

# ESTUDO MORFOLÓGICO COMPARATIVO DA INFLUÊNCIA DOS ANESTÉSICOS MEPIADRE® 100 E A CITOCAÍNA® 3% SOBRE O PROCESSO DE REPARO ALVEOLAR EM RATOS

## COMPARATIVE HISTOLOGICAL STUDY IN RATS ABOUT THE EFFECTS OF TOPICAL APPLICATION OF ANESTHETICS MEPIADRE® 100 AND CITOCAÍNA® 3% IN THE SOCKET HEALING PROCESS

Fernando Zogheib **MARTON**<sup>1</sup>  
Luiz Alberto **MILANEZI**<sup>2</sup>  
Tetuo **OKAMOTO**<sup>2</sup>  
Roberta **OKAMOTO**<sup>3</sup>

### RESUMO

Neste estudo o autor avaliou a influência dos anestésicos locais MEPIADRE® 100 e CITOCAÍNA® 3% sobre o processo de reparo alveolar em ratos após a exodontia. Utilizou-se de 48 ratos assim distribuídos: 16 espécimes para o Grupo Controle (Grupo I), que receberam como tratamento adicional à extração do incisivo superior direito, o tamponamento da ferida cirúrgica com gaze embebida em soro fisiológico; 16 espécimes, que após a exodontia tiveram a área da ferida cirúrgica tamponada com gaze embebida em solução de MEPIADRE® 100 (Grupo II), e 16 espécimes, que após a exodontia tiveram a área da ferida cirúrgica tamponada com gaze embebida em solução de CITOCAÍNA® 3% (Grupo III). Os animais sofreram eutanásia nos 3°, 7°, 15° e 24° dias pós-operatórios, com posterior remoção dos maxilares operados e sua fixação em formalina 10%. Seguiram-se os procedimentos laboratoriais de rotina para a inclusão em parafina e microtomia das peças no sentido longitudinal e vestibulo-lingual. Os cortes obtidos foram corados pela técnica de hematoxilina e eosina para análise morfológica. Os resultados obtidos, com base na metodologia desenvolvida, permitiram-nos concluir que: 1) as soluções anestésicas de MEPIADRE® 100 e CITOCAÍNA® 3% aplicadas com compressa de gaze sobre a ferida cirúrgica pós-extração dentária, produziram atraso na regeneração do epitélio da mucosa gengival e no processo de reparo alveolar em ratos, e 2) os ratos do Grupo III (CITOCAÍNA® 3%) mostraram um processo de reparo alveolar mais adiantado com relação aos do Grupo II (MEPIADRE® 100), porém mais atrasado com relação aos do Grupo I (Controle) em todos os períodos experimentais.

**UNITERMOS:** Cirurgia Buco-Maxilo-Facial; Cicatrização de feridas; Anestésicos locais; MEPIADRE® 100; CITOCAÍNA® 3%.

### INTRODUÇÃO

Anestésicos locais são constantemente lançados no mercado e novos estudos devem ser realizados com o propósito de contribuir com a literatura específica na orientação dos profissionais, objetivando um mais efetivo controle da dose, efetividade e segurança ao paciente, com menor efeito tóxico aos tecidos da ferida cirúrgica e pronto reparo alveolar.

Atualmente, observa-se que dois tipos de anestésicos locais recebem a preferência dos Cirurgiões-Dentistas na suas práticas em ambulatórios, o MEPIADRE® 100 e a CITOCAÍNA® 3%.

O MEPIADRE® 100 é um anestésico composto de Cloridrato de Mepivacaína 2%, com o agente vasoconstritor, a Epinefrina 1: 100. 000. Tem sido indicado em intervenções odontológicas em geral, que requerem o bloqueio regional ou

1 - Mestre em Clínica Odontológica pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade de Marília - SP (UNIMAR).

2 - Professores Orientadores do Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica da Universidade de Marília - SP (UNIMAR).

3 - Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia, UNESP - Araçatuba - SP.

terminais infiltrativas, e principalmente em procedimentos cirúrgicos, pois seu vasoconstritor, que é a adrenalina, é o mais potente utilizado em Odontologia<sup>13</sup>.

A CITOCAÍNA® 3% contém na sua composição Cloridrato de Prilocaina e como agente vasoconstritor a Felipressina. Segundo Arruda et al.<sup>1</sup> é o anestésico mais utilizado por 95% dos profissionais da cidade de Araçatuba-SP inclusos no seu estudo; é considerado seguro, eficaz, confiável e com pouco efeito colateral para o paciente, pois seu vasoconstritor é do tipo não catecolamínico, sendo indicado inclusive para pacientes cardiopatas e diabéticos, além de ter um custo reduzido em relação a outros tipos de anestésicos.

A opção e o freqüente uso dos anestésicos locais MEPIADRE® 100 e da CITOCAÍNA® 3% e a necessidade de somar novos relatos a literatura, com base em eventos teciduais ocorridos durante o processo de reparo alveolar, em face das propriedades dessas soluções anestésicas, motivaram a realização de um estudo com o objetivo de compará-los. É propósito, em um primeiro momento, analisar histologicamente, as suas ações sobre a mucosa gengival e suas possíveis influências no coágulo sangüíneo superficial, ligamento periodontal e tecido ósseo. Acreditamos que assim procedendo, estaremos analisando-os, e conhecendo os eventos teciduais advindos que concorrem e são responsáveis pela reparação alveolar, após exodontia. O objetivo do presente estudo foi analisar, morfológica e comparativamente, o processo de reparo alveolar em ratos após exodontia e pressão imediata com compressa de gaze embebida em solução anestésica de MEPIADRE® 100 ou CITOCAÍNA® 3%.

## MATERIAL E MÉTODO

Para a realização deste estudo foram utilizados 48 ratos (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), machos, adultos, pesando entre 280 e 320 gramas. Os animais procederam do Biotério da UNIMAR – Marília / SP e foram selecionados de forma aleatória. Os 48 ratos foram divididos em 3 grupos de 16 animais, respectivamente, Grupo I (Controle), Grupo II (MEPIADRE® 100) e Grupo III (CITOCAÍNA® 3%).

