM, J. J. Convulsions and cardiac arrest after epidural anesthesia: prevention and treatment. **Cah. Anesthesiol.**, v. 42, n. 2, p. 241-246, 1994.

BURCKLEY, M. M.; BENFIELD, P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream a review of the topical anesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA). **Drugs**, v. 46, n. 1, p. 126-151, July 1993.

BURM, A. G. L.; COHEN, I. M. C.; KLEEF, J. W.; VLEETER, A. A.; OLIEMAN, W.; GROEN, K. Pharmacokinetics of the Enantiomers of Mepivacaine After Intravenous Administration of the Racemate in Volunteers. **Anesth. Analg.**, v. 84, n. 1, p. 85-89, 1997.

CAMPHELL, A. H.; STASSE, J. A.; LORD, G. H.; WILLSON, J. E. In vivo evaluation of local anesthetics applied topically. **J. Pharm. Sci.**, v. 57, p. 2045-2048, 1968.

CANDIDO, K. D.; WINNIE, A. P.; GHALEB, A. H.; FATTOUH, M.W.; FRANCO, C. D. Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus blockprolongs postoperative analgesia. **Reg. Anesth. Pain Med.**, v. 27, n. 2, p. 162-167, Mar./Apr. 2002.

CHEATHAM, B. D.; PRIMOSCH, R. E.; COURTS, F. J. A survey of local anesthetic usage in pediatric patients by Florida dentists. **J. Dent. Child.**, v. 59, p. 401-407, 1992.

CHIN, K. L.; YAGIELA, J. A.; QUIN, C. L.; HENDERSON, K. R.; DUPERON, D. F. Serum Mepivacaine Concentrations After Intraoral Injection in Young Children. **CDA J.**, v. 31, n. 10, p. 757-764, 2003.

CIOFFI, G. A.; CHERNOW, B.; GLAHN, R. P.; TEREZHALMY, G. T.; LAKE, C. R. The hemodynamic and plasma catecholamine responses to routine restorative dental care. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 111, n. 1, p. 67-70, July 1985.

COVINO, B. G. Pharmacology of local anesthetic agents. **Rat. Drug Ther.**, v. 21, n. 8, p. 1-9, Aug. 1987.

_____. Physiology and pharmacology of local anesthetic agents. **Anesth. Prog.**, v. 28, n. 4, p. 98-104, July/Aug. 1981.

COVINO, B. G.; VASSALO, H. G. Aspectos farmaco-cinéticos dos anestésicos locais. In: COVINO, B. G.; VASSALO, H. G. **Anestésicos locais: mecanismo de ação e uso clínico.** Rio de Janeiro: Colina, 1985. p. 131.

CURTIS, F. G.; FURLANI, R.; CASTIGLIA, Y. M. M. Injeção intravascular acidental de ropivacaína a 0,5% durante a realização de anestesia peridural torácica. Relato de caso. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 54, n. 6, p. 802-808, 2004.

D'ERAMO, E. M.; BOOKLESS, S. J.; HOWARD, J. B. Adverse events with outpatient anesthesia in Massachusetts. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, n. 7, p. 793-800, 2003.

DAVISON, J. K.; ECKHARDT, W. F.; TERESE, D. A. **Manual de anestesiologia clínica.** 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1997.

DE JONG, R. H.; WAGMAN, I. H. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. **Anesthesiology.** v. 24, p. 684-727, 1963.

DENSON, D. D.; BEHBEHANI, M. M.; GREGG, R.V. Effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine at the nucleus tractus solitarius in the conscious rat. **Reg. Anesth.**, v. 15, n. 2, p. 76-80, Mar./Apr. 1990.

DESCOTES, J.; EVREUX, J. C. Local anesthetics. In: DUKES, M. N. G. (Ed.). **Meyler's side effects of drugs.** 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 1988. p. 217-223.

- DIONNE, R. A.; GOLDSTEIN, D. S.; WIRDZEK, P. R. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. **Anesth. Analg.**, v. 63, n. 7, p. 640-646, 1984.
- FELDMAN, H. S.; ARTHUR, G. R.; PITKANEN, M.; HURLEY, R.; DOUCETTE, A. M.; COVINO, B. G. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. **Anaesth. Analg.**, v. 73, n. 4, p. 373-384, 1991.
- FOLDES, F. F. Curarizing agents, hepatic function and plasma cholinesterase activity. **Cah. Anesthesiol.**, v. 10, p. 775-794, June 1963.
- FUCHS, F. D.; LUBIANCA NETO, J.; MORAES, R. S.; JOTZ, J. C.; WANNMACHER, L.; ROSITO, G. A.; DE PAOLI, C. L.; MOREIRA, L. B. [Diagnosis of systemic hypertension: evidences that current criteria should be revised] **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 43, n. 3, p. 223-227, July/Sept. v. 43, n. 3, p. 223-227, 1997.
- GIAUFRE, E.; BRUGUEROLLE, B.; MORISSON-LACOMBE, G.; ROUSSET-ROUVIERE, B. Influence of midazolam on the plasma concentrations of mepivacaine after lumbar epidural injection in children. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 38, n. 1, p. 91-92, 1990.
- GOLDSTEIN, D. S.; DIONNE, R.; SWEET, J.; GRACELY, R.; BREWER, H. B.; GREGG, R.; KEISER, H. R. Circulatory, plasma catecholamine, cortisol, lipid, and psychological responses to a real-life stress (third molar extractions): effects of diazepam sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. **Psychosom. Med.**, v. 44, n. 3, p. 259-272, July 1982. .
- GRAF, B. M. The Cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 1, n. 3, p. 207-214, Aug. 2001.
- GROULS, R. J.; ACKERMAN, E. W.; KORSTEN, H. H.; HELLEBREKERS, L. J.; BRIEMER, D. D. Partition coefficients (n-octanol/water) of N-butyl-p-aminobenzoate and other local anesthetics measured by reversed-phase high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.**, v. 694, n. 2, p. 421-425, July 1997.
- HAAS, D. A.; LENNON, D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. **J. Can. Dent. Assoc.**, v. 61, n. 4, p. 319-330, Apr. 1995.
- HARRIS, W. H.; COLE, D. W.; MITAL, M.; LAVER, M. B. Methemoglobin formation nad oxygen transport following intravenous regional anesthesia using prilocaine. **Anesthesiology**, v. 29, n. 1, p. 65, Jan./Feb. 1968.
- HASHIZUME, Y.; YAMAGUCHI, S.; MISHIO, M.; TAKIGUCHI, T.; OKUDA, Y.; KITAJIMA, T. Pediatric Caudal Block with Mepivacaine, Bupivacaine or a Mixture of Both Drugs: Requirement for Postoperative Analgesia and Plasma Concentration of Local Anesthetics. **J. of Clin. Anesth.**, v. 13, p. 30-34, 2001.
- HAWKINS, J. M.; MOORE, P. A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. **Dent. Clin. North Am.**, v. 46, n. 4, p. 719-732, Oct. 2002.

