

Trabajos Originales:

ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL PROCESO DE REPARACIÓN ALVEOLAR DESPUÉS DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE LA SOLUCIÓN ANESTÉSICA PRILOCAÍNA 3% CON FELIPRESINA 0,03 UI/ML

Recibido par arbitraje: 04/08/2008

Aceptado para publicación: 08/06/2009

Marcelo Silva MONNAZZI¹ Eduardo DIAS-RIBEIRO² Luiz Alberto MILANEZI³ Tetuo OKAMOTO⁴ Mario Francisco Real GABRIELLI⁴ Murillo CHIARELLI⁵

1. Profesor Asociado, Sección de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil.
2. Alumno de Postgrado, Sección de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, FOB-USP, Bauru, São Paulo, Brasil.
3. DDS, PhD, Sección de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, UNIMAR, Marília, São Paulo, Brasil.
4. DDS, PhD, Sección de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil.
5. Alumno de Postgrado, Sección de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brasil.

Correspondencia:

Marcelo Silva Monnazzi

C/ Voluntários da Pátria, 2777 - ap 1001 - CEP: 14801-320 - Araraquara - SP - Brazil

Fone: 55 16 33845822 - 55 16 97823532

E-mail: eduardodonto@yahoo.com.br / monnazzi@ig.com.br

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de una solución anestésica, compuesta por Prilocaina 3% y felipresina 0,03 UI/ml, y el efecto que tiene sobre el proceso de reparación alveolar en ratones después de una exodoncia. Este estudio fue aprobado por el Comité de Etica en Investigación del Programa de Maestría de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial de la Universidad de Marilia (UNIMAR) Marilia, São Paulo, Brasil. Este estudio fue de tipo experimental, aleatorio controlado, con análisis bifactorial (grupo control en relación al grupo experimental, en función de los tiempos operatorios (2X4)). Se utilizaron 32 ratones (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), machos, adultos, pesando entre 280 y 320 gramos. Los animales fueron distribuidos de la siguiente forma: 16 especímenes fueron seleccionados para grupo control (Grupo I), no recibieron ningún tratamiento adicional después de la extracción del incisivo superior derecho; los otros 16 especímenes restantes, después de la exodoncia, un área de la herida quirúrgica fue tamponada con gasa embebida en la solución anestésica de Citocaína 3%® (Clorhidrato de Prilocaina 3% con Felipresina 0,03 UI/ml), y conformaron el grupo experimental (Grupo II). Los animales sufrieron eutanasia transcurridos los períodos de 3, 7, 15, 24 días post operatorios. A través del análisis histológico y con base en la metodología desarrollada, nos permitió concluir que la solución anestésica de Citocaína 3%® aplicada con compresas de gasa sobre la herida quirúrgica post-extracción dentaria, produjo eventos tisulares que comprometieron los principios básicos responsables por la regeneración del epitelio de la mucosa gingival y por el proceso de reparación alveolar. Se observó que en todos los períodos post operatorios estudiados y cuando se compararon los dos Grupos, se confirmó que el Grupo I presentó mejores resultados en relación al proceso de reparación alveolar.

Palabras claves: Reparación alveolar; anestésicos locales; aplicación tópica; cirugía oral.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the local anesthetic solution, composed by Prilocaine 3% and felipressin 0,03 UI/ml, influence on the alveolar repair process in rats after dental extraction. This research was previously approved by the Ethic Committee in Research of the Masters Degree Program in Oral and Maxillofacial Surgery of the Marília University (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brazil. It was an experimental, randomly controlled study, with bifactorial analysis (group control versus experimental group, in function of the postoperative times (2 X 4)). For the accomplishment of this study 32 rats were used (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), males, adults, weighing between 280 and 320 grams. The animals were selected and divided into Group I (control) and Group II (Citocain 3%® - Prilocaine 3% with felipressin 0,03UI/ml) with 16 rats each; being four animals of the Group I and four of the Group II, destined to the euthanasia in the postoperative periods of 3rd, 7th, 15th and 24th days. The histological analysis with base in the developed methodology, allowed us to conclude that the anesthetic solution of Citocain 3%® applied with gauze compress on the surgical dental wound, produced tissue events that committed the basic biological principles, that are responsible for the regeneration of the gingival epithelium and the alveolar process repair in rats. The Group I presented better results in the alveolar repair when compared to the Group II.

Keywords: Socket healing; local anesthetics; prilocaine; topical application; oral surgery.

