

ESTUDO TOXICOLÓGICO DOS CLORIDRATOS DE LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA ASSOCIADOS OU NÃO A UM COMPOSTO VASOCONSTRITOR

André Carlos Freitas¹
Mário Sette²
Edvaldo R. Almeida³

FREITAS, A. C.; SETTE, M.; ALMEIDA, E. R. - Estudo toxicológico dos cloridratos de lidocaína e prilocaína associados ou não a um composto vasoconstritor. An. Fac. Odont. Univ. Fed. Pernamb., Recife, v. 8 (1), p.3-9, 1997.

RESUMO: Este trabalho trata de um estudo comparativo de algumas propriedades farmacológicas, enfatizando os aspectos toxicológicos, da Lidocaína simples ou associada à Noradrenalina e da Prilocaína associada à Felipressina. Foram utilizadas as doses máximas terapêuticas empregadas na clínica odontológica nos seguintes experimentos: teste de atividade motora espontânea e induzida por anfetamina, anafilaxia, analgesia, glicemia em ratos diabéticos e teratogenia. Os resultados demonstram que os anestésicos locais avaliados nas dosagens empregadas alteraram a atividade motora e o peso dos fetos quando administrados em ratas grávidas. Os outros parâmetros estudados não foram alterados. Portanto, o uso destas drogas na clínica odontológica, em doses máximas terapêuticas, merece uma atenção especial, sobretudo em pacientes grávidas.

UNITERMOS: Anestésicos locais, propriedades farmacológicas, toxicológico.

INTRODUÇÃO

Anestésicos locais (A.L.) são substâncias capazes de impedir, de modo reversível, a geração e a condução de impulsos nas fibras nervosas. As sensações que vêm da periferia para o sistema nervoso central (aferentes) e as mensagens que o sistema nervoso central manda à periferia (eferentes) deixam de ser conduzidas pelo nervo sob ação de anestésicos locais, que agem diminuindo ou impedindo o grande aumento transitório na permeabilidade das

membranas excitáveis ao Na⁺ que é produzida por uma discreta despolarização da membrana. Esta ação dos A.L. resulta de sua interação direta com canais de Na⁺ sensíveis à voltagem¹⁰.

Os anestésicos de um modo geral e em particular os utilizados em odontologia podem ser divididos em dois grupos quanto às estruturas químicas¹⁵.

O grupo éster que foi empregado por muitos anos e incluía a maioria dos anestésicos locais e o grupo amida que é mais recente e popular. Quimicamente a molécula dos

1 - Aluno do Mestrado em Odontologia, área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial - CCB-UFPE.

2 - Prof. do Depart. de Fisiologia e Farmacologia - CCS-UFPE.

3 - Prof. do Depart. de Antibióticos da CCB-UFPE.

1 - ARTIGO ORIGINAL

A.L. podem ser divididas em três partes:

1. Um grupamento aromático que confere à molécula propriedades lipofílica facilitando a penetração na fibra nervosa;

2. Uma cadeia intermediária contendo uma ligação amida ou éster;

3. Um grupo amino que representa a porção hidrofílica da molécula e facilita a sua difusão em meio aquoso.

Os efeitos sistêmicos mais proeminentes dos A.L. são aqueles relacionados com o sistema nervoso central (SNC) e cardiovascular (SCV), embora virtualmente pode ser afetado qualquer órgão dependente da atividade nervosa ou muscular¹⁴. Estas complicações estão na dependência da concentração da droga a nível sanguíneo suficiente para ocasionar sintomas tóxicos. Os A.L. podem ser associados a compostos vasoconstritores prolongando o tempo de ação anestésica e minimizando os efeitos não desejados, além de reduzir a toxicidade sistêmica do fármaco, este fato ocorre devido ao retardo de sua absorção, necessitando de menores quantidades de anestésicos locais para o efetivo bloqueio nervoso. Sabemos ainda que a ação vasoconstritoras pode trazer outros benefícios como contribuir para a hemostasia local¹³, aumento do tempo de ação anestésica⁸.