HERSH, E. V.; HELPIN, M. L.; EVANS, O. B. Local anesthetic mortality: report of case. **ASDC J. Dent. Child**, v. 58, n. 6, p. 489-491, Nov./Dec. 1991.

HILLE, B.; COURTNEY, K.; DUM, R. Rate a site of action of local anesthetics in myelinated never fibers. In: FINK, B.R. (Ed.). **Molecular mechanisms of anesthesia**. Neew York: Raven Press, 1975. p. 13-20.

JAFFE, A. S. The use of antiarrhythmics in advanced cardiac life support. **Am. Emerg. Med.**, v. 22, p. 307-316, 1993.

KALOW, W. Hydrolysis of local Anesthetics by human serum cholinesterase. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 104, p. 122-134, 1952.

KANJANAWATTANA, S.; MANGKORNKAM, C.; WILAIRAT, P.; VONGSAVAN, N. Determiration of Lidocaine in Dental Pulp by High-Performance Liquid Chromatography. **J. Endod.**, v. 27, n. 1, p. 31-35, Jan. 2001.

KLEIN, J.; FERNANDES, D.; GAZARIAN, M.; KENT, G.; KOREN, G. Simultaneous determination of lidocaína, prilocaína and the prilocaína metabolite o-toluidine in plasma by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B Biomed. Appl.**, v. 655, n. 1, p. 83-88, Apr. 1994..

KNOLL-KOHLER, E.; FRIE, A.; BECKER, J.; OHLENDORF, D. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. **J. Dent. Res.**, v. 68, n. 6, p. 1098-1101, June 1989.

KNOLL-KOHLER, E.; KNOLLER, M.; BRANDT, K.; BECKER, J. Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia: a randomized double-blind parallel group and crossover study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 49, n. 9, p. 957-962, Sept. 1991.

LA COUSSAYE, J. E.; ELEDJAM, J. J.; BRUGADA, J.; SASSINE, A. Cardiotoxicity of local anesthetics. **Cah. Anesthesiol.**, v. 41, n. 6, p. 589-598, 1993.

LAGUARDA, R. M.; SANCHEZ, A. A.; SAGRADOR, G. G.; BOTELLA, M. J.; HERRERO, C. G. Farmacocinética de la mepivacaína y de la lidocaína tras su administración epidural. **Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.**, v. 37, p. 269-272, 1990.

LE GUÉVELLO, P.; LE CORRE, P.; CHEVANNE, F.; LE VERGE, R. High performance liquid chromatographic determination of bupivacaine in plasma samples for biopharmaceutical studies and application to seven other local anesthetics. **J. Chromatogr.**, v. 622, n. 2, p. 284-290, Dec.1993.

LEE, A.G. Model for action of local anesthetics. **Nature**, v. 262, p. 545-548, 1976.

LIPP, M.; DICK, W.; DAUBLANDER, M.; FUDER, H.; STANTON-HICKS, M. Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. **Reg. Anesth.**, v. 18, n. 1, p. 6-12, Jan./Feb. 1993.

MALAMED, S. F. Morbidity, mortality and local anesthesia. **Primary Dent Care**, v. 6, n. 1, p. 11-15, 1999.

_____. **Manual de anestesia local**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

_____. **Report of a case**. [S.l.], 2002. unpublished data.

MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia. 29th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989.

MATHER, L. E.; TUCKER, G. Farmacocinética y biotransformación de los anestésicos locales. In: STANTON-HICKS, M. A. (Ed.). Barcelona: Salvat, 1980. p. 19-43.

MEECHAN, J. G.; COLE, B.; WELBURY, R. R. The influence of two different dental local anaesthetic solutions on the haemodynamic responses of children undergoing restorative dentistry: a randomized, single-blind, split-mouth study. **Br. Dental J.**, v. 190, n. 9, p. 502-504, 2001.

MEECHAN, J. G.; PARRY, G.; RATRAY, D. T.; THOMASON, J.M. Effects of dental local anaesthetics in cardiac transplant recipients. **Br. Dental J.**, v. 192, p. 161-163, 2002.

MEECHAN, J. How to avoid local anaesthetic toxicity. **Br. Dental J.**, v. 184, n. 7, p.334-335, Apr. 1998.

MEECHAN, J.; ROOD, J.P. Adverse effects of dental of dental local anaesthesia. **Dent. Update**, v. 24, n. 8, p. 315-318, 1997.

MEECHAN, J.; THOMPSON, C.; BLAIR, G.S.; RAWLINS, M.D. The Biochemical and haemodynamic effects of adrenaline in lignocaine local anaesthetic solutions in patients having third molar surgery under general anaesthesia. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 29, p. 263, 1991..

MENDONÇA, R. G.; FARIAS, J. G.; BARBOSA, A. S.; ALMEIDA, J. C. Verificação e análise da dose máxima anestésica local aplicada em 60 casos no ambulatório da Clínica Odontológica da Universidade Estadual de Feira de Santana. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Facial**, v. 3, n. 4, out./dez. 2003.

MERAL, G.; TASAR, F.; SAYIN, F.; SAYSEL, M.; KIR, S; KARABULUT, E. Effects of lidocaine with and without epinephrine on plasma epinephrine and lidocaine concentrations and hemodynamic values during third molar surgery. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 100, n. 2, p. e25-30, Aug. 2005.

MIDDLEHURST, R. J.; GIBBS, A.; WALTON, G. Cardiovascular Risk: The Safety of Local Anesthesia, Vasoconstrictors, and Sedation in Heart Disease. **Anaesth. Prog.**, v. 46, p. 118-123, 1999.

MOFFAT, A. C. **Clarke's Isolation and Identification of Drugs**. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986.

