UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

JULIANA CAMA RAMACCIATO

CIRURGIÃ - DENTISTA

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DAS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS COMERCIAIS E DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DOS TUBETES SOB DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Odontologia - Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

PIRACICABA - SP

2003

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

JULIANA CAMA RAMACCIATO

CIRURGIÃ - DENTISTA

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DAS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS COMERCIAIS E DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DOS TUBETES SOB DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Este exemplar foi devidamente corrigido de acordo com a Resolução CCPG-036/83
CPG, 04/02/2004
Assinatura do Orientador

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Odontologia - Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Co-orientador: Prof. Dr. José Ranali

Banca examinadora: Prof. Dr. Rodney Garcia Rocha

Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

Profª. Drª. Maria Cristina Volpato

PIRACICABA – SP

2003

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
R14a
V ____ EX ____
TOMBO BC/ 57553
PROC 16 - 117 - 04
C ____ D X
PREÇO 11,00
DATA 15/04/2004
Nº CPD ____

CM00196198-3
BIB ID 318657

Ficha Catalográfica

Ramacciato, Juliana Cama.
R14a Avaliação da estabilidade química das soluções anestésicas locais comerciais e das propriedades físicas dos tubetes sob diferentes condições de armazenamento. / Juliana Cama Ramacciato – Piracicaba, SP : [s.n.], 2003.
xx, 137p. : il.

Orientadores : Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, Prof. Dr. José Ranali.
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Anestesia local. 2. Vasoconstritores. 3. Análise cromatográfica. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Ranali, José. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8–6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

UNICAMP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 10 de Dezembro de 2003, considerou a candidata JULIANA CAMA RAMACCIATO aprovada.

1. Prof. Dr. FRANCISCO CARLOS GROPPO _____

2. Prof. Dr. RODNEY GARCIA ROCHA _____

3. Prof. Dr. FERNANDO DE SÁ DEL FIOL _____

4. Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE _____

5. Profa. Dra. MARIA CRISTINA VOLPATO _____

Life is one big road with lots of signs. So when you riding through the ruts, don't complicate your mind. Flee from hate, mischief and jealousy. Don't bury your thoughts; put your vision to reality.
Wake Up and Live!

Robert Nesta Marley

DEDICATÓRIA

A DEUS, POR ILUMINAR MINHA VIDA;

A meus queridos pais ANTONIO e MÁRCIA que sempre me mostraram o caminho certo; corrigiram meus erros quando possível e estiveram ao meu lado nos momentos difíceis.

Ao meu irmão RICARDO (o Animal) pelo incentivo, amizade e confiança;

Ao LEANDRO pelo tempo, paciência, muita paciência, amor, ajuda, companhia e estímulo;

Aos meus queridos RUGER, JOE, OTTO e YURI pelo carinho incondicional e companhia;

dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, por meio do Reitor: CARLOS HENRIQUE DE BRITO CRUZ;

À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA (FOP-UNICAMP), por meio do diretor: THALES ROCHA DE MATTOS-FILHO;

Ao Departamento de ciências Fisiológicas da FOP, por meio de seu Chefe de Departamento: PEDRO LUIZ ROSALEN;

À coordenação Geral dos cursos de Pós-Graduação de FOP, por meio de seu coordenador: LOURENÇO CORRER SOBRINHO;

À coordenação do programa de pós-graduação em odontologia, por meio de sua coordenadora: MARIA CRISTINA VOLPATO;

À FAPESP, pela concessão da bolsa de doutorado e apoio financeiro para a realização deste trabalho (proc. 00/03594-9);

À CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado sanduíche para a complementação deste trabalho (BEX 2212/02-1);

A FRANCISCO CARLOS GROPPO, Chico, meu "eterno" orientador, agradeço pela minha formação científica, acadêmica e pessoal. Pelas lições de vida, pelo seu exemplo de caráter, por me ensinar a ter mais paciência... Mais uma vez por sempre estar presente (mesmo estando em Boston) pela ajuda irrestrita neste trabalho, incentivo, amizade e por me impulsionar nesta carreira;

A JOSÉ RANALI, agradeço o carinho de me receber como orientada, por sempre me mostrar o lado positivo dos piores momentos, por me fazer evoluir profissionalmente, pelos ensinamentos, oportunidades e ajuda.

A JOHN G. MEECHAN, pela minha grande experiência acadêmica e de vida.

A MARIA CRISTINA VOLPATO, pela grande amizade, ajuda e convivência.