A partir de 1860 quando a cocaína foi descoberta como anestésico local e principalmente quando foi utilizada em uma cirurgia oftálmica por Carl Koller em 1884¹⁴, os pesquisadores vêm demonstrando interesse constante na busca do aperfeiçoamento deste produto, no sentido de descobrir novas drogas, basicamente mais potentes e menos tóxicas. Esta busca constante de um produto "ideal" se deve ao fato que na terapêutica medicamentosa empregada na odontologia, os anestésicos locais são os medicamentos mais utilizados pelo cirurgião dentista, porém até o presente momento não foi sintetizada nenhuma droga anestésica totalmente livre de toxicidade.

Neste trabalho temos por objetivo avaliar do ponto de vista farmacológico algumas propriedades entre as quais o grau de toxicidade dos compostos anestésicos locais, cloridrato de lidocaína associado ou não a um composto vasoconstritor: noradrenalina (NOR) e cloridrato de prilocaína associado a felipressina (FEL). Para tanto foram realizados os seguintes experimentos farmacológicos:

- Atividade motora em camundongos.
- Anafilaxia em cobaias

- Analgesia em camundongos.
- Toxicidade em ratos diabéticos.
- Toxicidade em ratas grávidas.(teratogenia)

MATERIAIS E MÉTODOS

Para avaliação de propriedades farmacológicas inclusive a toxicidade dos anestésicos locais, utilizou-se as doses máximas terapêuticas:

Cloridrato lidocaína 2% com noradrenalina 1:50000 (LID+NOR)——7.2mg/Kg

Cloridrato lidocaína 2% sem vasoconstrictor (LID)——3.0mg/Kg

Cloridrato prilocaína 3% com felipressina 0.03 UI (PRIL+FEL)——8.6mg/Kg

2.1 ATIVIDADE MOTORA EM CAMUNDONGOS

A avaliação da atividade motora dos camundongos é um método de pesquisa para avaliação da atividade do SNC assim como de efeitos de compostos psicotrópicos³.

Foi construído um "Campo Aberto", com fitas de crepe medindo 45 cm de comprimento por de 0,5 cm de largura, distantes em si por 15 cm. Em seguida, foi colocado mais duas fitas idênticas, também paralelas e com distância entre si de 15 cm, em posição transversal em relação às duas primeiras, de maneira a desenhar quadrados de 15 cm de lado. Este espaço delimitado pelas fitas foi rodeado com tábuas de madeira de 30 cm de altura e 45 cm de comprimento, formando assim uma caixa com o seu interior mostrando quadrados delimitados. Em seguida, determinamos dois grupos de experimento:

Os animais foram Colocados no centro do campo aberto imediatamente após as injeções, o número de quadrados invadidos pelos animais, durante o período de tempo de 5 minutos, foi registrado pelo observador. (a invasão caracteriza-se pela posição das quatro patas dentro do quadrado). Após 10 minutos a contagem foi realizada novamente por mais 5 minutos. O esquema foi repetido até completar 1 horas de observação para cada animal.

EXPERIMENTO 1 (Atividade motora espontânea, grupo com n=6)

No grupo controle foi administrado 0,2 ml de NaCl 0,9% via subcutâneo (s. c.), em seguida após 15 minutos, 0,2 ml

de NaCl 0,9% via intraperitoneal (i.p.), prosseguindo-se com a prática da atividade motora colocando-se o camundongo em campo aberto.

Nos três grupos testes as drogas avaliadas foram administradas via s.c., em seguida após 15 minutos, 0,2 ml de NaCl 0,9% via i.p., prosseguindo-se com a prática da atividade motora colocando-se os camundongos em campo aberto.

EXPERIMENTO 2 (Atividade motora induzida, grupo com n=6).

No grupo controle foi administrado 0,2 ml de NaCl 0,9% via s. c., em seguida após 15 minutos, 0,2 ml de anfetamina na dose de 3 mg/kg, via i.p., prosseguindo-se com a prática da atividade motora colocando-se o camundongo em campo aberto.