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da solução anestésica, composta por Prilocaina 3% com felipressina 0,03 UI/ml, sobre o processo de reparação alveolar em ratos, após a extração dental. O presente estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Programa de Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buço-maxilo-faciais da Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, São Paulo, Brasil. Tratou-se de um estudo do tipo experimental, aleatório controlado, com análise bifatorial (grupo controle em relação ao grupo experimental, em função dos tempos operatórios (2x4)). Utilizou-se 32 ratos (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), machos, adultos, pesando entre 280 e 320 gramas. Os animais foram distribuídos da seguinte forma: 16 espécimes foram selecionados para o grupo controle (Grupo I), não receberam nenhum tratamento adicional após a extração do incisivo superior direito; os outros 16 espécimes restantes, depois da exodontia, a área da ferida cirúrgica foi tamponada com gaze embebida em solução anestésica de Citocaína 3%® (Prilocaina 3% com Felipressina 0,03 UI/ml), e formaram o grupo experimental (Grupo II). Os animais sofreram eutanásia após decorrido os períodos de 3, 7, 15, 24 dias pós-operatórios. Através da análise histológica e com base na metodologia aplicada, permitiu-nos concluir que a solução de Citocaína 3%® aplicada com compressas de gaze sobre a ferida cirúrgica após extração dentária, produz eventos teciduais que comprometeram os princípios básicos responsáveis pela regeneração do epitélio da mucosa gengival e o processo de reparação alveolar em ratos. Observou-se que em todos os períodos pós-operatórios estudados e quando se compararam os dois Grupos, confirmou-se que o Grupo I apresentou melhores resultados em relação ao processo de reparo alveolar.

Palavras-chave: Reparo alveolar; anestésicos locais; prilocaina; aplicação tópica; cirurgia oral.

Introducción

En las últimas décadas, la odontología viene pasando por una evolución técnico-científica, sin embargo en Brasil se presenta un cuadro epidemiológico caracterizado entre otros aspectos por la alta frecuencia de exodoncias, que se inician aproximadamente a los 30 años de edad del paciente (1). Esta realidad se refleja directamente en el área de Cirugía Bucomaxilofacial, donde la exodoncia es considerada como la intervención quirúrgica más realizada en la cavidad bucal. Las extracciones dentales son realizadas por

diferentes razones, tales como exposición del órgano dental así como enfermedad periodontal, lesiones originadas por caries, indicaciones ortodónticas, traumatismos y fracturas corono-radiculares, presencia de impactación y/o retención dental, entre otras.(2)

El proceso de reparación alveolar fue descrito en la literatura por Carvalho y Okamoto (3), relatos basados y confirmados por diversos autores, tales como Boyne (4), Okamoto y Russo (5), Rodrigues y Carvalho (6), Simpson (7). La reparación alveolar es el proceso fisiológico que debe transcurrir normalmente y llevar el organismo idealmente a la regeneración tisular local, sin embargo existen condiciones sistémicas o locales que podrían interferir de manera negativa en este proceso, perjudicando el desarrollo del mismo.

Todas las especialidades de la odontología presentan al menos una droga de uso común, que es el anestésico local. Esta sustancia, que tuvo sus primeros estudios descritos por Gaedicke en 1855, y todavía hoy es el método de control del dolor más utilizado en la odontología. Según Ramacciato et al.(8) son usados cerca de 250 millones de cartuchos anestésicos por año, solamente en el Brasil. Arruda et al.(9) reportaron que la Prilocaina con felipresina es el anestésico utilizado por 95% de los profesionales incluidos en su estudio.

En algunas situaciones de la clínica odontológica diaria, además de la realización de las técnicas anestésicas convencionales, es necesaria la complementación anestésica en las regiones peri e intra-alveolares para la ejecución de determinados procedimientos, sin malestar del paciente.(10)

El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia de la solución anestésica local, compuesta por Prilocaina 3% con Felipresina 0.03UI/ml sobre el proceso de reparación alveolar en ratones después de la extracción dental.

Materiales y Métodos

Esta investigación fue previamente aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Programa de Postgrado en Clínica Odontológica de la Universidad de Marilia - UNIMAR (Anexo I).

Estudio de tipo experimental, aleatorio controlado, con análisis bifactorial (grupo control en relación al grupo experimental, en función de los tiempos post operatorios (2X4)).

Para la realización de este estudio fueron utilizados 32 ratones (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar), machos, adultos, pesando entre 280 y 320 gramos. Los animales eran procedentes del bioterio de la UNIMAR - Marilia, São Paulo, Brasil y fueron seleccionados de forma aleatoria (numerados y sorteados, por medio de sorteos simples). Los animales fueron divididos en grupos: 16 para el Grupo I (control) y 16 para el Grupo II (experimental); siendo 4 animales del grupo experimental y 4 del grupo control, destinados a eutanasia en los períodos post operatorios de 3, 7, 15 y 24 días.