Foram avaliados neste estudo:

1) O anestésico MEPIADRE® 100, fabricado pela DFL Indústria e Comércio Ltda, Rio de Janeiro – RJ, Brasil. Composto de Cloridrato de Mepivacaína 2%, Epinefrina base 1: 100.000, Cloreto de Sódio, Metabissulfito de Potássio e Edato Dissódico.

2) O anestésico CITOCAÍNA® 3%, fabricada pela Cristália – Itapira – SP, que contém na sua

composição 30 mg/ml de Cloridrato de Prilocaina, 0,03 UI/ml de Felipressina, 1 ml de veículo estéril q.s.p. (veículo: Cloreto de Sódio, Metilparabeno e água para injetáveis) e Hidróxido de Sódio ou Ácido Clorídrico q.s.p.

As cirurgias foram realizadas sob anestesia geral, obtida por meio de infiltração intramuscular do relaxante Cloridrato de Xilazina (DOPASER® - Laboratórios Calier), decorridos 2 minutos, realizou-se infiltração intramuscular do anestésico Cloridrato de Ketamina (Vetanarcol® - Laboratórios König do Brasil), na dosagem indicada pelos fabricantes (50 mg/Kg de peso corporal).

Após a anestesia dos animais, foi feita a anti-sepsia do campo operatório de cada espécime, empregando-se a polivinilpirrolidona-iodo (PVP-I – Rioquímica, São José do Rio Preto/SP – Brasil) embebida em gaze.

Nos ratos do grupo controle e experimentais inicialmente foi realizada a exodontia do incisivo superior direito, extraído por via alveolar, com fórceps e sindesmótomo especialmente adaptado para este fim.

Nos animais do Grupo I (Controle), após a extração, foi realizada a compressão da ferida com gaze estéril embebida em Soro Fisiológico (JP Indústria Farmacêutica S.A. – Ribeirão Preto/SP – Brasil), por 2 minutos, para obtenção da hemostasia durante a fase de hemorragia profusa, seguida a sutura com fio de seda 4-0 (Ethicon – Johnson & Johnson, São José dos Campos/SP – Brasil).

Nos animais do Grupo II (MEPIADRE® 100) foram realizados os mesmos procedimentos do Grupo I (Controle), sendo que a hemostasia da ferida cirúrgica foi feita por meio de gaze estéril embebida em solução de MEPIADRE® 100, seguida de sutura com o mesmo fio utilizado no Grupo I (Controle).

Nos animais do Grupo III (CITOCAÍNA® 3%), foram realizados os mesmos procedimentos do Grupo II (MEPIADRE® 100), só que as gazes foram embebidas no anestésico CITOCAÍNA® 3%.

Os animais sofreram eutanásia, em número de 4 para cada um dos grupos, nos 3°, 7°, 15° e 24° dias pós-operatórios. A eutanásia foi feita com infiltração intramuscular, com sobredosagem de VETANARCOL®.

Para a obtenção da peça, a maxila direita foi separada da esquerda, ao nível do plano sagital mediano, acompanhando a sutura inter-maxilar, com lâmina de bisturi n° 11. Em seguida, um corte com tesoura reta de ponta romba, tangenciando a face distal do último molar, possibilitou a obtenção dos tecidos de interesse contendo a mucosa gengival e o alvéolo do incisivo superior direito. As peças obtidas foram fixadas em formalina neutra a 10% (Apothecário – Farmácia de Manipulação,

Araçatuba/SP – Brasil). Seguiu-se então o processamento laboratorial de rotina para inclusão em parafina, para permitir a microtomia da peça no sentido longitudinal e vestibulo-lingual. Após a obtenção dos blocos, foram colhidos cortes semi-seriados de 6 micrometros de espessura que foram corados pela técnica de hematoxilina e eosina para a análise histológica em microscópio óptico comum.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nosso experimento pudemos observar que os resultados do Grupo I (Controle) foram semelhantes aos já descritos em outras pesquisas com a mesma metodologia e que o término do processo de reparo do alvéolo se faz no 24° dia pós-operatório<sup>2, 16, 18, 22, 27, 28, 29</sup>.

Assim, no 3° dia pós-operatório, notamos a proliferação do epitélio da mucosa gengival a partir do tecido pré-existente sobre um tecido conjuntivo subjacente com discreto número de fibroblastos, mostrando uma fase proliferativa reparacional (Figura 1). Estes eventos teciduais são característicos do início da fase proliferativa e corroboram os resultados de Leonard et al.<sup>11</sup>. Esses autores observaram que estas mudanças do estágio de exsudação para a fase proliferativa são eventos teciduais que ocorrem como parâmetros de transição.

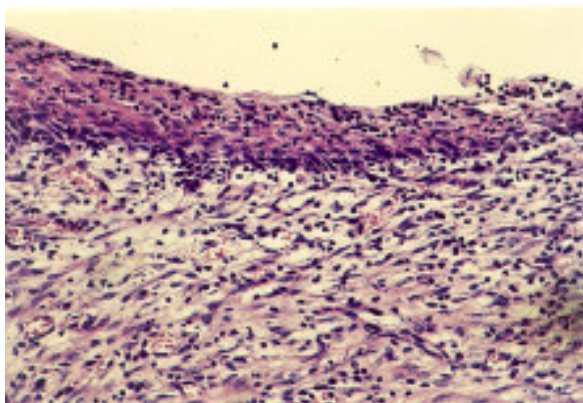


FIGURA 1 - Grupo I (Controle). 3 dias. Mostrando o epitélio da mucosa gengival com discreta proliferação. H.E., original 160X.