A EDUARDO DIAS DE ANDRADE, pelas incríveis aulas de didática, pelas oportunidades e ensinamentos.

A PEDRO LUIZ ROSALEN, pelo exemplo de caráter, oportunidades e confiança.

A THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, agradeço como professor, por me mostrar a evolução da área de Farmacologia, pelas oportunidades e ensinamentos.

À minha "grande família", vós Carmen, Maria e Hilda, Tia Magui e Vini, Sueli,

Oswaldo, Diguinho e Adri.

Ao meu querido Tio Edson, minha enorme gratidão por seu gesto de desprendimento que devolveu a vida ao meu pai.

Às minhas amigas FLÁVIA e GIOVANA, pela convivência, paciência durante os períodos de estresse (andando e falando...), pelo incentivo profissional e pessoal, conselhos, ajuda e pela verdadeira amizade.

Ao meu amigo ROGÉRIO, o Kbeça, por toda a ajuda nas horas de loucura, pelos momentos de descontração, cinema, academia, e pelo enorme companheirismo;

Aos meus grandes e verdadeiros amigos (Lázaros) pelos nossos melhores momentos de "baladas", gincanas, viagens, jogos, e pela enorme ajuda e companhia: SIMON, pela nossa "telepatia", ANA, pelos jantares divertidíssimos, REGIANE, pelo meu segundo lar (sacada), MICHELLINHA, por me fazer aprender uma "nova" língua e GUGA, pela indispensável ajuda no experimento, e pelos momentos de descontração no laboratório, JÉSSICA (Cão), JU, FER (Pinga) e FLAVINHA, JABÁ, por me "salvar" das gorduras, JORGE (of the jungle) the best English teacher, MURILO, RAMIRO, PATRÍCIA ("fraquinha"), CRICA, CAIO, a todos os farmacológicos, ALINE, VANESSA, SINVALDO, ROBERTA, GILSON, MAÍRA, MIRELA, FERNANDO, FILIPE, FABIANO, RODRIGO e MARCELO, e aos companheiros de XXXVIII, RUI e GUTO.

A GLÁUCIA MARIA BOVI AMBROSANO, pela grande ajuda durante a exaustiva análise estatística deste trabalho.

A Srta. MARIA ELISA DOS SANTOS, secretária da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica pela amizade, torcida e por sua competência e solução para tudo;

A ELIANE MELO FRANCO, pela grande amizade, risadas e toda a ajuda.

Ao Srs. JOSÉ CARLOS GREGÓRIO (Zé), técnico do Laboratório de Farmacologia, pelo auxílio na fase experimental e todas as lotomania;

À ÉRICA ALESSANDRA PINHO e SÔNIA MARIA LORDELLO, secretárias da Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação da FOP - UNICAMP, pelo profissionalismo e ajuda prestada;

À HELOÍSA MARIA CECCOTTI, pela revisão das referências bibliográficas e paciência dispensada.

Aos amigos e pessoas que embora não citadas colaboraram e incentivaram para que este trabalho fosse realizado.