Nos três grupos testes as drogas avaliadas foram administradas via s.c., em seguida após 15 minutos, 0,2 ml de anfetamina 0,3 mg/ml via i.p., prosseguindo-se com a prática da atividade motora colocando-se os camundongos em campo aberto.

2.2 ANAFILAXIA EM COBAIOS

Para o teste de anafilaxia, foi utilizado uma campânula de 4 litros com a boca fechada e com um pequeno orifício no centro. A nebulização foi feita com o auxílio de um nebulizador de plástico. Foi utilizado um grupo controle tratado com histamina na dose de 60 mg/kg, s. c, e três grupos testes, cada um correspondendo as drogas em estudo nas doses determinadas, via s. c.. O grupo controle foi nebulizado com histamina, assim como os animais dos grupos testes foram nebulizados com as drogas correspondentes para observação do broncoespasmo nos seguintes tempos: 0; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 min.

2.3 ANALGESIA EM CAMUNDONGOS

(Método da imersão da cauda).

O camundongo foi imobilizado na posição adequada de contenção com a cauda estendida, para ser mergulhada num "banho-maria" contendo água a 56^o C. O tempo do momento em que a cauda é mergulhada ate o instante em que é removida da imersão pelo camundongo é chamado tempo de reação¹.

Trinta camundongos (*Mus musculus*, variação *albinus*) foram divididos em cinco grupos de seis animais em gai-

las apropriadas tendo sido oferecido a todos dieta livre.

GRUPO 1: Foi administrada 0,2 ml de NaCl 0,9% i.p., sendo feita a mensuração do tempo de reação dos seis animais uma única vez para se determinar o controle do experimento.

GRUPO 2: Foi administrada 10mg/kg de morfina nos seis camundongos via i.p., A mensuração do tempo de reação dos seis animais foi feita aos 15, 30, 45, 60 e 75 min. Após a administração da droga.

GRUPO 3, 4 e 5 as drogas avaliadas foram administradas via i.p. A mensuração do tempo de reação dos animais foram feitas aos 15,30, 45, 60 e 75 min. Após a administração das drogas.

2.4 TOXICIDADE EM RATOS DIABÉTICOS

Foram utilizados ratos albinos Wistar de ambos os sexos com peso entre 160 - 250g. Para cada grupo foram empregados 6 (seis) animais. Após a indução da diabetes pelo aloxano na dosagem de 150mg/kg i. p.. Os animais foram mantidos em gaiolas por um período de 48 h (quarenta e oito horas). Destas 36 horas receberam dieta normal e as 12 horas restantes foram mantidos em jejum com água *ad libitum*, para a dosagem de glicose, mantendo sempre, estes animais dentro do ciclo claro/escuro de 12 horas. 48 horas da indução uma coleta de sangue foi realizada através do plexo orbital com a finalidade de dosar a glicose pelo sistema da glicose/oxidase/peroxidase (reação de Trinder, 1969) (t = 0). Após esta primeira dosagem somente os ratos que atingiram uma taxa de glicemia igual ou acima de 200mg/dl receberam as drogas teste e uma hora após a administração das drogas foram feitas as demais dosagens (t = 1, t = 2, t = 3) com um intervalo de 1 hora entre elas. (Medeiros e col, 1992 e Chattopadhyay *et al*, 1993).

Grupo 1 (controle) este grupo não sofreu a indução da diabetes, foi administrado apenas 0,2 ml de NaCl 0,9% i. p. e em seguida foi feita a dosagem da glicemia para determinação de um parâmetro dentro da normalidade

Grupo 2 após a indução da diabetes conforme protocolo acima citado, foram dosadas as taxas de glicose no, t = 1, t = 2, t = 3, sem administração de qualquer outra droga.

Grupo 3, 4 e 5 após a indução da diabetes conforme protocolo acima citado, foram administradas as drogas avaliadas via i.p. e prosseguiu-se com a prática conforme esquema citado acima.