- MULLER, M.; LITZ, R. J.; HUBLER, M.; ALBRECHT, D. M. Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. **Br. J. Anaesth.**, v. 87, p. 784-787, 2001.
- MURTAZA, R.; JACKMAN, H. L.; ALEXANDER, B.; LLESHI-TALI, A.; WINNIE, A. P.; IGIC, R. Simultaneous determination of mepivacaine, tetracaine, and p-butylaminobenzoic acid by high-performance liquid chromatography. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v. 46, p. 131-136, 2002.
- NEVES, R. S.; NEVES, I. L. I.; GIORGI, D.M.A.; GRUPI, C. J.; CÉSAR, L. A. M.; HUEB, W.; GRINBERG, M. Efeitos do uso da adrenalina na anestesia local odontológica em portador de coronariopatia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, n. 5, p. 545-551, May 2007.
- OLIVEIRA, N. S.; GAZOLA, R.; SINGI, G. Effects of Vasoconstrictors Used in Local Anesthesia Upon Isolated Rat Heart. **Pharmacol. Res.**, v. 46, n. 1, p. 15-18, 2002.
- OTTEN, J. E.; GERLACH, W.; STOLL, P.; LEHMANN, M.; KEUL, J. A comparative study of stress behavior in dental surgical procedures. **Dtsch. Zahnärztl. Z.**, v. 41, n. 4, p. 353-356, Apr. 1986.
- PALLASCH, T. J. Vasoconstrictors and the heart. **J. Calif. Dent. Assoc.**, v. 26, n. 9, p. 668-673, Sept. 1998.
- PASCUAL, J.; CIUDAD, J.; BERCIANO, J. Role of lidocaine (lignocaine) in managing status epilepticus. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.**, v. 55, n. 1, p. 49-51, 1992.
- PERSSON, G. General side-effects of local dental anesthesia with special reference to catecholamines as vasoconstrictors and to the effect of some premedicants. **Acta Odontol. Scand. Suppl.**, v. 53, p. 1-141, 1969..
- PETERSON, L. J.; ELLIS, E.; HUPP, J. R.; TUSKER, M. R. **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- PRADO, R.; HOHN, A. R.; ALBUQUERQUE, M.; GONÇALVES, S. L. M. Avaliação da eficácia anestésica da Lidocaína a 2% com adrenalina 1:100.000 e mepivacaína 3% sem vasoconstrictor. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 9B, p. 662, 2000.
- RAJ, P. P.; ROSENBLATT, R.; MILLER, J.; KATZ, R. L.; CARDEN, E. Dynamics of local anesthetic compounds in regional anesthesia. **Anesth. Analg.**, v. 56, n. 1, p.110-117, Jan./Feb. 1977.
- RAMACCIATO, J. C.; TÓFOLI, G. R.; GROPPPO, R. C.; VOLPATO, M. C.; RANALI, J. Os avanços da anestesia local em odontologia/Advances in local anesthesia in dentistry. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 57, n. 6, p. 455-459, nov./dez. 2003.
- RANALI, J. Anestesia local em pacientes especiais. In: DOTTO, C. A.; ANTONIAZZI, J. H. (Org.). **Terapêutica medicamentosa**. 1. ed. São Paulo: VM Comunicações, 2002. p. 60-75.

RAZA, S. M.; VASIREDDY, A. R.; CANDIDO, K. D.; WINNIE, A. P.; MASTERS, R.W. A complete regional anesthesia technique for cardiac pacemaker insertion. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.**, v. 5, n. 1, p. 54-56, Feb. 1991.

REY, E.; RADVANYI-BOUVET, M. F.; BODIOU, C.; RICHARD, M. O.; TORRICELLI, A.; WALTI, H.; OLIVE, G. Intra-venous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. **Ther. Drug. Moanit.**, v. 12, n. 4, p. 316-320, 1990.

RITCHIE, J. M.; GREENE, N. M. Anestésicos Locales. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. (Ed.). **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 7. ed. Madrid: Panamericana, 1986. p. 308-317.

RODRIGUEZ, J.; QUINTELA, Q.; LÓPEZ-RIVADULLA, M.; BÁRCENA, M.; DIZ, C.; ÁLVAREZ, J. High doses of mepivacaine for brachial plexus block in patients with end-stage chronic renal failure. A pilot study. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v. 18, p. 171-176, 2001.

SAITOH, K.; TSUKAMOTO, N.; MITSUHATA, H.; HIRBAYASHI, Y; SHIMIZU, R. Convulsions associated with epidural analgesia during sevoflurane anaesthesia. **Paediatr. Anaesth.**, v. 6, n. 6, p. 495-497, 1996.

SALONEN, M.; FORSELL, H.; SCHEININ, M. Local anesthesia with lidocaine and adrenaline: Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 17, n. 6, p. 392-394, Dec. 1988.

SANGRADOR, G.; SÁNCHEZ ALCARAZ, A.; LAGUARDA, M. Farmacocinética de soluciones de lidocaína al 1,5 y al 2% durante la anestesia epidural. **Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp.**, v. 12, p. 91-94, 1988.

SCOTT, D. B.; LEE, A.; FAGAN, D.; BOWLER, G. M.; BLOOMFIELD, P.; LUNDH, R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. **Anesth. Analg.**, v. 69, n. 5, p. 563-569, Nov. 1989..

SEEMAN, P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. **Pharmacol. Rev.**, v. 24, p. 583-655, 1972.

SETNIKAR, I. Ionization of bases with limited solubility: investigation of substances with local anesthetic activity. **J. Pharm. Sci.**, v. 55, p. 1190-1195, 1990.

STRICHARTZ, G. R.; RITCHIE, J. M. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In: STRICHARTZ, G. R. (Ed.). **Local anesthetics**. New York: Springer Verlag, 1987.

TAKASAKI, M. Blood concentrations of lidocaine, mepivacaine and bupivacaine during caudal analgesia in children. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 28, n. 2, p. 211-214, Apr. 1984.

TANAKA, E.; NAKAMURA, T.; INOMATA, S.; HONDA, K. Simultaneous determination of three local anesthetic drugs from the pipercoloxylidide group in human serum by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, v. 834, n. 1/2, p. 213-216, Apr. 2006.

TANOUBI, I.; VIALLES, N.; CUVILLON, P.; RIPART, J. [Systemic toxicity with mepivacaine following axillary block in a patient with terminal kidney failure]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, v. 25, n. 1, p. 33-35, Jan. 2006.

TOLAS, A. G.; PFLUG, A. E.; HALTER, J. B. Arterial plasma epinephrine concentrations and hemodynamic responses after dental injection of local anesthetic with epinephrine. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 104, n. 1, p. 41-43, Jan. 1982.

TROULLOS, E. S.; GOLDSTEIN, D. S.; HARGREAVES, K. M.; DIONNE, R. A. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth. Prog.*, v. 34, n. 1, p. 10-13, Jan./Feb. 1987.