Observamos, também, que no 7° dia pós-operatório o epitélio da mucosa gengival recobre o alvéolo dental. Nos terços médio e apical do alvéolo há a presença de pequenas espículas ósseas neoformadas com osteoblastos em suas bordas (Figura 2). À exemplo de Carvalho e Okamoto<sup>4</sup>, inferimos ser esta reparação alveolar, neste 7° dia, com seus eventos teciduais, a afirmação de que estamos frente a um misto das fases proliferativa, de maturação conjuntiva e de diferenciação óssea.

Como característica de evolução reparacional, notamos no 15° dia pós-operatório um epitélio da mucosa gengival diferenciado, obliterando

o alvéolo. Um trabeculado ósseo bem desenvolvido, também presente, apesar de ainda existir espaços inter-trabeculares amplos e preenchidos por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea, o que corrobora com os resultados dos trabalhos de Monnazzi<sup>16</sup>; Nazari et al.<sup>18</sup>; Pelissaro<sup>22</sup> e Vancetto et al.<sup>28</sup>.

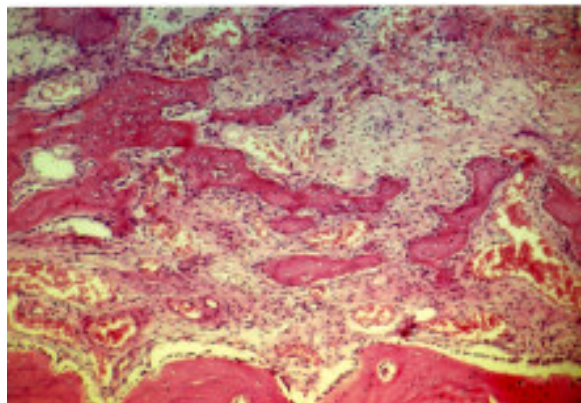


FIGURA 2 - Grupo I (Controle). 7 dias. Terço médio do alvéolo com delgadas trabéculas ósseas neoformadas com osteoblastos em suas bordas. H.E., original 63X.

No 24° dia pós-operatório, os resultados histológicos nos mostram que temos o completo reparo do processo alveolar, com trabéculas ósseas desenvolvidas e espessas e os canais medulares bem desenvolvidos (Figura 3). Isto capacita afirmar o término do processo de reparação alveolar no 24° dia pós-operatório, para este Grupo I (Controle), considerando os eventos teciduais ocorridos com base nas metodologias experimentais e de avaliação histológica. Assim inferido, corroboramos os resultados dos experimentos de Aur Júnior et al.<sup>2</sup>; Monnazzi<sup>16</sup>; Nazari et al.<sup>18</sup>; Pelissaro<sup>22</sup> e Vancetto et al.<sup>28</sup>.

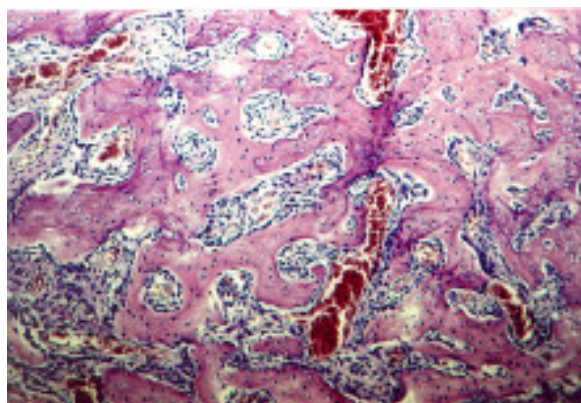


FIGURA 3 - Grupo I (Controle). 24 dias. Terço cervical do alvéolo mostrando trabéculas ósseas bem desenvolvidas. H.E., original 63X.

Quanto aos eventos teciduais avaliados durante o processo de reparação do alvéolo do Grupo I (Controle), são semelhantes aqueles relatados por outros autores que utilizaram a metodologia prática similar. Ressaltamos ainda, que

esses são produtos da influência dos fatores decorrentes dos traumas ocorridos durante os procedimentos cirúrgicos e do fio de sutura utilizado. Como sabemos, estes alteram os principais fatores responsáveis pelo processo reparacional, ou seja, os remanescentes do ligamento periodontal que têm ativa participação no processo de reparação alveolar e que resulta em uma alteração significativa da sua cronologia, estando de acordo com Okamoto e Russo<sup>21</sup> e Rodrigues e Carvalho<sup>24</sup>.

Esta alteração nos levar a creditar que o resultado é decorrência do trauma cirúrgico e do fio utilizado.

A utilização do anestésico local MEPIADRE® 100 (Grupo II), suscitou uma maior inflamação tecidual, quando comparado ao Grupo I (Controle).

Como decorrência deste processo inflamatório, no 3º dia pós-operatório, tivemos ausência de proliferação do epitélio da mucosa gengival e presença de extensas áreas ocupadas por polimorfonucleares neutrófilos (Figura 4). Estes eventos teciduais, acreditamos que sejam ocasionados pela intimidade deste tecido com a gaze embebida na solução anestésica em apreço, fato não observado no Grupo I (Controle). Como consequência natural, em face do poder da infiltração do anestésico, observamos no terço cervical do alvéolo ausência de remanescentes do ligamento periodontal ou presença de novos fibroblastos, conforme o espécime analisado. Contudo, nos terços médio e apical ocorreu um maior número de fibroblastos integrando os remanescentes do ligamento periodontal, resultado de um menor poder de infiltração e da ação irritativa do anestésico nesta área.

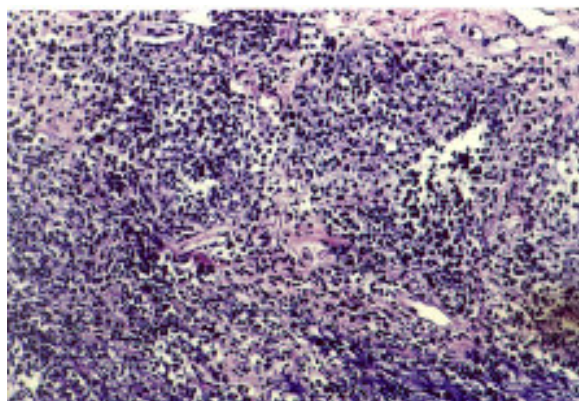


FIGURA 4 - Grupo II (MEPIADRE® 100). 3 dias. Junto à abertura do alvéolo com extensas áreas ocupadas por polimorfonucleares neutrófilos e alguns macrófagos e linfócitos. H.E., original 160X.