1 - ARTIGO ORIGINAL

2.5 TOXICIDADE EM RATAS GRÁVIDAS (TERATOGENIA)

Ratas virgens da cepa albino Wistar em período fértil comprovado através de exame do muco vaginal. (colheita, confecção do esfregaço e análise através de microscópio). foram acasaladas com machos que tivesse fertilidade comprovada previamente (Um macho para três fêmeas). O muco vaginal foi examinado cada manhã para detectar a presença de espermatozoides o que indica a gravidez no 1º dia¹.

Os animais inseminados foram isolados em gaiolas e divididos em quatro grupos de sete animais. Três destes tratados com os anestésicos locais avaliados via i.p. e o quarto grupo foi tratado com NaCl 0.9% via i.p. do 7º ao 12º dia de gestação. No 19º dia de gestação os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e em seguida uma laparotomia foi realizada para remoção do útero e do ovário. As reabsorções foram avaliadas, contadas; os fetos foram analisados morfológicamente em busca de possíveis malformações, contados e pesados individualmente numa balança de precisão.

RESULTADOS

3.1 ATIVIDADE MOTORA EM CAMUNDONGOS

3.1.1 ATIVIDADE MOTORA ESPONTÂNEA

Em relação à atividade motora espontânea nossos resultados, apresentados na tabela 1, mostram que em relação ao controle, a administração das drogas testadas aumentaram significativamente esta atividade nos primeiros 5 minutos.

Tabela 1. Atividade motora espontânea (nº de quadrados invadidos)

	0-5MIN	15-20MI	30-35MIN	45-50MIN
CONTROLE ^a	10.6±0.79	23±1.34	25±1.12	23.3±1.04
PRIL+FEL/NaCl 0,9%	16.3±1.28*	17.2±1.16*	15±1.27*	9.1±1.14*
LID/NaCl 0,9%	10.5±1.09	20.9±1.58	16.9±1.26*	11.4±1.40*
LID+NOR/NaCl 0,9%	21.1±1.14*	23.5±1.27	23.2±0.91	13.9±1.5*

* Estatisticamente significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle. Newman-Keuls test. n = 10

^a = NaCl 0,9%/NaCl 0,9%

3.1.2 ATIVIDADE MOTORA INDUZIDA

No caso da atividade motora induzida pela anfetamina observamos que as curvas de atividade dos animais que receberam PRIL-FEL e LID. seguiram de perto a curva de atividade do grupo controle. Por outro lado, a curva da composição LID-NOR apresentou uma atividade importante e significativamente aumentada, nos intervalos iniciais deste experimento. 0-5 e 15-20 min. em relação ao grupo controle, seguida por uma diminuição nos intervalos 30-45 e 45-50 min. onde esta é mais importante (tabela 2).

Tabela 2 - Atividade motora induzida por anfetamina. (nº de quadrados invadidos)

	0-5MIN	15-20MIN	30-35MIN	45-50MIN
CONTROLE. ^a	21.1±1.91	127.5± 8.42	189 ± 11.66	170.1 ± 10.09
PRIL-FEL ANFE.	20.3 ± 1.47	103.6 ± 11.18*	153.7± 8.56*	163.8 ± 10.69
LID. ANFE.	34.4± 2.25*	97.7±5.28*	132.5 ± 6.22*	151.7 ± 7.74
LID-NOR ANFE.	124.6± 3.5*	159.5 ± 3.33*	132.7 ± 6.6*	82.5 ± 4.77*

* Estatisticamente significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle. Newman-Keuls test.

n = 10

^a = NaCl 0,9%/ANFE.

3.2 ANAFILAXIA EM COBAIOS

Neste experimento tomamos como padrão a Histamina a 1%, tendo os animais apresentado sintomatologia de broncoespasmos desde o intervalo inicial de 5 min até o final de nossas observações. A sensibilidade desta sintomatologia foi crescente durante todo o nosso experimento (tabela 3). Os grupos tratados pelos A.L. não apresentaram sinais do broncoespasmo.