TUCKER, G. T.; MATHER, L. E. Pharmacology of local anaesthetic agents. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.*, v. 47, suppl., p. 213- 224, Feb. 1975.

US. Food and Drug Administration. **Guideline for industry:** text on validation of analytical procedures. 1995. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/ichq2a.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2009.

USE of epinephrine in connection with procaine in dental procedures. Report of the Special Committee of the New York Heart Association. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 157, p. 854, 1955.

VERGARA, Q. B.; ALCARAZ, S. A.; TORRES, J. N. Farmacocinética de la lidocaína en perfusión intravenosa. *Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp.*, v. 7, p. 265-268, 1983.

VIANA, A. M.; CAMPOS, A. C.; MORLIN, M. T.; CHIN, V. K. L. Plasma catecholamine concentrations and hemodynamic responses to vasoconstrictor during conventional or Gow-gates mandibular anesthesia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 100, n. 4, p. 415-419, 2005.

VLEETER, A. A.; OLIEMAN, W.; BURM, A. G. L.; GROEN, K.; VAN KLEEF, J. W. High-performance liquid chromatographic assay of mepivacaine enantiomers in human plasma in the nanogram per milliliter range. *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, v. 678, n. 2, p. 369-372, Apr. 1996.

WAHLSTEDT, C.; KOLLBERG, H.; MOLLER, C.; UPPFELDT, A. Lignocaine-prilocaine cream reduces venepuncture pain. *Lancet*, v. 2, n. 8394, p. 106, July 1984.

WOOD, M.; READER, A. I.; NUSSTEIN, J.; BECK, M.; PADGETT, D.; WEAVER, J. Comparison of intraosseous and infiltration Injections for Venous Lidocaine Blood Concentrations and Heart Rate Changes after Injection of 2% Lidocaine with 1:100,000 Epinephrine. *J. Endod.*, v. 29, n. 31, p. 435-438, June 2005.

YAGIELA, J. A. Adverse Drug Interactions in Dental Practice: Interactions Associated with vasoconstrictors. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 130, n. 5, p. 701-709, May 1999.

ANEXOS

ANEXO A

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Aprovado pela Carta 1193 CONEP/CNS/MS
Em 17 de outubro de 2005



Fortaleza, 18 de maio de 2007

Título: CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE MEPIVACAÍNA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES

Processo N°: 02499/07

Nome: HENRIQUE CLASEN SCARPARO

PARECER

O projeto tem como objetivos investigar as concentrações plasmáticas da mepivacaína nas cirurgias ambulatoriais de terceiros molares inclusos; quantificar as concentrações plasmáticas de mepivacaína a 2% com epinefrina 1:100.000, nos tempos 0, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a injeção local; correlacionar os valores das concentrações plasmáticas da mepivacaína a 2% com epinefrina 1: 1 00.000 na remoção de dois e quatro dentes inclusos nos tempos 0, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 e 120 minutos após a injeção local; correlacionar os valores das concentrações plasmáticas da mepivacaína com o peso corporal e aferir os valores da Pressão Arterial nos tempos 0, 3, 5, 10, 15,20,30,40, 60,90 e 120 minutos após a injeção local e correlacioná-los com a dose de anestésico local.

Em termos metodológicos, trata-se de um estudo clínico interventivo com caráter quantitativo a ser desenvolvido em um hospital de referência em traumatologia.

Com respeito aos aspectos éticos, o protocolo de pesquisa incluiu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual esclarece os objetivos da pesquisa, bem como a aceitação da recusa ou desistência, no momento que assim desejar.

No protocolo consta ainda o instrumento a ser utilizado para coleta dos dados, estando este adequado ao objetivo e metodologia.

O projeto está bem estruturado e é relevante havendo retorno para o sujeito e comunidade. O projeto atende aos ditames da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e, portanto, está **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Instituto Dr. José Frota – CEP-IJF.

Luciene Miranda de Andrade

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dr. José Frota (IJF)

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA
Rua: Br. do Rio Branco, 1816 – Centro.
Fortaleza-Ceará.
Telefone: (85) 3255 5000

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar de um estudo com a finalidade de medir a quantidade de anestésico presente no seu sangue durante a extração dos seus terceiros molares (dentes do siso) que não conseguiram nascer. O anestésico utilizado será a mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000, e a cirurgia para a extração dos dentes será em hospital com aparelhos que irão avaliar o funcionamento do coração, a quantidade de oxigênio no sangue e medidas da pressão arterial. Será realizada, antes do início da anestesia, uma coleta de sangue e mais nove coletas, de 4ml de sangue, durante a cirurgia em tempos predefinidos através de uma agulha (scalp) apropriada colocada em uma veia na porção anterior do cotovelo, que deverá ser colocada um pouco antes do início da cirurgia e que permanecerá na veia até 2h após o fim da injeção da anestesia. O sangue será coletado em seringas de 5ml que serão conectadas à agulha (scalp) colocada na veia. As amostras serão processadas e depois armazenadas em freezer para depois serem submetidas à análise.

A pesquisa não oferece riscos adicionais a você, e mesmo os que podem ocorrer quando na remoção de unidades dentárias sob anestesia local serão controlados, com recursos necessários para efetuarmos qualquer manobra de urgência em caso de necessidade.

Os benefícios deste estudo retornarão de forma direta ou indireta, aumentando o conhecimento sobre a forma como se comporta o anestésico mepivacaína no tratamento para remoção de terceiros molares e se apresenta diferença de segurança quando na remoção de dois e quatro dentes, por sessão.

A coleta das informações será realizada através do preenchimento de um formulário anexado à ficha clínica, onde serão catalogadas todas as informações relacionadas ao estudo que depois receberão uma avaliação e manipulação por métodos estatísticos. Os dados coletados serão guardados para qualquer esclarecimento durante 5 anos. Não haverá despesas por sua parte, e todos os acontecimentos que puderem vir a ocorrer no percurso da pesquisa são estritamente de responsabilidade do autor e do orientador da pesquisa.

A pesquisa será feita de acordo com a disponibilidade de tempo do pesquisador e também dos pacientes, para que estes não sejam prejudicados em suas atividades diárias.