No 7º dia pós-operatório, ainda como decorrência da ação do anestésico local, observamos atraso da regeneração epitelial quando comparado ao do Grupo I (Controle). Era ainda evidente um epitélio da mucosa gengival pouco

diferenciado recobrando parcialmente o alvéolo, significando um estado de inflamação ainda muito presente no tecido conjuntivo subjacente. Continua, também, neste tempo operatório, a ocorrer a presença, junto à abertura do alvéolo, das extensas áreas ocupadas por polimorfonucleares neutrófilos e no terço cervical de reabsorção da parede óssea alveolar com presença de células multinucleadas (Figura 5).

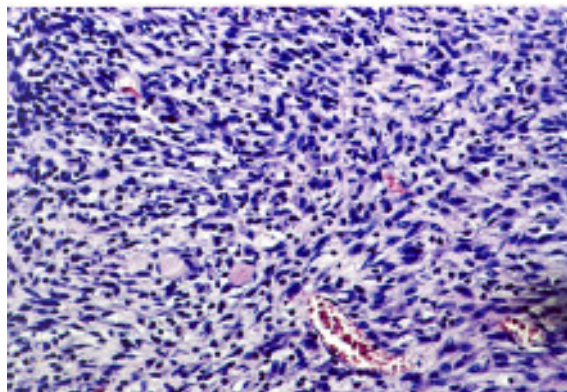


FIGURA 5 - Grupo II (MEPIADRE® 100). 7 dias. Terço cervical do alvéolo com tecido conjuntivo pouco organizado com discreto número de fibroblastos e numerosos macrófagos e linfócitos. H.E., original 160X.

Como decorrência da evolução do processo cicatricial sob a ação do MEPIADRE® 100, tivemos no 15º dia pós-operatório um epitélio da mucosa gengival pouco diferenciado e que recobre parcialmente o alvéolo dental. Presença ainda, de extenso infiltrado inflamatório com células da inflamação aguda (polimorfonucleares neutrófilos) e presença de novos fibroblastos no terço cervical. Estes eventos teciduais acreditamos que ainda são produtos da ação continuada ou do poder irritante inicial do anestésico.

Comparativamente ao Grupo I (Controle), no 24º dia pós-operatório, tanto em termos de epitélio da mucosa gengival como do reparo alveolar, os eventos teciduais estão bem atrasados, levando a considerar que o processo de reparação final da ferida irá ocorrer num tempo mais longo. Assim expressamos em face deste epitélio ser ainda pouco diferenciado, mesmo recobrando totalmente o alvéolo, e, também, pela presença de trabéculas ósseas geralmente isoladas ocupando parcialmente o terço cervical (Figura 6). Os terços médio e apical com o seu quantitativo de tecido ósseo neoformado, mostra o quanto este é menor quando comparado ao Grupo I (Controle).

A nosso ver, o atraso do reparo alveolar ocorrido com os ratos onde se utilizou do anestésico local MEPIADRE® 100, deve-se a somatória dos fatores locais representados pelo trauma cirúrgico, fio de sutura e da solução anestésica utilizada. Quanto ao anestésico, nos pareceu que em contato com os tecidos

superficiais da ferida cirúrgica impede que fibroblastos invadam o coágulo sangüíneo por estar pouco organizado, ou ainda porque ele degenerou os remanescentes do ligamento periodontal.

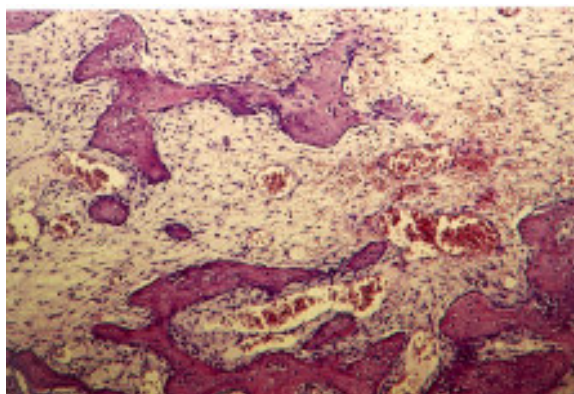


FIGURA 6 - Grupo II (MEPIADRE® 100). 24 dias. Terço cervical do alvéolo com trabéculas ósseas isoladas. H.E., original 63X.

Esta nossa observação corrobora a afirmação de Neidle e Yagela<sup>19</sup> de que os anestésicos locais inibem a agregação plaquetária e prejudicam a organização do coágulo sangüíneo. De que também eles bloqueiam funções celulares por distúrbios citoesqueléticos, o que pode explicar a deficiente proliferação e migração dos fibroblastos presentes no ligamento periodontal remanescente em direção ao coágulo sangüíneo, que segundo Lin et al.<sup>12</sup>, é essencial para o reparo alveolar. Ainda, segundo Matsuda et al.<sup>14</sup>, o mecanismo de quimiotaxia de fibroblastos e a mitogênese promovida por fatores de crescimento produzidos e secretados pelas plaquetas em relação às células do ligamento periodontal, podem ter sido atingidos, uma vez que a primeira fase do mecanismo de hemostasia natural foi prejudicada.

Achamos ainda, que o tempo de contato ou a quantidade do anestésico que embebeu a gaze para a compressão da ferida cirúrgica, também possa explicar os eventos teciduais ocorridos. Este fato foi demonstrado por Ponzoni et al.<sup>23</sup>, quando associaram em um dos grupos experimentais do trabalho infiltração anestésica vestibular e palatina à irrigação alveolar.