Los animales recibieron alimentación a base de comida comercial granulada para roedores (Ralston Purina do Brasil). Ellos permanecieron alojados en cajas plásticas (4 animales por caja para el grupo experimental y 4 animales por caja para el grupo control) de 40x32x17 centímetros, en el bioterio de la Facultad de Odontología de la UNIMAR, con control de temperatura entre 21 y 25 °C e iluminación (12 horas con luz y 12 horas sin luz). La manipulación de los animales fue realizada de acuerdo a los principios éticos propuestos por el Colegio Brasileño de Experimentación Animal. Fue evaluado en este estudio el anestésico Citocaina 3%® (Cristália-Brasil), que contiene en su composición 30mg/ml de Clorhidrato de Prilocaina, 0,03 UI/ml de Felipresina, 1ml de vehículo estéril q.s.p (vehículo: clorato de sodio, metilparabeno y agua para inyectables) e hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico q.s.p pH.

Las cirugías fueron realizadas bajo anestesia general, obtenida por medio de infiltración muscular del relajante clorhidrato de xilazina (Dopaser®) y transcurrido dos minutos, se realizó la infiltración muscular del anestésico clorhidrato de ketamina (Vetanarcol®), en la dosificación indicada por los fabricantes.

En los ratones del Grupo I fue realizada la exodoncia del incisivo superior derecho, extraído por vía alveolar, con fórceps y sindesmotomo especialmente adaptado para este fin.5 (fig. 1, 2)

Fig. 1
Fórceps y sindesmotomo de Okamoto y Russo (5).



Fig. 2
Exodoncia del incisivo superior derecho.



Después de la extracción fue realizada la compresión con gasa estéril embebida en suero fisiológico (JP Indústria Farmacéutica S.A. - Brasil) por 2 minutos para la obtención de hemostasia alveolar durante la fase de hemorragia profusa; seguida de la sutura con hilo de seda 4-0 (Ethicon - Johnson & Johnson - Brasil). En los animales del grupo experimental (Grupo II) fueron realizados los mismos procedimientos del Grupo I (control), siendo en este caso, la hemostasia de la herida quirúrgica realizada con gasa estéril embebida en solución de Citocaína 3%®, seguida de la sutura con el mismo hilo del grupo control. (fig. 3)

Fig. 3
Hemostasia de la herida quirúrgica realizada con gasa estéril embebida en solución de Citocaína 3%® (Grupo II - experimental).



Las piezas obtenidas fueron fijadas en formalina neutra al 10% por un tiempo mínimo de 24 horas y descalcificadas en solución de EDTA al 20%.

Se siguió el proceso de rutina en el laboratorio para la inclusión en parafina, para permitir los cortes con el micrótomo de la pieza en el sentido longitudinal y vestibulo-lingual. Después de la obtención de los bloques fueron realizados cortes semi-seriados de 6 micrómetros de espesor, que a su vez fueron teñidos mediante la técnica de Hematoxilina-Eosina para el análisis histológico en microscopio óptico.

Resultados

Para facilitar la descripción de los resultados, el alvéolo dental fue, subjetivamente dividido en tres tercios: cervical, medio y apical; considerados a partir del margen gingival en dirección al fondo del alvéolo.

Los resultados del Grupo II (experimental) observados en los diferentes tiempos post operatorio,

definidos en este estudio serán descritos a continuación:

Tres días de post operatorio: El epitelio de la mucosa gingival en algunos casos presentó inicio de proliferación. En otros, se notó la ausencia de proliferación. En todos los especímenes existió la presencia de polimorfonucleares (neutrófilos). El tejido conjuntivo subyacente presenta un moderado número de macrófagos y linfocitos, y ausencia de fibroblastos. En el alvéolo dental al nivel del tercio cervical, se observó la ausencia total del remanente del ligamento periodontal. El espacio estaba ocupado por el exudado inflamatorio con presencia de raros linfocitos. A nivel del tercio medio y apical, el remanente del ligamento periodontal estaba presente, presentando un pequeño número de fibroblastos al lado de macrófagos y linfocitos. Se observó, también, una proliferación de nuevos fibroblastos invadiendo el coágulo sanguíneo.

Siete días de post operatorio: El epitelio de la mucosa gingival en todos los especímenes recubrió parcialmente el alvéolo dental. El tejido conjuntivo subyacente mostró moderado número de macrófagos y linfocitos al lado de raros fibroblastos. Algunos vasos sanguíneos fueron notados en la misma región. En el alvéolo dental, junto al tercio cervical, pudo ser evidenciado el tejido conjuntivo neoformado poco organizado con discreto número de fibroblastos al lado de algunos macrófagos y linfocitos. A nivel de los tercios medio y apical, se observaron pequeñas espículas óseas neoformadas con osteoblastos en sus bordes. Fueron observadas también, innumerables áreas ocupadas por coágulos sanguíneos.