Dentre as normas previstas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, destacamos o cumprimento da garantia de você:

1. Ter contato, em qualquer etapa do estudo, com os profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de qualquer dúvida, na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, na rua Eliseu Uchoa Becco, 600, Porangabussu, telefone:

4009-2600. O orientador desta pesquisa é o Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo e o pesquisador é Raimundo Nonato Maia, aluno do Mestrado em Clínica Odontológica, concentração em Cirurgia, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará;

2. Receber esclarecimento a qualquer dúvida sobre a pesquisa e de como será sua participação;

3. Recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento em qualquer momento da pesquisa, sem que isso ocorra em penalidade de qualquer espécie;

4. Receber garantias de que não haverá divulgação de seu nome ou de qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade e anonimato;

5. Acessar as informações sobre os resultados do estudo e;

6. O pesquisador utilizará as informações somente para esta pesquisa.

Nós, Henrique Clasen Scarparo, coordenador responsável por este projeto, e Raimundo Nonato Maia, pesquisador, assumimos o compromisso de cumprir os termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo
ORIENTADOR

Raimundo Nonato Maia
MESTRANDO

ANEXO C – Termo de Compromisso de Utilização dos Dados

Os pesquisadores responsáveis por este estudo, representados neste termo pelo pesquisador responsável, que infra-assina este, se comprometem a:

Permitir o acesso aos dados registrados nos questionários dos participantes, para fins de pesquisa científica, somente aos pesquisadores contidos neste projeto de pesquisa e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa;

Todos os pesquisadores terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos participantes;

Os dados obtidos somente poderão ser utilizados para este projeto. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação da Comissão de Ética em Pesquisa e Saúde.

Raimundo Nonato Maia
Pós-Graduando em Clínica Odontológica
Pesquisador Responsável

ANEXO D – Termo de Consentimento Pós-esclarecido

Eu, _____,
 RG: _____, nascido em ___/___/___ e domiciliado a
 _____,
 município de _____, estado _____, declaro que consinto
 em participar como voluntário do projeto de pesquisa e declaro que fui suficientemente
 informado a respeito do que li, ou do que foi lido para mim, descrevendo o estudo
 “Concentrações plasmáticas de mepivacaína em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros
 molares”, e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo
 e afirmo estar livre e espontaneamente decidido em participar do estudo.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, a forma de coleta de
 informações, os riscos e os benefícios, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos
 permanentes. Ficou também claro que minha participação é isenta de despesas.

Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu
 consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos.

Fortaleza, ____ de _____ de 2007

Entrevistado(a)

Nome: _____

Endereço: _____

Fone: _____

ANEXO E – Ficha Clínica

Raimundo Nonato Maia
 CIRURGIÃO-DENTISTA – CIRURGIA BUCOMAXILOFACIAL
 CRO (UF) Nº 2489 – CE

Prontuário n° _____ . Atendido em
 ____/____/____

Nome _____

RG. nº. _____ Órgão Expedidor _____

CPF nº. _____/____ Fone: _____

Data de Nascimento ____/____/____ Sexo _____

Naturalidade _____ Nacionalidade _____

Estado Civil _____ Profissão _____

Endereço Residencial _____

Endereço Profissional _____

Indicado por _____

FICHA DE ANAMNESE

Queixa Principal e Evolução da Doença Atual _____

Questionário de Saúde

Sofre de alguma doença: () Sim () Não

Qual(is) _____

Está em tratamento médico atualmente? () Sim () Não.

Gravidez: Sim () Não ()

Está fazendo uso de alguma medicação? () Sim () Não

Qual(is) _____

Nome do Médico Assistente/telefone: _____

Tem alergia? () Sim () Não – Qual(is) _____

Já foi operado? () Sim () Não – Qual(is) _____

Teve problemas com a cicatrização? Sim () Não ()

Teve problemas com a anestesia? Sim () Não ()

Teve problemas de hemorragia? Sim () Não ()

Sofre de alguma das seguintes doenças?

Febre Reumática: Sim () Não (); Problemas Cardíacos: Sim () Não ()

Problemas Renais: Sim () Não (); Problemas Gástricos: Sim () Não ()

Problemas Respiratórios: Sim () Não ();

Problemas Hepáticos: Sim () Não ();

Diabetes: Sim () Não (); Hipertensão Arterial: Sim () Não ();

Hábitos: _____

Antecedentes Familiares: _____

Outras observações importantes: _____

Declaro que as informações acima prestadas são totalmente verdadeiras.

Local: _____, ____ de _____ de _____

Assinatura do Paciente ou seu Responsável Legal

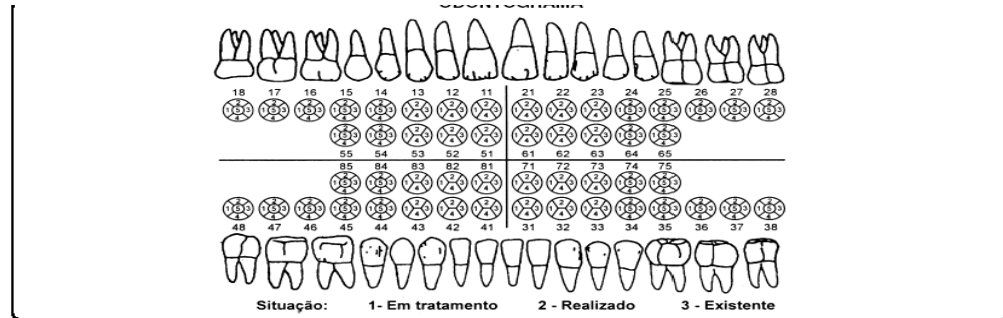
EXAME FÍSICO

GERAL:

EXTRAORAL:

INTRAORAL:

ODONTOGRAMA



PLANOS DE TRATAMENTOS – CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Opção 1:

Opção 2:

Opção escolhida, tempo de execução e informações adicionais:

Declaro que, após ter sido devidamente esclarecido sobre os propósitos, riscos, custos e alternativas de tratamento, conforme acima apresentados, aceito e autorizo a execução do tratamento, comprometendo-me a cumprir as orientações do profissional assistente e arcar com os custos estipulados no orçamento apresentado.