Tabela 3 - Anafilaxia em Cobaios.

	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
HISTAMINA	+	++	+++	+++	++++	++++
PRIL+FEL	0	0	0	0	0	0
LID.	0	0	0	0	0	0
LID + NOR	0	0	0	0	0	0

0 = sem sinais de broncoespasmos;

+ = Primeiros sinais de broncoespasmos;

++++ = máximos sinais de broncoespasmos.

3.3

N
tados
centr
para

T
(seg.

CONT
MOR
PRIL
LID.
LID +

*
grup
n
a

3.4

glic
glic
grup

CON
ALC
ALC
ALC
ALC

gru

3.5

per
alte
vac

3.3 ANALGESIA EM CAMUNDONGOS

Nossos resultados nestes experimentos, estão apresentados na tabela 4, indicaram ausência de atividade analgésica central, como a que foi obtida pela morfina, droga padrão para todos os compostos utilizados.

Tabela 4- Tempo de reação dos camundongos ao calor (seg.)

	15 MIN	30 MIN	45 MIN	60 MIN	75 MIN
CONTROLE ^a	6±0,6	6±0,6	6±0,6	6±0,6	6±0,6
MORFINA	113±12*	125±10*	197±30*	258±36*	146±30*
PRIL + FEL	6±1,0	8±1,0	6±0,5	7±0,8	5±0,5
LID.	4±0,4	4±0,5	5±0,7	5±0,7	4±0,7
LID + NOR	3±0,2	4±0,8	4±1,21	5±0,98	4±1,4

* Estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle. Newman-Keuls test.

n = 6

^a=NaCl 0,9%/NaCl 0,9%

3.4 TOXICIDADE EM RATOS DIABÉTICOS

O tratamento com aloxano elevou significativamente a glicemia dos animais. Os A.L. não produziram alterações na glicemia induzida pelo aloxano quando comparado com o grupo tratado apenas pelo aloxano. (Tabela 5).

Tabela 5 - Glicemia.

	1h	2h	3h
CONTROLE ^a	90,7±9,3	90,7±9,3	90,7±9,3
ALOXANO(ALOX.)	437±49,5*	562±33,9*	632,5±20,5*
ALOX./PRIL+FEL	394,8±92,5*	426,8±90,8*	538±98,5*
ALOX./LID.	509±97,1*	529±89*	550,5±80,5*
ALOX./LID+NOR	287±16,1*	417,7±42,8*	570,2±25,7*

* Estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle. Newman-Keuls test.

n=10

^a=NaCl 0,9%

3.5 TOXICIDADE EM RATAS GRÁVIDAS (TERATOGENIA)

A ação dos A.L em ratas grávidas aplicados durante o período do 7º ao 12º dia da prenhez não produziu nenhuma alteração morfológica significativa nos fetos quando observados pela laparotomia no 19º dia da prenhez (Tabela 6).

visto o número de implantações e de fetos morfológicamente normais (F.M.N.). Contudo, foi observado uma diminuição do peso dos fetos nos grupos dos A.L. quando comparados com o grupo controle, especialmente o grupo correspondente a PRIL+FEL e da LID+NOR (Tabela 6 e Figura 1).

Tabela 6 - Teratogenia

	Controle ^a	Pril+ Fel	Lidocaína	Lid+ Nor
IMPLANTAÇÃO	65	65	67	67
NUMERO DE F.M.N	65	65	65	65
REABSORÇÃO	0	0	2	2
MÉDIA DE PESO ^(b)	2,7±0,3	1,35±0,2*	1,87±0,2*	1,31±0,1*

* Estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle. Newman-Keuls test.