SUMÁRIO

página

1. LISTAS 1

2. RESUMO 5

3. ABSTRACT 7

4. INTRODUÇÃO 9

5. REVIÃO DA LITERATURA 13

5.1. A ANESTESIA LOCAL 13

5.2. OS SAIS ANESTÉSICOS 15

5.3. OS VASOCONSTRITORES 19

5.4. AS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS 23

5.5. ESTABILIDADE E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO 26

5.6. PERFORMANCE DOS TUBETES E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO 31

5.7. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA 33

6. PROPOSIÇÃO 35

7. MATERIAL E MÉTODOS 37

7.1. MATERIAL 38

7.2. MÉTODOS 38

8. RESULTADOS 63

9. DISCUSSÃO 97

10. CONCLUSÕES 107

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 109

12. ANEXOS 119

LISTAS

1.1. Lista das ilustrações

		página
Figura 1	pHmetro e microeletrodo	41
Figura 2	Equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência	42
Figura 3	Curvas de calibração obtidas para a lidocaína e prilocaína	45
Figura 4	Curva de calibração obtida para a mepivacaína	46
Figura 5	Curvas de calibração obtidas para adrenalina e noradrenalina	48
Figura 6	Curva de calibração obtida para a fenilefrina	49
Figura 7	Curva de calibração obtida para a felipressina	51
Figura 8	Componentes do tubete odontológico	53
Figura 9	Teste 1 - Movimento do êmbolo	54
Figura 10	Perfil da curva obtida no teste	55
Figura 11	Teste 2 – Aspiração	56
Figura 12	Teste 3 – Penetrometro	57
Figura 13	Seringa Rotor	58
Figura 14	Teste 4 – Diafragma	59
Figura 15	Teste 5 – Falha	60
Quadro 1	Propriedades físico-químicas e farmacológicas	19
Quadro 2	Soluções anestésicas analisadas	37
Quadro 3	Condições cromatográficas	51
Gráfico 1	Variações de temperatura em Piracicaba	64
Gráfico 2	Medidas de pH das soluções à base de lidocaína	66
Gráfico 3	Medidas de concentração de lidocaína	68
Gráfico 4	Medidas de pH das soluções à base de prilocaína	70
Gráfico 5	Medidas de concentração de prilocaína	72
Gráfico 6	Medidas de pH das soluções à base de mepivacaína	74
Gráfico 7	Medidas de concentração de mepivacaína	76
Gráfico 8	Medidas de pH das soluções associadas à adrenalina	78
Gráfico 9	Medidas de concentração de adrenalina	81
Gráfico 10	Medidas de pH das soluções associadas à noradrenalina	84
Gráfico 11	Medidas de concentração de noradrenalina	86
Gráfico 12	Medidas de pH das soluções associadas à fenilefrina	88
Gráfico 13	Medidas de concentração de fenilefrina	90
Gráfico 14	Medidas de concentração de felipressina	92
Gráfico 15	Forças para aspiração, movimento inicial e manutenção	92
Gráfico 16	Porcentagem de recuperação do diafragma	93

Gráfico 17 Extensão do diafragma sob carga de compressão 94
Gráfico 18 Probabilidade de Falha - Geladeira 95
Gráfico 19 Probabilidade de Falha – Caixa 95
Gráfico 20 Probabilidade de Falha – Exposto 96
Gráfico 21 Probabilidade de Falha – Plástico X Vidro 96

1.2. Lista de abreviaturas e siglas

%	por cento
&	e
±	mais ou menos
<	menor
>	maior
=	igual
epm	erro padrão da média
et al.	e outros
°C	graus Celsius
h	hora
min	minuto
s	segundo
g	grama
mg	miligrama
µg	micrograma
L	litro
mL	mililitro
µl	microlitro
cm	centímetro
mm	milímetro
µm	micrometro
mL/min	mililitros por minuto
mg/mL	miligramas por mililitro
UI/mL	unidades internacionais por mililitro
± epm	± erro padrão da média
d.m.s.	diferença mínima significante
N	newton
N	normalidade
M	Molaridade
v/v	volume/volume

2. RESUMO

A injeção de substâncias anestésicas com baixo pH pode ocasionar sensação de ardência e dor. Além destes efeitos, quando deteriorada quimicamente ou contaminada, a solução poderá também provocar desde uma falha na anestesia até complicações como edema e infecções na região da injeção, causando transtornos ao profissional e desconforto ao paciente. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a estabilidade de 14 soluções anestésicas locais comercializadas no Brasil. Os tubetes foram armazenados durante o período de um ano, dentro do prazo de validade, em três condições distintas: dentro das caixas originais na geladeira com controle de temperatura fixado em 5°C (Grupo Geladeira), no armário dentro das caixas originais sob temperatura do ambiente (Grupo Caixa) e expostos à luz e temperatura do ambiente (Grupo Exposto). Mensalmente, seis tubetes (2 lotes) de cada solução armazenada nas três condições foram analisados através da medida do pH, realizadas em pHmetro calibrado, e da concentração do sal anestésico e do vasoconstritor, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Ao final do período de análise, os componentes do tubete como diafragma, corpo e êmbolo também tiveram sua performance testada por cinco testes em máquinas de ensaio apropriadas. Os resultados mostraram que, de uma forma geral, o pH das soluções anestésicas locais com ou sem

vasoconstritor associado, é reduzido durante o período de validade indicada pelo fabricante, as condições de armazenamento influenciam diretamente o pH e, principalmente na concentração dos vasoconstritores, sendo que a armazenagem em geladeira (sob proteção da luz e com temperatura constante) é o método mais eficiente. Além disso, a performance dos tubetes anestésicos é dependente da condição de armazenagem, do material constituinte do tubete e do tempo total de armazenagem das soluções anestésicas.

Palavras-chave: Anestesia Local, vasoconstritores, Análise cromatográfica, Estabilidade.