Local _____, _____ de _____ de _____

Assinatura do Paciente ou seu Representante Legal

Assinatura do Cirurgião-Dentista

Paciente: _____ Peso: _____ kg

DATA	HORÁRIO	EVOLUÇÃO E INTERCORRÊNCIA	ASSINA
	1º Visita(Consulta)	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 0min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 3min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 5min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 10min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 15min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 20min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 30min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 40min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 60min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 90min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
	Temp: 120min	PA:(/); FREQ:(Bt/min); Sat.Hb.O2: (%)	
		Obs. 1: Foram realizadas coletas de 4ml de sangue nos tempos acima, que serão processados e submetidos a análise para determinar a concentração plasmática de mepivacaína 2%.	
		Obs. 2:	

Fonte: Elaboração própria

ANEXO F**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM****DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que autorizo a realização de tomadas radiográficas panorâmicas dos pacientes do Curso de Pós-graduação em nível de Mestrado em Odontologia, área de concentração em Cirurgia, da Universidade Federal do Ceará, encaminhados com devidas requisições em papel timbrado do Curso de Odontologia da referida Universidade. Estes pacientes fazem parte do trabalho de Dissertação do pós-graduando Raimundo Nonato Maia, do curso supra-citado, cujo trabalho, intitulado “Concentrações plasmáticas de mepivacaína em pacientes submetidos à cirurgias de terceiros molares”, está sendo orientado pelo Prof. Dr. Henrique Clausen Scarparo.

Fortaleza, 27 de fevereiro de 2007

A handwritten signature in black ink, reading 'Ilan Sampaio do Vale', is written over a horizontal line. The signature is cursive and fluid.

Prof. Dr. Ilan Sampaio do Vale
Chefe da Disciplina de Radiologia do
Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará

ANEXO G



GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO – SESA
COORDENADORIA DA REDE DE UNIDADES DA SESA – CORUS
CENTRO ESPECIALIZADO DE ODONTOLOGIA – CEO-Centro

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que consentidos fazer as radiografias panorâmica solicitadas pelo Cirurgião-Dentista RAIMUNDO NONATO MAIA e encaminhadas a esta unidade. O referido exame fará parte dos exames complementares da pesquisa “Concentrações Plasmática de Mepivacaína à Cirurgia de Terceiros Molares”.

Fortaleza, 27 de fevereiro de 2007


Silvana Furtado Sátiro
DIRETORA GERAL CEO-CENTRO

Tabela 3 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos, após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 2 SISOS/Con.Plasmática	TEMPOS											Pesos (kg)	Idade (anos)	Dose mg/ml
	0min	5min	10min	15min	20min	30min	40min	60min	90min	120min	MÉDIA			
1	0	1,6351	2,461815	2,485505	2,296265	2,118755	2,051475	1,94108	1,719	1,46556	1,81746	63	25	108
2	0	0,7911	1,46496	1,53547	1,46593	1,28551	1,238075	1,16727	1,14024	0,98286	1,107151	66	26	108
3	0	1,5492	2,143935	2,247135	1,85131	1,74337	1,53764	1,42636	0,897875		1,488539	71	18	144
4	0	0,2378	0,281805	0,32563	0,617995	0,734945	0,766825	0,73062	0,5729	0,556555	0,482512	57	21	108
5	0	0,7402	0,924965	1,15891	1,254705	1,311275	1,058775	0,770795	0,55676		0,864053	45	25	108
6	0	0,9527	2,221425	2,70093	2,51738	2,597515	2,715655	2,14388	2,012835	1,51909	1,938144	59	32	108
7	0	0,3833	0,51047	0,594775	0,943825	0,793015	0,72094	0,67192	0,99081	1,02536	0,663442	53	24	144
8	0	1,1062	1,72573	1,88296	2,037445	1,77019	1,50911	1,371515			1,425396	72	21	108
9	0	1,0267	1,810875	1,99281	2,33951	2,465155	2,004255	1,455715		0,61669	1,523523	79	28	108
10	0	1,0036	1,396	1,239605	1,1444	1,710685	1,44083	1,318875	0,77429	0,62191	1,065026	78	20	108
11	0	2,4203	3,423405	4,842265	8,313065	4,044705	2,10799	1,34226	1,124525	0,57948	2,819807	48	26	108
12	0	1,1518	2,844105	3,15456	3,211985	3,16459	2,780395	2,80791	2,077755	2,061825	2,325498	59	23	108
Médias nos tempos de coleta	0	1,0832	1,767458	2,01338	2,332818	1,978309	1,660997	1,429017	1,186699	1,047703	1,460046	62,5	24,083	114
\pm EP	0	0,16853	0,26773	0,35346	0,58444	0,2802	0,19747	0,17967	0,17737	0,17707				
\pm DP	0	0,5837	0,927429	1,224402	2,024552	0,970629	0,684039	0,622385	0,560882	0,531212	0,686642			
n	12	12	12	12	12	12	12	12	11	9	9			

Fonte: Elaboração própria

Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$), após a injeção de 5,4ml (108mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de dois terceiros molares em humanos (n=12).

Tabela 4 – Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 4 SISOS/Con.Plasmática	TEMPOS											Peso (kg)	Idade (anos)	Dose (mg/ml)
	0	05	10	15	20	30	40	60	90	120	MÉDIAS			
16	0	2,8498	3,198935	3,560775	3,256315	2,700825	2,57191	2,510785	2,451635	2,150615	2,525168	65	23	216
17	0	2,0040	2,984445	5,09822	7,717085	5,36848	4,68499	3,70197	3,061735	2,66071	3,728166	59	35	216
18	0	1,0946	1,43754	1,753855	1,968315	2,36325	2,02932	1,9786	1,84779	1,48332	1,595659	64	24	216
19	0	3,2590	3,70141	3,96345	3,28285	3,193935	2,908125	2,27509	2,001125	1,56391	2,61489	94	27	216
20	0	1,3529	1,911245	2,1966	2,51738	2,717545	2,304245	2,13017	2,049615	1,71042	1,88902	65	20	216
21	0	3,6244	5,14861	5,54469	4,69694	4,52641	4,44268	4,22598	3,980485	3,32661	3,951689	64	21	252
22	0	1,2575	1,95542	2,69853	2,75493	2,76162	2,321285	2,11306	1,39801		1,917824	75	21	216
23	0	0,8735	1,396	3,547645	2,812855	3,482215	2,984445	2,74199	2,111925	1,355685	2,130627	71	23	252
24	0	5,6292	6,19197	6,460075	7,043655	6,08899	6,287445	5,324715	5,281785	4,122515	5,243045	57	31	216
Médias nos tempos de coleta	0	2,4383	3,102842	3,869316	4,005592	3,689252	3,392716	3,000262	2,687123	2,296723	2,84401	68,22	25	224
$\pm\text{EP}$	0	0,5197	0,55942	0,52547	0,68636	0,44265	0,47753	0,38762	0,41121	0,35295	0			
$\pm\text{DP}$	0	1,5591	1,678259	1,57641	2,059089	1,327948	1,432597	1,162863	1,233643	0,998281	0			
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	9			

Fonte: Elaboração própria

Concentrações plasmáticas de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$), após a injeção de 10,4ml (216mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de quatro terceiros molares em humanos (n=9).