Acreditamos que o provável responsável pela exacerbação da resposta inflamatória seja o anestésico. Porém, acredita-se que da sua fórmula química, seu agente anestésico, o Cloridrato de Mepivacaína 2%, não seja o maior responsável pelas alterações apresentadas, e sim seu vasoconstritor, a Epinefrina (adrenalina).

Embora o vasoconstritor não seja a causa básica de alteração do processo de reparo alveolar, este pode ter sido predisponente<sup>5,23</sup>.

A ação vasoconstritora da epinefrina (adrenalina) do anestésico MEPIADRE® 100 tem

como entendimento na literatura, segundo Malamed<sup>13</sup>, que ele promove ação sobre a rede vascular e que ocorre principalmente nas arteríolas menores e esfíncteres pré-capilares. Isto leva provavelmente, em que pese ter ocorrido o preenchimento do alvéolo por coágulo sangüíneo após exodontia, a uma diminuição da hemorragia em relação ao Grupo I (Controle), ocasionada pelo vasoconstritor no plexo capilar cervical do ligamento periodontal. Com base nesta observação, Noma<sup>20</sup> ressalta a importância do plexo capilar dilatado presente no ligamento periodontal remanescente próximo às paredes alveolares, que além de facilitar a vascularização, é importante para a proliferação de células endoteliais. Contudo, a nossa observação clínica de que a hemorragia é menos abundante após a exodontia, acreditamos que se deva ao modelo experimental do nosso estudo que manteve por 2 minutos o anestésico em contato com a ferida cirúrgica, o que pode ter contribuído para a irritação tecidual e o atraso do reparo alveolar. Corroborando esta linha de raciocínio temos segundo os achados de Saad Neto et al.<sup>25,26</sup> que é sempre esperado um maior atraso de reparo alveolar no grupo experimental em que o vasoconstritor esteve associado à solução anestésica.

Segundo Bennett<sup>3</sup> quando existe a presença de um vasoconstritor à solução anestésica, exige-se que tenha um anti-oxidante. No caso do MEPIADRE® 100 estão presentes em sua composição o tetracemato dissódico, um tampão para manutenção do pH em torno de 3,3 a 5,5, e o metabissulfito de potássio (anti-oxidante da adrenalina). Como a função do anti-oxidante é de competir com a adrenalina em relação oxigênio disponível, o mesmo pode decompor-se rapidamente liberando ácido, tornando-se mais um fator irritante aos tecidos.

Embora estejamos creditando à solução anestésica, ao vasoconstritor e ao anti-oxidante, como fatores responsáveis pelo atraso do processo de reparo alveolar, devemos salientar também a presença do cloreto de sódio, utilizado como veículo na solução anestésica. Contudo, este parece não ser um fator irritante, pois Carvalho<sup>6</sup> afirma que mesmo quando utilizado na irrigação do alvéolo, de maneira discreta, não prejudica o reparo alveolar. Motero-Sánchez<sup>17</sup> apregoa que devemos evitar as soluções de cloreto de sódio hipertônicas porque interferem na cronologia do reparo alveolar.

Ao findar das observações com o Grupo II (MEPIADRE® 100) e corroborando Saad Neto et al.<sup>25,26</sup> e Ponzoni et al.<sup>23</sup>, em face dos achados nos trabalhos, somos de opinião que os eventos teciduais nos períodos iniciais no 3° e 7° dia pós-

operatórios, levaram a desorganização do coágulo, lise do ligamento periodontal alveolar cervical e das hemácias do coágulo sanguíneo. Nos tempos tardios, 15° e 24° dias pós-operatórios, há uma menor proliferação fibroblástica e neoformação óssea. Assim, queremos creditar ao anestésico local MEPIADRE® 100 (Mepivacaína 2% com Epinefrina) os achados aqui descritos e avaliados. Queremos ainda considerar, com base no exposto, que a somatória dos componentes do anestésico MEPIADRE® 100 é a provável causa do poder de irritabilidade tecidual, e que o vasoconstritor, pode ter uma ação mais preponderante.

O anestésico local CITOCAÍNA® 3%, quando comparado aos Grupos I (Controle) e II (MEPIADRE® 100) apresentou resultados histológicos intermediários na cronologia do processo de reparo alveolar.

A análise dos eventos teciduais no 3° dia pós-operatório, mostrou que a regeneração da mucosa gengival é representada por proliferação epitelial ou ausência desta, e que o tecido conjuntivo subjacente apresenta nas proximidades, a presença de polimorfonucleares neutrófilos. Que no terço alveolar cervical, há ausência total de remanescentes do ligamento periodontal com um exsudato inflamatório muito presente (Figura 7); nos terços médio e apical, há remanescentes do ligamento periodontal e um pequeno número de novos fibroblastos, alguns até mesmo incorporados ao coágulo sanguíneo.

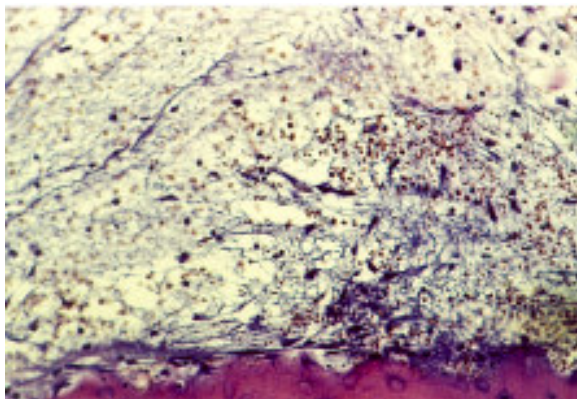


FIGURA 7 - Grupo III (CITOCAÍNA® 3%). 3 dias. Terço cervical do alvéolo mostrando ausência de remanescente do ligamento periodontal e presença de exsudato inflamatório com raros linfócitos. H.E., original 160X.