3. ABSTRACT

The chemical degradation of local anesthetics can lead to many complications ranging from pain and burning sensation during injection to failure of the anesthesia. In addition, when chemically deteriorated or contaminated, the pH of local anesthetics solution drops and might cause edema or even paraesthesia, bringing about discomfort to the patient. During clinical activities, local anesthetics, including those with similar chemical composition, are observed to affect the effectiveness of the treatment probably due to changes in the pH and chemical compounds. Therefore, the aim of the present study was to analyze the stability of local anesthetics commercialized in Brazil. The cartridges were stored under the following conditions: in refrigerators (5°C) inside their original boxes (Refrigerator Group); on shelves in their original boxes at room temperature (Box Group); and exposed to light at room temperature (Sunlight Group). The cartridges were evaluated during a year period, prior to expiration date. Monthly the pH was measured, using a calibrated pHmeter, and high performance liquid chromatography (HPLC) was used to quantify the salt anesthetic and vasoconstrictor of three cartridges from two different batches under each storage condition. Some of the cartridge components were tested as well. The performance of the diaphragm, the movement of the plunger, the aspiration force

and the failure probability were evaluated in five tests. The results showed that the pH of local anesthetic solutions with vasoconstrictor or plain is reduced upon storage condition during the shelf-life. The storage condition affect directly the vasoconstrictor's concentration and the storage inside a refrigerator (under stable temperature and light-protected) is the best method of storage. Also, the performance of cartridges depends on the storage condition and on shelf-life.

Key-words: Local anesthetics, vasoconstrictors, chromatography, stability.

4. INTRODUÇÃO

Existem no comércio brasileiro cerca de onze soluções comerciais à base de lidocaína com ou sem vasoconstritor. Além da lidocaína, as soluções, disponíveis no mercado nacional, são compostas por outros quatro sais anestésicos: prilocaína, mepivacaína, bupivacaína e articaína.

Muitas destas soluções anestésicas são, pela descrição contida em suas bulas, idênticas em suas formulações. Um estudo conduzido por VOLPATO *et al.* (2001) mostrou diferenças entre o pH de algumas dessas soluções. Os autores observaram baixos valores de pH não somente para soluções a base de lidocaína, mas principalmente para as outras soluções associadas a aminas simpatomiméticas. Estas observações poderiam justificar as diferenças de atividade clínica entre soluções anestésicas com formulações teoricamente idênticas.

Além disso, a literatura relata efeitos adversos devido ao uso de soluções ácidas e/ou deterioradas, que vão desde uma leve ardência até a inflamação tecidual (SCHMIDT, 1976), causando invariavelmente desconforto ao paciente e dor durante a injeção (OIKARINEN *et al.*, 1975; MURAKAMI *et al.*, 1994; MEECHAN, 1999).

Exceto por relatos do próprio fabricante, contidos nas embalagens ou bula, não existem estudos que demonstrem a qualidade das soluções utilizadas pelos

cirurgiões-dentistas brasileiros. Embora os anestésicos locais sejam as drogas mais utilizadas na clínica odontológica, não existem dados que apontem para a melhor qualidade de uma ou de outra solução, nem sequer sobre a melhor forma de armazenagem; existindo ainda a dúvida quanto ao real prazo de validade.

Dentre os diversos métodos para análise química e quantificação dos principais componentes de uma solução anestésica local, a farmacopéia Americana recomenda a utilização da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC) como sendo o método mais preciso e confiável. Assim, a análise das soluções anestésicas comerciais por cromatografia poderia ser um excelente indicador de qualidade e estabilidade destas drogas.

Além de alterações químicas nas soluções anestésicas, variações na temperatura do ambiente, exposição à luz ou, até mesmo a armazenagem por períodos mais longos, mesmo que dentro do prazo de validade, poderiam modificar as propriedades físicas dos tubetes.

A qualidade do tubete odontológico poderia interferir diretamente com a qualidade do procedimento anestésico. O sistema de aspiração das seringas auto-aspirantes depende da resiliência da borracha do diafragma para gerar a pressão negativa dentro do tubete (MEECHAN & McCABE, 1992). Qualquer degradação da elasticidade desta borracha pode representar insucesso durante a manobra de

aspiração e aumentar o risco de uma injeção intravascular.

No Brasil o controle de qualidade destas formulações é insuficiente e precário, sendo necessária a instituição de um controle mais rígido e eficaz, assim como o estabelecimento de normas para o correto armazenamento dos anestésicos locais odontológicos. Soma-se a isso, os relatos de efeitos adversos ocasionados pela deterioração química destas soluções injetáveis.