Quince días de post operatorio: El epitelio de la mucosa gingival poco diferenciado recubrió prácticamente el alvéolo dental. El tejido conjuntivo subyacente presentó discreto número de fibroblastos alrededor de algunos macrófagos y linfocitos. En el alvéolo dental, junto al tercio cervical, se observó pequeñas espículas óseas neoformadas. En todos los especímenes, se observó una predominante presencia de tejido conjuntivo sin diferenciación ósea con moderado número de fibroblastos y vasos sanguíneos. A nivel de los tercios medio y apical, se evidenciaron delgadas trabéculas óseas neoformadas y una gran cantidad de tejido conjuntivo con moderado número de fibroblastos.

Veinticuatro días de post operatorio: El epitelio de la mucosa gingival recubre totalmente el alvéolo dental mostrándose, sin embargo, poco diferenciado. El tejido conjuntivo subyacente poco diferenciado se presenta vascularizado y con discreto número de fibroblastos. Junto al tercio cervical, el alvéolo dental presenta delgadas trabéculas óseas generalmente delgadas y aisladas. El tejido conjuntivo sin diferenciación ósea en gran cantidad, muestra moderado número de fibroblastos. A nivel de los tercios medio y apical, las trabéculas óseas son más gruesas. Se observa, sin embargo, considerables áreas ocupadas por el tejido conjuntivo sin diferenciación ósea.

A continuación podemos observar microfotografías de los resultados a fin de facilitar la comparación de los resultados observados en los respectivos tiempos post operatorios (3, 7, 15 y 24 días).

Estas miniaturas estarán dispuestas en forma consecutiva, en tres tablas, con los cortes histológicos a nivel del epitelio gingival, tercio cervical y tercio medio-apical, iniciándose por el período post operatorio de 3 días, seguido por el de 7 días, luego por el de 15 días y finalmente por el de 24 días, del Grupo I (control) y del Grupo II (experimental) respectivamente. (fig. 4, 5 y 6)

Fig. 4
Miniaturas a nivel del epitelio en los tiempos post operatorios estudiados.