Os conceitos emitidos acima, e como decorrência, traduz-se no atraso reparacional alveolar nos 7°, 15° e 24° dias pós-operatórios. Assim justificamos, porque, temos ainda um epitélio da mucosa gengival pouco desenvolvido e recobrendo parcialmente o alvéolo dental no 7° dia pós-operatório. Também, a presença, no terço cervical, de tecido conjuntivo neoformado com discreto número de fibroblastos (Figura 8), e nos terços médio e apical, a de espículas ósseas

neoformadas exibindo osteoblastos em suas bordas, e extensas áreas ocupadas por coágulo sanguíneo com fibroblastos no seu interior. No 15° dia pós-operatório um epitélio da mucosa gengival pouco desenvolvido recobre totalmente o alvéolo dental. Nos terços alveolares as espículas ósseas neoformadas são pouco desenvolvidas no terço cervical, e as trabéculas ósseas delgadas nos terços médio e apical, mas com áreas ocupadas por grande quantidade de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. No final do processo, avaliado no 24° dia pós-operatório, quando comparamos com o Grupo I (Controle), os eventos teciduais, podemos inferir que o epitélio da mucosa gengival, que recobre o alvéolo dental, é pouco diferenciado. Quanto ao alvéolo do terço cervical este apresenta trabéculas ósseas geralmente delgadas e isoladas (Figura 9), e nos terços médio e apical, encontramos as mesmas mais espessas. Contudo, nestes terços alveolares, os espaços ocupados por tecido conjuntivo têm menor diferenciação óssea.

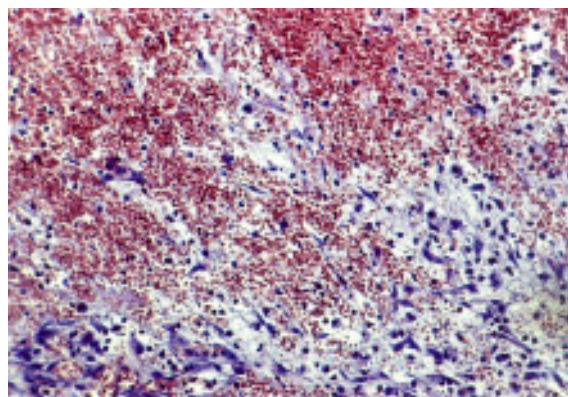


FIGURA 8 - Grupo III (CITOCAÍNA® 3%). 7 dias. Terço cervical do alvéolo com pequena quantidade de tecido conjuntivo com discreto número de fibroblastos. H.E., original 160X.

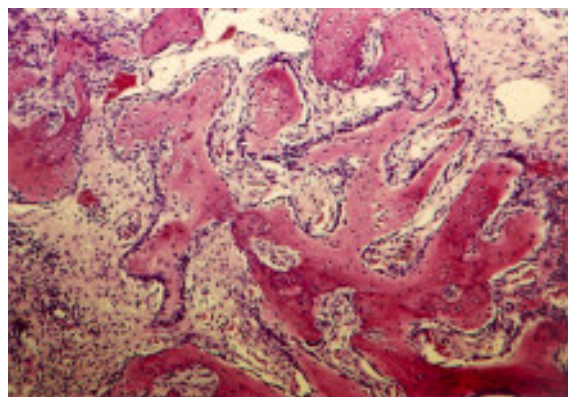


FIGURA 9 - Grupo III (CITOCAÍNA® 3%). 24 dias. Terço cervical do alvéolo evidenciando trabéculas ósseas delgadas. H.E., original 63X.

Assim considerado, somos de opinião que o processo reparacional alveolar final do Grupo III (CITOCAÍNA® 3%) se fará num tempo pós-operatório maior que o Grupo I (Controle) e,

provavelmente, menor com relação ao Grupo II (MEPIADRE® 100). Assim, este quadro reparacional adverso ao Grupo I (Controle) e favorável ao Grupo II (MEPIADRE® 100), a nosso ver pode ser atribuído à somatória de fatores representados pelo trauma cirúrgico do procedimento operatório, fio de sutura e também do anestésico utilizado.

Com relação ao anestésico, provável responsável pela exacerbação da resposta inflamatória, quando comparado ao Grupo I (Controle), achamos que da sua formulação química, o Cloridrato de Prilocaina não seja o maior responsável pela intensidade das alterações teciduais analisadas.

Considerando que os nossos resultados foram semelhantes ao de Monnazzi<sup>15</sup>, que utilizou da mesma metodologia experimental, e corroborando-o, queremos também atribuir ao vasoconstritor felipressina a responsabilidade de suscitar a intensificação do processo inflamatório. Conforme Klingengstroem e Westermarck<sup>10</sup>, sabemos que os vasoconstritores promovem a diminuição da oxigenação tecidual, o que leva ao aumento da acidez local, com interferências no processo reparacional alveolar. Somar e corroborar ainda, algumas hipóteses como a de Holroyd e Watts<sup>7</sup>, que em seu projeto sobre produção de edema em ratos com anestesia local, consideram que uma ação prolongada do vasoconstritor do anestésico, também contribui para aumentar a irritabilidade dos tecidos pelo maior tempo de permanência da solução anestésica. Assim, da mesma forma, estamos de acordo com os dados relatados no estudo de Monnazzi<sup>16</sup>, que demonstrou que o anestésico CITOCAÍNA® 3% tem ação nos remanescentes do ligamento periodontal, não permitindo a formação de fibroblastos, bem como, sobre o coágulo sangüíneo, o que resulta em uma alteração da cronologia reparacional.

A estes inferidos, podemos também somar conceitos de outros autores, já descritos, na discussão com o Grupo II (MEPIADRE® 100), como o de Neidle e Yagela<sup>19</sup> sobre a agregação plaquetária e a organização do coágulo, o de Matsuda et al.<sup>14</sup> sobre a alteração no mecanismo de quimiotaxia de fibroblastos e na mitogênese promovida por fatores de crescimento secretados pelas plaquetas em relação às células do ligamento periodontal.