Deste modo, a justificativa para este trabalho foi fornecer subsídios para a correta utilização, armazenamento e seleção das soluções anestésicas locais comerciais brasileiras, através da determinação de sua estabilidade química durante o prazo de validade registrado pelos seus fabricantes, utilizando análise do pH, a determinação da concentração dos sais anestésicos e vasoconstritores e, ainda, a verificação do desempenho dos componentes dos tubetes odontológicos quando armazenados em diferentes condições.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1. A ANESTESIA LOCAL

A odontologia, historicamente, foi tida como grande geradora de sofrimento e medo devido, principalmente, à inexistência de qualquer agente ou mecanismo que fosse capaz de controlar a dor trans-operatória.

A partir do isolamento da cocaína das folhas de *Erythroxylum coca* por Niemann, em 1860, e da introdução de seu uso terapêutico para anestesia local em procedimentos oftalmológicos, em 1884, com Carl Koller, iniciou-se uma busca incansável para descobrir qual parte da molécula era responsável pelo efeito clínico, a fim de desenvolver novos agentes anestésicos (CARTWRGHT & FYHR, 1988). O uso da cocaína foi abandonado após alguns anos, pois suas reações adversas, como a toxicidade e indução ao vício tornaram-se evidentes (DE JONG, 1994).

Einhorm iniciou a pesquisa química à procura de anestésicos locais mais seguros, que não causassem dependência, culminando, em 1904, com a síntese da procaína, um anestésico local derivado do ácido benzóico (CARTWRGHT & FYHR, 1988). O isolamento da procaína e outros anestésicos do grupo éster fizeram com que a odontologia começasse a se tornar menos ameaçadora. Entretanto, os ésteres mostraram uma alta incidência de reações alérgicas causadas pelo seu

metabólito, o ácido para-amiobenzóico (PABA), originado por hidrólise no plasma (EGGLESTON & LUSH, 1996).

Um novo grupo químico de anestésicos, o das amidas, surgiu com a descoberta da lidocaína na década de 1940, revolucionando o controle da dor em odontologia (MALAMED, 2000).

Os anestésicos do grupo das amidas substituíram com sucesso os anestésicos do grupo éster, que foram gradualmente abandonados devido ao seu potencial alergênico. Hoje são utilizados apenas como anestésicos tópicos em odontologia (benzocaína). Todos os agentes anestésicos locais disponíveis na forma injetável pertencem ao grupo amida que raramente provoca reações alérgicas. Os raros casos de alergia estão possivelmente relacionados aos conservantes ou antioxidantes adicionados às soluções (HAAS, 2002).

O desenvolvimento e melhoria tanto dos agentes anestésicos, quanto das técnicas de aplicação destes fármacos, são possivelmente os maiores avanços na odontologia ao longo do último século, tornando o tratamento odontológico um procedimento praticamente indolor, confortável e, portanto, menos estressante para o paciente. Os sais disponíveis atualmente no mercado apresentam a maioria das características de um anestésico local ideal, podendo ser administrados com grande segurança e mínima possibilidade de alergia (HAWKINS & MOORE, 2002).

A anestesia local ainda é o método de controle da dor mais utilizado dentro da Odontologia. O conhecimento da farmacologia e toxicidade dos agentes anestésicos possibilita seu uso clínico de forma inteligente e criteriosa (MILAM & GIOVANNITTI, 1984). No Brasil, são usados cerca de 250 milhões de tubetes anestésicos por ano. O baixo número de reações adversas relatadas em relação à quantidade de tubetes utilizados reflete a grande segurança clínica destas drogas quando utilizadas corretamente (RANALI, 2002).

5.2. SAIS ANESTÉSICOS

Os sais anestésicos exercem seu efeito farmacológico reduzindo a transmissão de impulsos dolorosos através de interferência nos mecanismos normais de despolarização da membrana. A ligação a receptores específicos localizados na membrana nervosa, mais especificamente nos canais de sódio, resulta em redução ou bloqueio da permeabilidade e do influxo deste íon e, assim, da condução nervosa (VANDERMEULEN, 2000).

Estruturalmente, tanto o grupo éster quanto o grupo amida têm características químicas em comum: um grupo aromático, que confere caráter lipofílico à molécula, uma extremidade aminoterminal secundária ou terciária, que confere a hidrossolubilidade e uma cadeia intermediária, que proporciona a

separação espacial entre as duas extremidades, diferenciando-se pelo tipo de ligação éster ou amida (MALAMED, 1997).