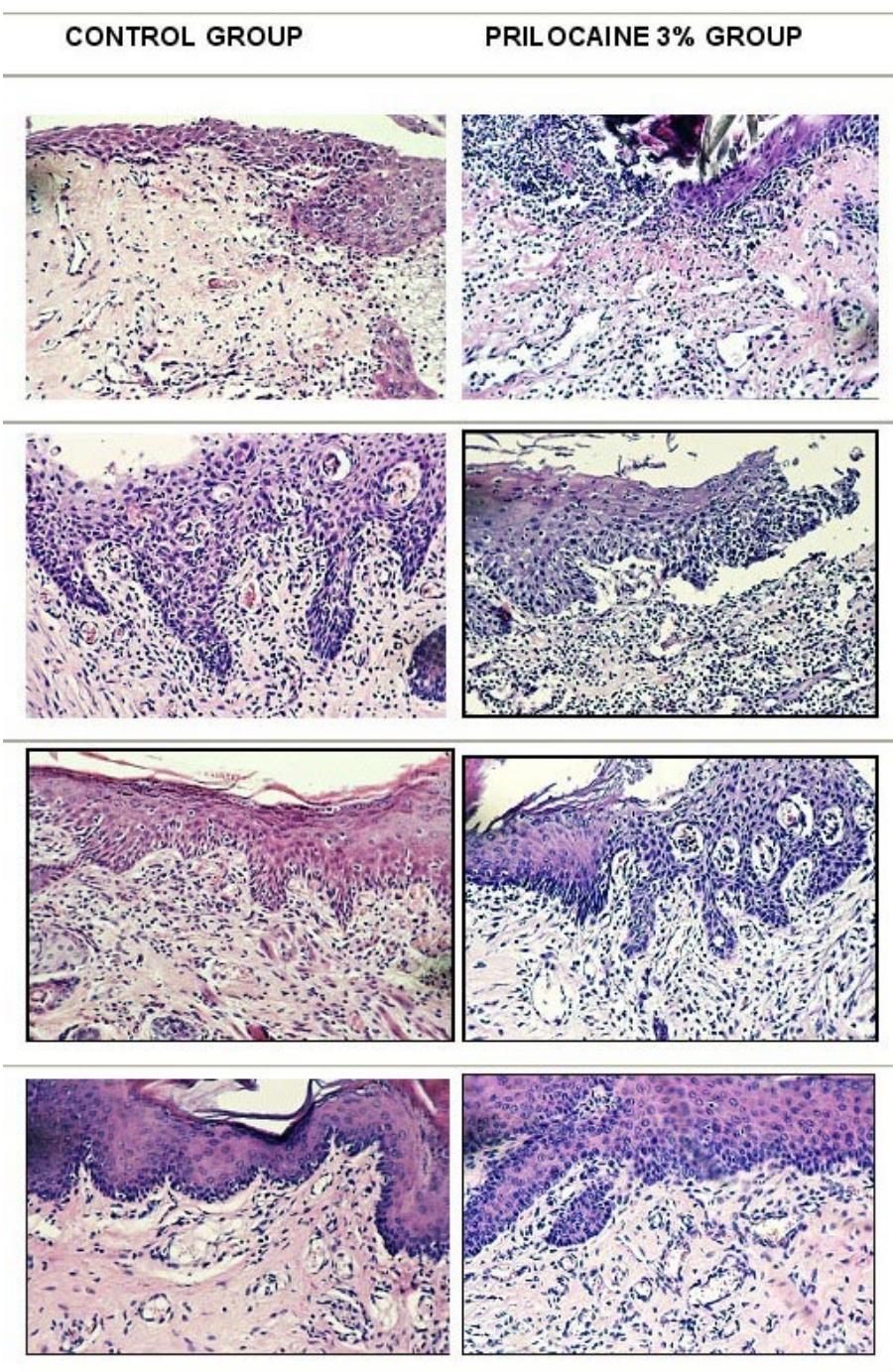


Fig. 5
Miniaturas a nivel cervical en los tiempos de post operatorios estudiados

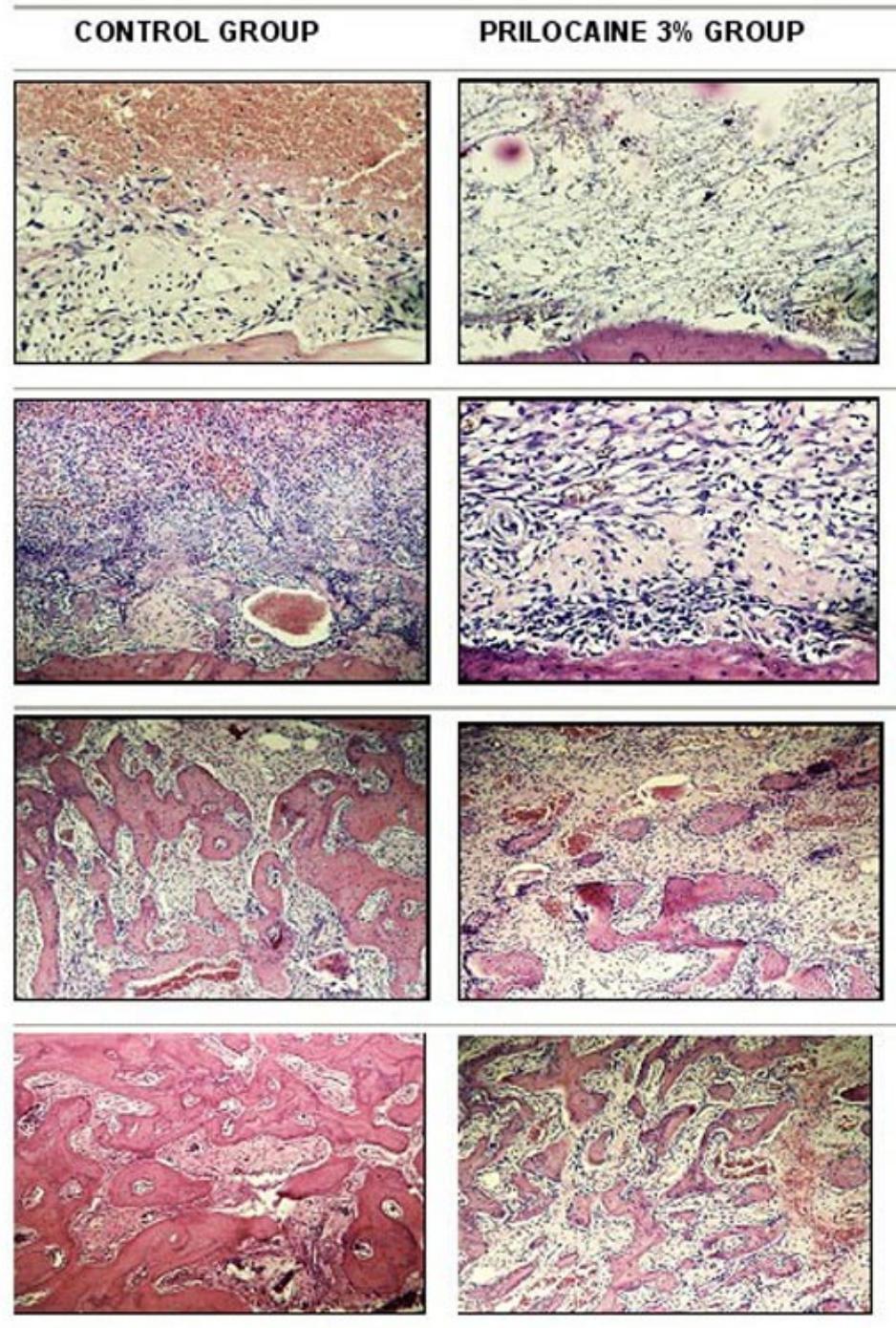