Outro fator também relevante neste estudo, em face da metodologia utilizada no procedimento operatório, é que o tamponamento da ferida cirúrgica com gaze embebida em solução anestésica de CITOCAÍNA® 3%, válido também para o MEPIADRE® 100, provoca reflexos à distância nos tecidos avaliados, ou seja, dos

tecidos da mucosa gengival em direção aos espaços medulares ósseos e ligamento periodontal cervical, com menos intensidade para os terços médio e apical do alvéolo. Assim inferindo, estamos corroborando Aur Júnior et al.<sup>2</sup>, Vancetto et al.<sup>28</sup> e Monnazzi<sup>16</sup> que trabalharam também com anestésicos locais e usaram da mesma metodologia prática e de avaliação histológica.

Quanto aos melhores resultados com a CITOCAÍNA® 3%, e considerando a formulação desta com um vasoconstritor derivado não catecolamínico, somos de opinião que a felipressina contribuiu com os resultados obtidos. Assim expressamos, porque na literatura específica ela é tida como menos tóxica que os derivados catecolamínicos, tanto local quanto sistemicamente, tendo efeito menos marcante sobre o sistema circulatório e o metabolismo<sup>15</sup>. Na microcirculação, a prilocaína com felipressina tem efeito vasoconstritor em arteríolas e vênulas<sup>8</sup>. Sabe-se também, que a prilocaína por si só apresenta um pequeno efeito vasoconstritor<sup>9</sup>, mas que não foi suficiente para promover no processo reparacional maiores danos quando comparado a mepivacaína.

Segundo a literatura e os fabricantes, tanto o MEPIADRE® 100 quanto a CITOCAÍNA® 3% são anestésicos locais seguros e que trazem excelentes resultados sob o ponto de vista clínico.

O atraso no reparo alveolar observado neste estudo, não contra-indica a utilização de nenhum desses dois anestésicos, desde que sejam utilizados de forma correta para cada tipo de paciente, respeitando principalmente o tipo de procedimento e o histórico de saúde do mesmo, que como sabemos, são parâmetros de indicação para cada caso.

Podemos sugerir ainda, que os dois anestésicos, utilizados em nosso estudo, podem continuar sendo usados em procedimentos de exodontia e que o atraso no processo de reparo do alvéolo, não irá prejudicar o paciente de forma a trazer prejuízos para o mesmo. Na verdade, o que teremos é um tempo de reparo mais longo, mas previsível, em fase de que todas as soluções anestésicas suscitam uma maior ou menor reação tecidual. Como visto, estão afeitas aos seus componentes de fórmula, mormente, pela presença do tipo de vasoconstritor.

Finalizando, temos que os dois anestésicos mais o método de aplicação dos mesmos, muitas das vezes usados pelo Cirurgião-Dentista como modelo de controle de hemorragias pós-exodôntica, devem ser bem refletidos. O MEPIADRE® 100 e a CITOCAÍNA® 3% tem ação sobre os tecidos superficiais da ferida cirúrgica, ou seja, coágulo sangüíneo, mucosa gengival e

tecido ósseo marginal com o seu ligamento periodontal o que faz este estudo ser oportuno e importante. Assim expressamos, pois a avaliação histológica com os seus eventos teciduais mostrou que os anestésicos são irritantes aos tecidos afins, quando utilizados topicamente na ferida cirúrgica. Com isso, queremos nortear o Cirurgião-Dentista para outras práticas mais apropriadas, como a do uso do tamponamento com gaze, como primeira opção.

## CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia empregada e os resultados obtidos da avaliação histológica, podemos concluir que:

As soluções anestésicas de MEPIADRE® 100 e CITOCAÍNA® 3% aplicadas com compressa de gaze sobre a ferida cirúrgica pós-extração dentária, produziram atraso na regeneração do epitélio da mucosa gengival e no processo de reparo alveolar em ratos.

Os ratos do Grupo III (CITOCAÍNA® 3%) mostraram um processo de reparo alveolar mais adiantado com relação aos do Grupo II (MEPIADRE® 100), porém mais atrasado com relação aos do Grupo I (Controle) em todos os períodos experimentais.

## ABSTRACT

*In this study the author evaluated the effects of local anesthetic solution, MEPIADRE® 100 and CITOCAÍNA® 3% on the alveolar repair process after dental extraction in rats. To perform this study, 48 rats were used; 16 animals were used in control group (Group I) receiving any additional treatment to the extraction of the superior incisor gauze soaked in the physiological solution; 16 animals after the tooth extraction received the topical application of MEPIADRE® 100 (Group II), 16 animals after the tooth extraction received the gauze soaked in the anesthetic solution in the CITOCAÍNA® 3% (Group III). The animals were euthanased the periods of 3, 7, 15 and 24 days after the surgery, with subsequent removal of the operated maxillaries and it's fixation with 10% formalina. The laboratory procedures were performed, followed for the inclusion in paraffin and microtomia of the pieces the obtained slices were stained with Hematoxilin-eosin for microscopic study. The hysthological analysis based on the used methodology, allowed us to come to the following conclusion: 1) The solution anesthetic MEPIADRE® 100 and CITOCAÍNA® 3% applied with gauze compress on the surgical dental wound, produced tissue events that allowed the basic biological principles, responsible for the regeneration of the gingival epithelium and the alveolar process repair in rats, and 2) The Group*

*III rats (CITOCAÍNA® 3%) presented better results when compared to the Group II (MEPIADRE® 100) dath promoted a delay in comparison with the Group I (Controls).*