Tabela 5 – Frequência Cardíaca em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pacientes DOIS SISOS/FC	1ª Visita	TEMPOS											Idade (anos)	Peso (kg)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120	Médias			
1	81	94	105	102	103	92	98	93	91	93	91	96,2	25	63	108
2	78	80	102	89	83	81	78	77	78	68	79	81,5	26	66	108
3	87	97	97	91	96	84	91	79	82	75	78	87	18	71	144
4	60	68	81	69	81	83	70	74	72	74	82	75,4	21	57	108
5	88	96	103	102	93	91	89	83	83	81	69	89	25	45	108
6	76	83	80	80	82	81	73	77	76	77	82	79,1	32	59	108
7	67	80	98	71	98	71	69	65	69	66	71	75,8	24	53	144
8	64	71	75	80	78	73	74	77	68	66	63	72,5	21	72	108
9	63	72	77	75	72	76	69	65	63	64	70	70,3	28	79	108
10	74	95	81	88	79	71	68	69	68	61	66	74,6	20	78	108
11	50	40	54	50	48	55	45	42	42	41	39	45,6	26	48	108
12	97	97	106	98	98	98	88	87	84	79	98	93,3	23	59	108
13	77	93	93	95	87	86	91	82	84	85	78	87,4	26	72	108
14	63	75	69	67	71	64	70	63	60	65	70	67,4	17	79	108
15	99	83	80	76	72	72	71	65	85	68	71	74,3	22	66	108
Médias em cada Tempo de Coleta	74,9	81,6	86,7	82,2	82,7	78,5	76,2	73,2	73,6	70,8	73,8	77,9	23,6	64,4	112,8
± EP	3,618	3,974	3,933	3,793	3,645	2,920	3,438	3,185	3,493	3,301	3,473				
±DP	14,0	15,3	15,2	14,6	14,1	11,3	13,3	12,3	12,5	12,1	13,4	12,4			
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15			

Fonte: Elaboração própria

Frequência Cardíaca após a injeção de 5,4 ml (108mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de dois terceiros molares em humanos (n=15).

Tabela 6 – Frequência Cardíaca em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pacientes QUATRO SISOS/FC	1ª Visita	TEMPOS											Idade (anos)	Peso (kg)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120	Médias			
16	102	120	124	118	115	113	106	95	84	85	90	104,7	23	65	216
17	68	83	97	94	98	88	89	86	86	90	85	87,6	35	59	216
18	97	106	106	106	97	98	98	91	85	91	80	95,9	24	64	216
19	57	71	74	64	63	63	60	60	60	57	54	62,1	27	94	216
20	74	75	84	92	90	98	88	85	81	90	77	84,9	20	65	216
21	80	93	99	95	92	92	92	61	88	93	90	88,6	21	64	252
22	60	67	78	80	80	71	78	71	71	65	71	72	21	75	216
23	78	92	79	79	82	83	81	90	80	76	85	82,2	23	71	252
24	73	87	108	110	100	88	120	89	82	80	79	92,3	31	57	216
25	74	77	107	94	99	91	94	85	89	83	80	88,4	23	46	216
26	78	85	86	94	91	84	79	60	83	86	88	83,0	22	71	216
Médias em cada Tempo de Coleta	76,4	86,9	94,7	93,2	91,5	88,0	89,5	79,3	80,8	81,4	79,9	85,6	24,5	66,4	222,5
± EP	4,08	4,70	4,75	4,56	4,18	4,05	4,75	4,10	2,53	3,44	3,13				
± DP	13,5	15,5	15,7	15,1	13,3	13,4	15,7	13,6	8,4	11,4	10,3	11,3			
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11			

Fonte: Elaboração própria

Frequência Cardíaca após a injeção de 10,4ml (216mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de quatro terceiros molares em humanos (n=11).

Tabela 7 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 2 SISOS/Pres. Arter. Sistólica	1ª Visita	TEMPOS											Peso (kg)	Idade (anos)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120	MÉDIAS			
1	120	122	117	122	119	124	123	111	118	118	115	118,9	63	25	108
2	117	121	128	128	116	127	112	116	112	108	128	119,6	66	26	108
3	141	117	133	123	123	130	126	116	144	132	119	126,3	71	18	144
4	95	100	105	105	105	111	110	110	103	110	104	106,3	57	21	108
5	123	109	120	120	121	105	114	102	100	100	103	109,4	45	25	108
6	107	109	116	112	123	117	117	98	125	103	109	112,9	59	32	108
7	119	106	113	115	113	126	106	118	112	119	131	115,9	53	24	144
8	108	103	105	108	99	106	102	105	99	102	113	104,2	72	21	108
9	130	125	136	131	120	138	113	112	115	116	108	121,4	79	28	108
10	125	123	118	123	128	137	125	142	135	136	126	129,3	78	20	108
11	127	122	133	133	133	141	141	134	128	136	148	134,9	72	25	108
12	118	117	128	122	113	116	113	113	111	113	126	117,2	59	23	108
13	108	113	119	117	115	115	116	118	126	127	123	118,9	48	26	108
14	140	116	127	119	116	123	128	111	124	118	121	120,3	79	18	108
15	109	113	125	116	113	116	116	121	117	115	114	116,6	66	22	108
Médias nos Tempos de Coletas	119,1	114,4	121,5	119,6	117,1	122,1	117,4	115,1	117,9	116,8	119,2	118,14	64,4	23,6	112,8
±EP	3,35	2,24	2,48	1,79	1,86	2,60	1,88	2,70	3,27	3,08	2,26				
±DP	12,6	7,7	9,5	7,8	8,4	11,2	9,7	11,2	12,6	11,6	11,8	8,2			
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15			

Fonte: Elaboração própria

Pressão Arterial Sistólica (mmHg) após a injeção de 5,4ml (108mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de dois terceiros molares humanos (n=15).