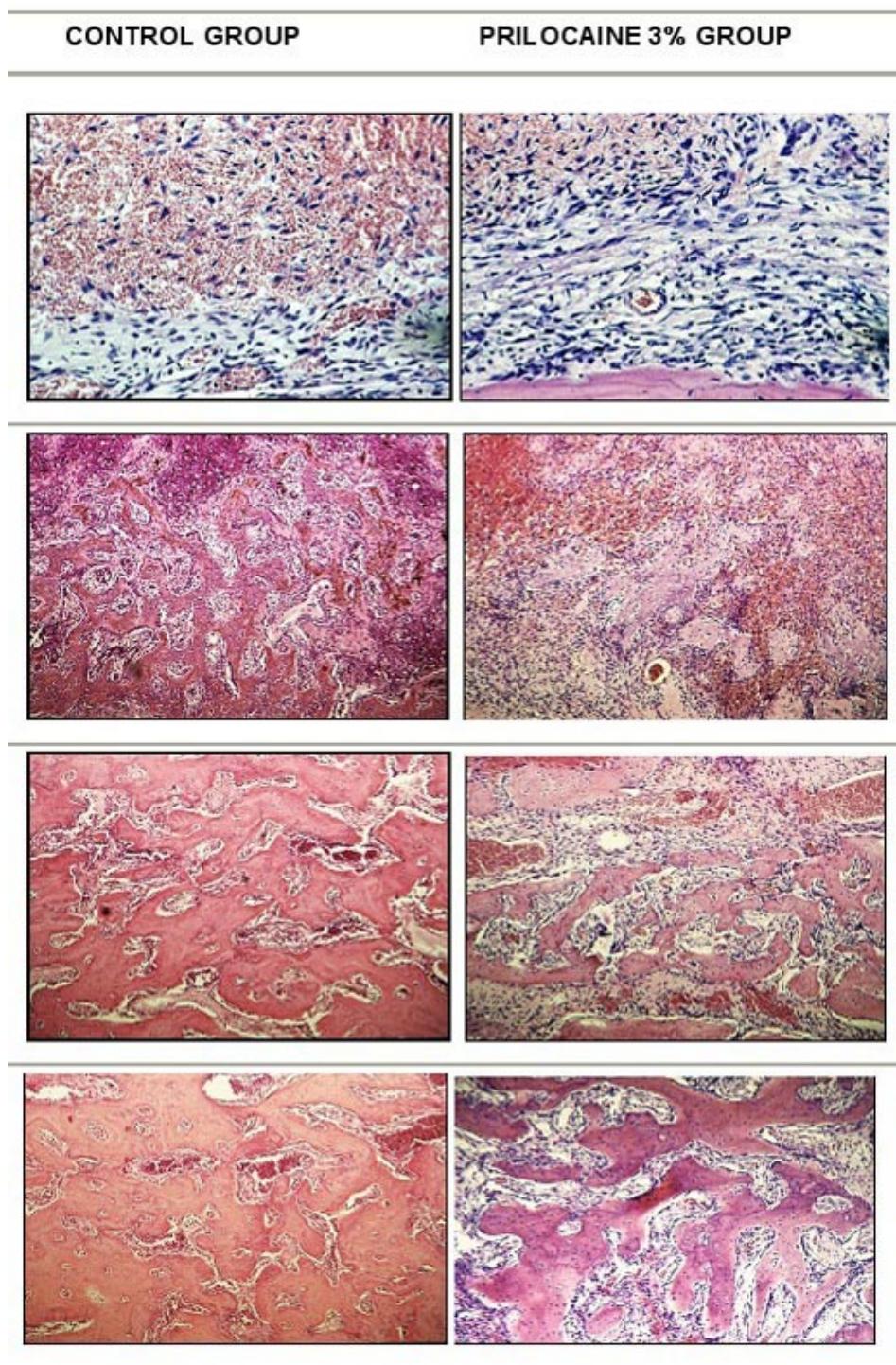


Fig. 6
Miniaturas a nivel del tercio medio en los tiempos post operatorios estudiados.