^(a)=NaCl 0,9%

^(b) = Média de peso em gramas

n = 7

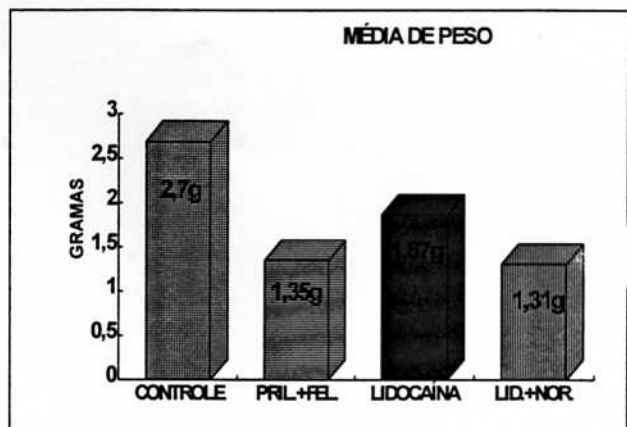


Figura 1 - Peso dos fetos

DISCUSSÃO

A atividade motora espontânea de camundongos é um teste de farmacologia geral que expressa atividade de compostos psicotrópicos. Compostos que atuam no SNC, de acordo com a classificação de Delay e Deniker *apud* Dunninghan (1980), aumentam a atividade (psicoanalépticos), diminuem esta atividade (psicolépticos), ou a perturbam (psicodislépticos). No caso particular dos A.L., derivados da cocaína, sabemos que estes compostos são psicodislépticos, ou seja, numa primeira instância inibem as fibras inibitórias, por isso excitam e posteriormente inibindo as excitatórias, deprimindo a atividade elétrica e

bioquímica do SNC. A expressão comportamental deste epifenômeno revela um aumento seguido de uma diminuição da psicomotricidade. Nossos resultados mostram que as drogas testadas neste estudo, a partir dos intervalos de tempos superiores a 30 min, promoveram uma diminuição significativa da atividade motora. Este fato expressa a atividade estabilizadora de membrana que caracteriza a segunda fase (inibitória) dos A.L. derivados da cocaína. A fase excitatória que a precede, por ser fugaz, não pôde ser observada nestes experimentos. A exceção foi observada na combinação da LID+NOR que, desde o intervalo inicial de observação (0-5 min), diferiu do comportamento dos outros compostos (tabela 1). Este é um fato intrigante que merece estudos mais detalhados, pois, podemos considerar a NOR um neurotransmissor central excitatório, porém não podemos esquecer que os neurotransmissores, por conta de cargas iônicas, não conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE).

No que concerne a atividade motora induzida pela anfetamina, nossos resultados foram bastante claros. Os animais que receberam PRIL+FEL e LID tiveram suas curvas de atividade induzida da mesma forma que os animais do grupo controle. Em certos intervalos de observação atividade motora para estes animais foram significativamente reduzidas, talvez pela interação da anfetamina (excitatória) com os A.L. na fase inibitória. Uma grande discrepância, no entanto, pôde ser observada na atividade motora dos animais que receberam LID+NOR (tabela 2). Considerando que a NOR não ultrapassa a BHE e que a anfetamina é um composto que compete com a NOR pelo seu mecanismo neuronal de recaptção, podemos inferir que, na presença de NOR, na periferia, uma maior quantidade de anfetamina ficou disponível para atravessar a BHE e atuar no SNC. Este fato explica o índice elevado encontrados nos primeiros intervalos deste experimento, o que provocou, certamente, por uma questão de fadiga, a redução significativa da atividade motora deste grupo, em relação aos demais, nos intervalos finais do experimento.

Ritchie e Greene (1991) afirmam que são raros os indivíduos hipersensíveis aos anestésicos locais, sendo esta hipersensibilidade mais comum com os A.L. do tipo éster, estendendo-se freqüentemente aos compostos relacionados quimicamente. Contestando os autores citados anteriormente, Souza em 1984 e em 1985, afirma que o choque anafilático por anestésicos locais do tipo amida tem ocorrido,

muito embora muitos autores afirmam ser uma ocorrência rara. A experiência profissional em serviços de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial de grande porte, atesta casos de choque anafilático ocorridos sobretudo por prilocaína apesar de ser um A.L. do tipo amida^{11,12}. Em nosso estudo, porém, de acordo com os nossos resultados registrados na tabela 3, observamos que nos grupos tratados com LID; LID + NOR e PRIL + FEL, não ocorreu nenhum sinal de reação alérgica, enquanto que, o grupo tratado com histamina apresentou sinais máximos de broncoespasmos durante todo o experimento.