Tabela 8 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 2 SISOS/Pres. Arter. Diastólica	1a Visita	TEMPOS											MÉDIAS	Peso (kg)	Idade (anos)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120					
1	80	70	70	74	77	74	77	64	74	79	71	73	63	25	108	
2	78	72	66	65	58	63	66	64	64	86	84	68,8	66	26	108	
3	73	64	69	64	62	65	64	63	55	69	68	64,3	71	18	144	
4	57	61	62	59	69	69	65	62	62	65	74	64,8	57	21	108	
5	62	58	59	58	59	64	71	60	61	62	70	62,2	45	25	108	
6	65	73	59	65	73	68	71	70	76	68	66	68,9	59	32	108	
7	86	66	74	67	74	76	71	76	83	72	76	73,5	53	24	144	
8	71	60	55	56	61	59	69	69	63	69	66	62,7	72	21	108	
9	68	69	65	65	68	71	61	71	71	73	74	68,8	79	28	108	
10	67	68	68	74	66	69	67	65	67	63	63	67	78	20	108	
11	78	65	74	92	92	85	85	88	83	83	86	83,3	72	25	108	
12	76	70	66	65	75	75	66	71	67	71	76	70,2	59	23	108	
13	73	79	76	74	79	79	79	74	75	77	79	77,1	48	26	108	
14	80	66	68	64	66	68	65	66	68	64	79	67,4	79	18	108	
15	59	73	84	69	67	70	71	73	77	79	78	74,1	66	22	108	
Médias nos Tempos de Coletas	71,5	67,6	67,6	67,4	69,7	70,3	69,8	69,1	69,7	72	74	69,7	64,4	23,6	112,8	
±EP	2,18	1,42	2,04	2,22	2,31	2,15	1,94	2,22	2,11	2,29	1,77					
±DP	8,4	5,6	7,4	8,7	8,9	6,6	6,3	7,1	8,2	7,4	6,6	5,7				
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15				

Fonte: Elaboração própria

Pressão Arterial Diastólica (mmHg) após a injeção de 5,4ml (108mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de dois terceiros molares humanos (n=15).

Tabela 9 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 4 SISOS/ Pres. Arter. Sistólica	1ª Visita	TEMPOS											Peso (kg)	Idade (anos)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120	MÉDIAS			
16	113	124	120	117	115	120	116	107	103	105	114	114,1	65	23	216
17	101	103	103	123	111	111	127	125	125	125	125	117,8	59	35	216
18	115	116	116	116	121	116	114	132	112	129	121	119,3	64	24	216
19	116	111	127	118	125	133	131	139	133	120	130	126,7	94	27	216
20	110	120	118	122	116	117	116	111	107	109	127	116,3	65	20	216
21	116	120	131	121	127	123	120	127	115	126	122	123,2	64	21	252
22	104	136	122	123	124	117	119	115	117	117	116	120,6	75	21	216
23	113	127	127	112	110	109	111	130	106	111	115	115,8	71	23	252
24	109	112	118	119	116	125	120	113	120	110	111	116,4	57	31	216
25	106	111	127	125	122	120	118	126	114	112	115	119	46	23	216
26	127	122	133	133	133	141	141	134	128	136	148	134,9	71	22	216
Médias nos Tempos de Coletas	111,8	118,3	122	120,8	120	121,1	121,1	123,5	116,3	118,1	122,1	120,3	66,4	24,5	222,5
±EP	2,13	2,741	2,540	1,661	2,136	2,807	2,610	3,157	2,861	2,956	3,153				
±DP	7,1	9,1	8,4	5,5	7,1	9,3	8,6	10,4	9,4	9,8	10,4	6,1			
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11			

Fonte: Elaboração própria

Pressão Arterial Sistólica (mmHg) após a injeção de 10,4 ml (216mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de quatro terceiros molares em humanos (n=11).

Tabela 10 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Pac. 4 SISOS/ Pres. Arter. Diastólica	1ª Visita	TEMPOS											Peso (kg)	Idade (anos)	Dose (mg/ml)
		0	5	10	15	20	30	40	60	90	120	MÉDIAS			
16	65	69	61	63	57	63	60	57	60	52	90	63,2	65	23	216
17	60	54	54	74	64	77	76	93	93	93	93	77,1	59	35	216
18	61	57	55	55	50	55	58	56	54	66	60	56,6	64	24	216
19	66	67	67	73	80	77	80	87	84	69	72	75,6	94	27	216
20	80	64	61	61	62	57	60	63	69	68	75	64	65	20	216
21	71	66	66	68	66	76	62	65	71	73	86	69,9	64	21	252
22	67	68	68	74	66	69	67	65	67	63	63	67	75	21	216
23	78	72	72	69	61	62	73	76	73	80	79	71,7	71	23	252
24	69	72	72	76	78	72	74	72	72	72	75	73,5	57	31	216
25	63	69	76	70	71	68	66	74	72	68	70	70,4	46	23	216
26	78	65	74	92	92	85	85	88	83	83	86	83,3	71	22	216
Médias nos Tempos de Coletas	68,9	65,7	66	70,4	67,9	69,1	69,1	72,3	72,5	71,5	77,1	70,2	66,4	24,5	222,5
±EP	2,12	1,71	2,24	2,88	3,54	2,80	2,71	3,81	3,31	3,27	3,24				
±DP	7,1	5,6	7,4	9,5	11,7	9,3	9,1	12,6	10,9	10,8	10,7	7,3			
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11			

Fonte: Elaboração própria

Pressão Arterial Diastólica (mmHg) após a injeção de 10,4ml (216mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de quatro terceiros molares em humanos (n=11).

Tabela 11 – Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 108mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Peso (kg)	Conc. Máxima	Tempo de coleta (min)	Idade	AL Adicional
45	1,311275	30	25	
48	8,313065	20	26	
53	1,02536	120	24	36 mg
57	0,766825	40	21	
59	2,715655	40	32 (maior)	
59	3,211985	20	23	
63	2,485505	15	25	
66	1,53547	15	26	
71	2,247135	15	18 (menor)	36 mg
72	2,037445	20	21	
78	1,710685	30	20	
79	2,465155	30	28	
Média	1,79046	30		

Fonte: Elaboração própria

Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$), após a injeção de 5,4ml (108mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de dois terceiros molares em humanos (n=11).

Tabela 12 – Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$) em humanos após injeção de 216mg de mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000

Peso (kg)	Conc Máxima	Tempo de coleta (min)	Idade	AL Adicional
57	7,043655	20	31	
59	7,717085	20	35 (maior)	
64	2,36325	30	24	
64	5,54469	15	21	36 mg
65	3,560775	15	23	
65	2,717545	30	20 (menor)	
71	3,547645	15	23	36 mg
75	2,76162	30	21	
94	3,96345	15	27	
Média	4,00559	20		

Fonte: Elaboração própria

Concentração máxima plasmática de mepivacaína ($\mu\text{g/ml}$), após a injeção de 10,4ml (216mg) de solução anestésica local a 2% com adrenalina na diluição de 1:100.000 para remoção de quatro terceiros molares em humanos (n=9).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)