Discusión

El estudio en cuestión, fue realizado en ratones considerando que este es el modelo experimental utilizado en la línea de investigación conocida por "proceso de reparación alveolar en heridas de extracción dental". Innumerables e importantes trabajos fueron y continúan siendo desarrollados en esta especie animal.(3,5,11-16)

Resaltamos también, que el proceso de reparación alveolar en ratones, se observa microscópicamente, con el mismo proceso de reparación que en el hombre. Esto permite comparar estos fenómenos con el ser humano, teniendo en consideración que el tiempo de reparación alveolar en los ratones tres veces más rápida que en el hombre.(17)

Para la selección de la solución anestésica (Prilocaina 3% con felipresina 0,03 UI/ml) se tuvo en consideración alguna razones: La seguridad relativa de esta solución anestésica (10,18), la existencia de otros tipos de trabajos relacionados a esta droga, trabajos encontrados en la literatura donde fue comparada con otras soluciones anestésicas, el empleo continuo por profesionales del área odontológica (9,19), a disponibilidad de esta marca en el mercado nacional (Citocaína 3%®) y ser una de las menos costosas, factores que contribuye de sobremanera para su continuo empleo.

Algunos estudios sobre soluciones anestésicas y el proceso de reparación alveolar post-exodoncia, demostraron que la infiltración anestésica es irritante a los tejidos (3,13), así como la irrigación en el interior del alvéolo dental retardando la cronología reparacional.(11)

Ponzoni et al.15 afirman que la sumatoria de los componentes que constituyen la solución anestésica puede ser responsable por el mayor o menor poder de irritabilidad tisular y no específicamente uno u otro componente, esta expresión coincide con nuestra afirmación.

Los resultados obtenidos con la metodología de este experimento posibilitan inferir que el anestésico Citocaína 3%® no provoca fibrinólisis alveolar, pero es un factor predisponente para el surgimiento de esta patología, pues interfiere en la cronología del proceso de reparación alveolar, principalmente por contener agente vasoconstrictor en su composición. Esta explicación coincide con Holroyd y Watts (13), que estudiaron sobre la producción de edema en ratones con anestesia local, afirmando que un mayor porcentaje o acción prolongada del vasoconstrictor del anestésico, contribuyó en el aumento de la irritabilidad de los tejidos por el tiempo que permanecía el líquido anestésico en el tejido.

Los resultados en el grupo experimental confirman los resultados de Carvalho et al.(11) que reportaron que este sustancia anestésica es irritante al tejido conjuntivo subcutáneo. El octapresin (felipresina) es citado como menos tóxico que las catecolaminas, tanto local como en forma sistémica, causando un efecto leve sobre el sistema circulatorio y el metabolismo, sin embargo, presenta capacidad hemostática durante la cirugía equivalente a la capacidad hemostática de la adrenalina.(20) En la microcirculación, la Prilocaina con felipresina, tiene efecto vasoconstrictor en arteriolas y vénulas.(21)

La irritación alveolar provocada por el anestésico del grupo experimental parece ser debido a la Prilocaina, según Klingensstroem y Westermark (20), esto puede ser explicado por el pequeño consumo de oxígeno que la felipresina presenta cuando es comparada con las catecolaminas, lo que lleva a una menor acidosis local porque no altera el metabolismo celular.

Según Holroyd y Watts (13) un mayor porcentaje o acción prolongada en el vasoconstrictor, contribuye al aumento de la irritabilidad de los tejidos por el tiempo de permanencia del líquido en el tejido, lo que probablemente ocurrió cuando el alvéolo fue embebido con el anestésico en el grupo experimental.

Estudios realizados por algunos autores, demostraron claramente que los restos del ligamento periodontal tienen activa participación en el proceso de reparación alveolar. Siendo así, la degeneración del ligamento periodontal remanente, provocada por la acción irritante de la solución anestésica, resulta en una alteración significativa de la cronología reparacional.(5,6)

La Prilocaina es un anestésico local seguro que presenta excelente resultados clínicos, ocasiona la falta de sensibilidad de las terminaciones nerviosas y permite un buen tiempo de trabajo.

El retraso en la reparación alveolar observada en este estudio, no contraindica su utilización clínica. Por lo que se sugiere algunos cuidados en su forma de utilización. El conocimiento de la anatomía, la realización de una técnica anestésica correcta, así como un tiempo quirúrgico reducido, evita la administración de mayores cantidades de anestésico.