No teste de analgesia realizado o efeito da morfina, 10mg/kg i.p. teve o seu pico máximo de ação aos 60 min., após sua administração. Entretanto nenhum efeito analgésico central foi observado no grupo de animais que receberam os A.L., como podemos observar na tabela 4. Nossos compostos estudados se apresentam, portanto, desprovido de propriedades analgésica.

Os resultados obtidos no experimento para verificar a toxicidade dos A.L. em ratos diabéticos apresentados na tabela 5, constatou-se que não ocorreu nenhuma alteração significativa na taxa de glicemia nestes grupos, quando comparados com o grupo tratado apenas com aloxano. A importância destes experimentos consiste na utilização odontológica destas composições de drogas em pacientes diabéticos.

Segundo Guanais e Alves (1980) a placenta permite o trânsito dos anestésicos locais⁵. afirmam que a passagem de substâncias através da placenta pode ocorrer por difusão facilitada ou por transporte ativo. Apesar da facilidade dos A.L. em ultrapassar a barreira placentária, não constatou-se nenhum resultado significativo quanto a malformação ou reabsorção dos fetos, nos grupos tratados com os A.L. em estudo quando foram comparados com o grupo controle (tabela 6). Porém observou-se uma diminuição significativa do peso dos fetos nos grupos tratados com A.L., quando comparados com o grupo controle, especialmente os grupos correspondentes a PRIL + FEL e LID + NOR (tabela 6 e figura 1), sugerindo que a passagem de nutrientes para o feto ficou temporariamente comprometida pela ação dos vasoconstritores utilizados. Um estudo realizado por Smith *et al* apud Yagiela (1989) demonstrou que uma única injeção de A.L. intramuscular no meio da gestação a

dose m
retardo
em rat
o prob
rar que
numa
que di
das, po
numa
odonte
modo
doses
simp
vasoc

FREI

REU

1 - A

2 - A

3 - C

4 - C

5 - C

6 - I

7 -

dose máxima recomendada para o ser humano, produziu retardos de desenvolvimento e déficits do comportamento em ratos, corroborando com nossos resultados. Neste caso o problema parece grave, muito embora devemos considerar que, no tratamento em questão, os animais receberam numa frequência considerável a dose máxima terapêutica, o que difere da realidade clínica quando em pacientes grávidas, pois o profissional deve utilizar uma dose ponderada e numa frequência bem menor. Quanto ao uso na clínica odontológica os resultados deste trabalho advertem, de um modo geral, para uma atenção especial na utilização das doses máximas indicadas nas bulas dos compostos A.L. simples e sobretudo dos compostos associados à vasoconstritores em pacientes grávidas.

CONCLUSÃO

Tomando em conjunto os resultados deste trabalho podemos concluir que a lidocaína simples ou associada à noradrenalina, assim como a prilocaína associada à felipressina, administradas em doses terapêuticas máximas:

1. Alteram significativamente a atividade motora espontânea e induzida pela anfetamina;
2. Não induziram anafilaxia em cobaias;
3. Não produziram efeito analgésico central;
4. Não interferem com a glicemia de ratos diabéticos induzidos pelo aloxano;
5. Não apresentam efeitos teratogênicos em ratas grávidas, mas influenciaram significativamente no peso dos fetos em formação.

FREITAS, A. C.; SETTE, M.; ALMEIDA, E. R. - Toxicologic study on the use of lidocaine and prilocaine associated or not to a vasoconstrictor agent. An. Fac. Odont. Univ. Fed. Pernamb., Recife, v. 8 (1), p.3-9, 1997.