**UNITERMS:** *Oral and maxillofacial surgery; Wound Healing; local anesthetics; MEPIADRE® 100; CITOCAÍNA® 3%.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Arruda DFM, Carvalho D, Saad Neto M, Kanino CM, Renon MA. Soluções anestésicas mais utilizadas por cem cirurgiões-dentistas da cidade de Araçatuba - SP. Rev APCD Regional Araçatuba 1998, 19/20: 59-70.
- 2- Aur Júnior RJ, Milanezi LA, Okamoto T, Okamoto R. Processo de reparo alveolar após exodontia e pressão imediata com compressa de gaze embebida em solução anestésica de Novocol 100®: estudo histológico em ratos. Rev Odontol Araçatuba 2005; 26(2): 9-13.
- 3- Bennett CR. Anestesia local e controle da dor na prática dentária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1989.
- 4- Carvalho ACP, Okamoto T. Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica. São Paulo: Médica Panamericana; 1987. p. 55-80.
- 5- Carvalho ACP, Okamoto T, Saad Neto M. Reação do tecido conjuntivo subcutâneo a alguns anestésicos locais: estudo histológico em ratos. Rev Fac Odontol Araçatuba 1976; 5: 54-61.
- 6- Carvalho PSP. Influência da curetagem e da irrigação intra-alveolares na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. Araçatuba, 1980. [Dissertação - Mestrado – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista].
- 7- Holroyd SV, Watts DT. Production of edema in rats by local anesthetics. J Dent Res. 1963; 42(2): 686-92.
- 8- Ireland RAJ. Reactions of the microcirculation to xylocaine 2% and citanest octapressin. J Dent Res. 1976; 55(3): 527.
- 9- Kay LW. Drugs in dentistry. Bristol: John Wright and Sons; 1972.
- 10- Klingenstroem P, Westermark L. Local tissue oxygen tension after adrenaline, noradrenaline, noradrenalilne and octapressin in local anesthesia. Acta Anaesth Scand. 1964; 8: 261-6.
- 11- Leonardi LS, Rosenberg D, Frassetto Júnior C, Brandalibe NA. Emprego de um novo fio de sutura absorvível (o ácido poliglicólico) em

- cirurgia, especialmente gastrointestinal. Rev Paul Med. 1971; 77(1-2): 19-22.
- 12- Lin WL, McCulloch CAG, Cho MI. Differentiation of periodontal ligament fibroblasts into osteoblasts during socket healing after tooth extraction in the rat. Anat Rec .1994; 240(4): 492-506.
  - 13- Malamed SF. Manual de anestesia local. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
  - 14- Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, et al. Mitogenic, chemotatic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. J Periodontol. 1992; 63(6): 515-25.
  - 15- Mendoza VG. Anestésicos locais en odontologia. Acta Odontol Venez. 1973; 11(2/3): 429-58.
  - 16- Monnazzi MS. Estudo histológico do processo de reparo alveolar em ratos após aplicação tópica de solução anestésica Citocaína® 3%. Marília, 2007. [Dissertação Mestrado – Faculdade de Odontologia, Universidade de Marília].
  - 17- Motero-Sánchez, I. Efeitos da desnervação regional e da irrigação com soluções de cloreto de sódio no processo de reparo alveolar: estudo histológico em ratos. Araçatuba, 1998. [Tese Doutorado – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista].
  - 18- Nazari J, Milanezi LA, Okamoto T, Okamoto R. Implantes das esponjas hemostáticas Gelfoam® e Hemospon® após extração dental em ratos: estudo histológico comparativo. Rev Ciênc Odontol. 2005; 8(8): 39-49.
  - 19- Neidle EA, Yagela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
  - 20- Noma H. Experimental studies on vascularization of blood vessels and its subsequent changes in the newly grown vessels in post-exodontic wounds. I. Normal simple extraction wounds. Bull Tokyo Dent Coll. 1967; 8(1): 22-40.
  - 21- Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. Rev Fac Odontol Araçatuba 1973; 2(2): 153-69.
  - 22- Pelissaro GS. Avaliação histológica comparativa dos efeitos de dois métodos de utilização da solução anestésica Articaine® 100 sobre o processo de reparo alveolar em ratos. Marília, 2006. [Dissertação Mestrado – Faculdade de Ciências Odontológicas, Universidade de Marília].
  - 23- Ponzoni D, Sanches MG, Okamoto T. Influência de solução anestésica local contendo Mepivacaína no processo de reparo em feridas de extração dental: análise histológica em ratos. Rev ABO Nac. 2003; 11(5): 287-92.
  - 24- Rodrigues SO, Carvalho ACP. “Boxe wad” implantation into dental sockets. Clinicas and histological evaluation in patients. J Nihon Univ Sch Dent. 1983; 25: 284-92.
  - 25- Saad Neto M, Callestini EA, Okamoto T, Kuroki M. Influência de anestésicos no processo de reparo alveolar após anestesia terminal infiltrativa e irrigação alveolar: estudo histológico em ratos. Rev Odontol UNESP. 1985; 14(1/2): 35-45.
  - 26- Saad Neto M, Okamoto T, Callestini EA, Carvalho ACP. Influência da irrigação do alvéolo dentário com anestésicos locais, na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. Rev Assoc Paul Cir Dent. 1982; 36(6): 606-16.
  - 27- Sant’Anna AJ. Estudo histológico comparativo dos hemostáticos Hemospon® e Hemostop® sobre o processo de reparo alveolar em ratos após exodontia. Marília; 2006. [Dissertação Mestrado – Faculdade de Odontologia, Universidade de Marília].
  - 28- Vancetto JR, Sant’Anna AJ, Dall’Antonia RC, Milanezi LA, Okamoto T. Estudo histológico comparativo em ratos dos efeitos da aplicação tópica dos anestésicos Novocol 100® e Articaine 100® sobre o processo de reparo alveolar. Rev Fac Odontol Araçatuba 2006; 27(1): 59-66.
  - 29- Veronese RM, Milanezi LA, Okamoto R, Okamoto T. Processo de reparo em feridas de extração dental. Interferência da solução anestésica contendo articaine 4% + adrenalina 1:100.000. Análise histológica em ratos. Rev Fac Odontol Araçatuba 2005; 26(1): 65-72.

#### Endereço para correspondência

**LUIZ ALBERTO MILANEZI**

Rua Duque de Caxias, 579 – Apto 12

CEP. 16010410 Araçatuba - SP

e-mail : lamilanezi@ig.com.br

Recebido para publicação em 15/08/2008

Enviado para análise em 01/09/2008

Aprovado para publicação em 16/10/2008