La utilización de la solución anestésica con el objetivo de que la acción del vasoconstrictor inhiba hemorragias alveolares debe ser evitada. Esta maniobra puede aumentar el sangrado post operatorio (efecto rebote) y perjudicar la adecuada reparación tisular. Además de eso, con una inducción del vasoconstrictor local acentuado, el daño tisular es potencialmente mayor, pudiendo causar, a nivel del tejido blando, úlceras post-anestésicas.²² Otros métodos de hemostasia, como la compresión del campo quirúrgico por algunos minutos, pueden ser empleados con menores daños tisulares.

En caso de que fuese necesario la utilización del anestésico dentro del alvéolo, para la remoción de raíces residuales o curetaje de procesos apicales, es válida la utilización de una irrigación discreta con suero fisiológico después del procedimiento, posibilitando una dilución y eliminación de la solución anestésica, que pueda permanecer en el alvéolo dentario.(15)

Conclusiones

La solución anestésica de Citocaina 3%® aplicada sobre el alveolo post-extracción dentaria con una compresa de gasa, produce alteraciones biológicas tisulares que comprometieron los principios básicos responsables para la regeneración del epitelio de la mucosa gingival y el proceso de reparación alveolar en ratones.

El Grupo I (control) presentó mejores resultados en la reparación alveolar en comparación al Grupo II (experimental).

Referencias:

1. Pinto VG. Epidemiologia das doenças bucais no Brasil. In: Kriger L, Bezerra ACB. ABOPREV: promoção de saúde bucal. São Paulo: Artes Médicas; 1997. p. 27-41.
2. Peterson LJ. Princípios de exodontia não-complicada. In: Peterson L, Ellis E, Tucker MR, Hupp JR. Cirurgia oral e maxillofacial contemporânea. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.118-66.
3. Carvalho ACP, Okamoto T. Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica. São Paulo: Panamericana; 1987.
4. Boyne PJ. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1966;21:805-13.
5. Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. Rev Fac Odontol Araçatuba. 1973;2:153-69.
6. Rodrigues SO, Carvalho ACP. "Boxe wad" implantation into dental sockets: clinical and histological evaluation in patients. J Nihon Univ Sch Dent. 1983;25:284-92.

7. Simpson HE. The healing of extraction wounds. *Br Dent J.* 1969;126:550-57.
8. Ramacciato JC; Tófoli GR; Groppe FC, Volpato MC, Ranali J. Os avanços da anestesia local em odontologia. *Rev da APCD.* 2003;57: 455-59.
9. Arruda DFM, Carvalho D, Saad-Neto M, Kanno CM, Renon MA. Soluções anestésicas mais utilizadas por cem cirurgiões-dentistas da cidade de Araçatuba - São Paulo. *Rev da APCD Regional de Araçatuba.* 1998;19/20: 59-70.
10. Malamed SF. Manual de anestesia local. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
11. 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.
12. Carvalho PCP, Okamoto T, Carvalho ACP. The influence of intra alveolar curetage on wound healing after tooth extraction: a histological study in rats. *J Nihon Univisc Dent.* 1982;24:28-34.
13. Holroyd SV, Watts DT. Production of edema in rats by local anesthetics. *J Dent Res.* 1963;42:686-92.
14. Jaramillo J, Murilo G, Ramirez ML, Vallejo MM, Zuluaga N, Shiemann P, et al. Estudio comparativo entre la lidocaína con y sin vasoconstrictor sobre la toxicidad y regeneración de la fibra muscular comparado con solución salina e inyección seca en ratones. *Rev Cient (Bogotá).* 1997;3:103-15.
15. 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;11:287-92.
16. Smith NA. Comparative histological and radiographic study extraction socket healing in the rat. *Aust Dent J.* 1974;19:250-54.
17. Huebsch RF. Clinical and histological study of alveolar osteitis. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv.* 1958;16:473-82.
18. Vasconcellos RJH, Antunes AA. Uso de vasoconstritores: o que o cirurgião precisa saber?. *Rev Bras Cir Traumatol Buco-Maxilo-Facial.* 2006;3:62-8.
19. Corbett IP, Ramacciato JC, Meechan JG. A survey of local anaesthetic use among general dental practitioners in the UK attending postgraduate courses on pain control. *Br Dent J.* 2005;199:784-87.
20. Klingenstroem P, Westermark L. Local tissue oxygen tension after adrenaline, noradrenaline, noradrenaline and octapressin in local anaesthesia. *Acta Anaesth Scand.* 1964;8:261-66.
21. Ireland RAJ. Reactions of the microcirculation to xylocaine 2% and citanest octapressin. *J Dent Res.* 1976;55:527.
22. Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacología clínica para dentistas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.