ABSTRACTS: This work aims to compare some pharmacological properties of local anaesthetics, including the toxicity of lidocaine, lidocaine plus noradrenaline and prilocaine associated to fillipresin. The doses used were those which were considered the maximum therapeutic ones used during dental treatment. Tests such as the spontaneous motor activity, motor hyperactivity induced by anfetamine, anaphylaxis, analgesia, glycemia in diabetic rats and teratogenics was done. The results showed that local anesthetics used in this study did alter the motor activity, reduced the weight of foetus when used in pregnant rats. The other parameters analysed were not altered. It is concluded that the use of these drugs in dental settings with maximum therapeutic doses deserves best attention, specially in pregnant women.

KEYWORDS: Local anaesthetics, pharmacological properties, toxicity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALMEIDA, E.R.; CESÁRIO DE MELLO, A.; SANTANA, C.F.; SILVA-FILHO, A. A.; SANTOS, E. R.; LOPES, C. A. C. The Action of 2-Hidroxy-3-(3-Methyl-2-Butenyl)-1,4-Naphtoquinone (Lapachol) in Pregnant Rats. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 38, n. 3, 1988.
- 2 - ALMEIDA, R. N.; HIREMA, C.A.; BARBOSA - FILHO, J.M.- Analgesic effect of rotundifolone in rodentes. **Fitoterapia**, Milano, v. 67, n. 4, 1996.
- 3 - CARLINI, E. A.- **Farmacologia Prática sem Aparelhagem**. São Paulo: Sarvier, 1973.
- 4 - CHATTOPADHYAY, R. R.; MEDDA, C.; DAS, S.; BASU, T. K. - Hypoglycemic and Antihyperglycemic effect of Gymnema Sylvestre Leaf extract in rats. **Fitoterapia**, Milano, Italy, v. 64, n. 5, 1993.
- 5 - COSTA, T. Z.; VAZ, F. A.C.; MORAES, E. C. F. - Concentração de Lidocaína no Suco Gástrico de recém-nascidos após anestesia locorregional em Partos Normais. **Pediatria**, v. 16, n. 2, p. 74-77, fev. 1994.
- 6 - DUNNINGHAN, W.- Introdução ao estudo da psicofarmacologia. In: Silva, Penildo. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. Cap.34, p.336 - 50.
- 7 - GUANAIS, O.; ALVES, T. C.A. - Anestésicos Locais. In: Silva, Penildo. **Farmacologia**, 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. p.464 -7.
- 8 - HERSH, EL. L. V.; HERMANN, D. G.; LAMP, C. L.; JOHNSON, P. D.; MACAFEE, K. A. - Assessing the duration of Mandibular soft Tissue Anesthesia. **JADA**, v. 126, p.1531-1536, nov. 1995.
- 9 - MEDEIROS, M. A. S.; MEDEIROS, F. C.; PEIXOTO, M. M. L. V.; SILVA, J. C. R.; RAO, V. S. N.- Hypoglycemic activity of Bignonia tuiara aqueous extract in rats. Italy: **Fitoterapy**, V.62, n. 4, p. 363, 1992.
- 10 - RITCHIE, J. M.; GREENE, N. M. ANESTÉSICOS LOCAIS. IN: GOOD-MAN & GILMAN. - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan., 1991. cap. 15, p. 205-217.
- 11 - SOUZA, J.A. - Choque Anafilático em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial. **R.G.O.** v.3, p. 17-28, 1984.
- 12 - SOUZA, J.A. - Choque Anafilático Anestésico. **R.G.O.** v. 33, n.4, p. 321-26, 1985.
- 13 - TORTAMANO, N. - **Guia Terapêutico Odontológico**. 10 ed. São Paulo, Santos, 1994, p. 13-23.
- 14 - YAGIELA, J.A. - Anestésicos locais. In: NEIDLE, E.A.; KROEGER, D.C.; YAGLIGLA, J.A. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. p.185-200.
- 15 - ZANINI, S. A.- **Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**. Rio de Janeiro : Revinter, 1990. Cap. 3, p. 15-20.