Os anestésicos do tipo amida, devido a sua menor toxicidade e potencial alergênico, são os únicos disponíveis na forma injetável, como tubetes anestésicos, para uso odontológico. Os principais sais disponíveis no Brasil são a lidocaína, a prilocaína, a mepivacaína, todos de duração intermediária, além da bupivacaína de longa duração (ANDRADE, 1999).

Esses anestésicos apresentam-se em concentrações variáveis, sendo 2 a 3% as mais comuns, podendo estar associados ou não a vasoconstritores, os quais são em sua maioria adrenérgicos, à exceção da prilocaína que é associada a felipressina (RANALI *et al.*, 1996).

O cloridrato de articaína, sintetizado em 1969, foi introduzido para uso clínico na Alemanha em 1976. A partir daí, distribuiu-se pela Europa e Canadá e em 2000 foi lançada nos EUA, no final de 1998, foi introduzida no Brasil. A articaína também é um anestésico local do grupo amida, porém sua estrutura química apresenta um anel tiofeno, responsável pelo aumento da sua lipossolubilidade e potência. Os outros agentes do grupo apresentam anel benzeno na fórmula (DUDKIEWICZ *et al.*, 1987).

As características físico-químicas dos sais anestésicos locais influenciam o seu

efeito terapêutico. O tempo de latência é afetado pela constante de dissociação da droga (pKa) e pelo pH do tecido onde o anestésico é injetado. Estes fatores influenciam na porcentagem de anestésico na sua forma neutra, determinando sua capacidade de sofrer difusão através da membrana nervosa e induzir a anestesia. Os anestésicos com pKa elevado tendem a ter um início de ação mais lento do que aqueles com pKa mais baixo (NEIDLE & YAGIELA, 2000).

Com exceção da bupivacaína, que apresenta pKa mais alto (cerca de 8,1) e por isso tem início de ação mais retardado, as outras amidas não apresentam diferenças significantes clinicamente entre os valores de pKa (entre 7,6 e 7,9) (HAAS, 2002).

A lipossolubilidade afeta a potência e a concentração do anestésico local. Quanto maior a lipossolubilidade, maior a potência, o que demanda a utilização de menores concentrações (RANALI, 2002). Assim, anestésicos mais lipossolúveis tem a instalação do efeito pelo anestésico facilitada, devido a difusão mais rápida através da membrana. Porém a remoção do anestésico da membrana é mais rápida (HONDRUM & SENG, 1992).

O fator que mais influencia na duração da anestesia é a capacidade de ligação protéica do sal anestésico. Após penetrar na bainha nervosa, ocorre o re-equilíbrio entre as formas neutra e catiônica do anestésico, a qual se liga a

receptores nos canais de sódio, exercendo sua ação. Quanto maior e mais estável a ligação protéica, ou seja, a capacidade de se ligar a estes receptores, maior a duração da ação anestésica (TUCKER, 1975). O mesmo sal anestésico pode apresentar alteração no tempo de duração da anestesia de acordo com a técnica anestésica utilizada. O bloqueio dos grandes ramos, como na anestesia do nervo alveolar inferior, proporciona um tempo de anestesia pulpar significantemente maior que nas anestesias infiltrativas (MALAMED, 1997).

A atividade vasodilatadora dos sais anestésicos também influencia na duração do efeito anestésico. Todos os sais anestésicos locais apresentam algum grau de atividade vasodilatadora, relacionado a liberação de óxido nítrico do endotélio vascular, provavelmente, mediado pela interação com receptores de proteína G (NEWTON *et al.*, 2003). Quanto mais significativa for essa atividade, mais rápido o anestésico será retirado do local anestesiado, reduzindo a duração anestésica e elevando o nível sangüíneo do composto, o que pode aumentar o risco de produzir reações tóxicas no organismo (BENNETT, 1989).

A mepivacaína é o sal anestésico que possui menor atividade vasodilatadora e, por isso, pode ser utilizada clinicamente em procedimentos de curta duração (tempo de anestesia pulpar de 20 a 40 minutos) na concentração de 3% sem adição de vasoconstritores (ANDRADE, 1999).

A articaína promove latência e duração de anestesia semelhantes aos outros anestésicos locais do grupo amida, como a lidocaína, a prilocaína e a mepivacaína, quando associadas a vasoconstritor (HAAS *et al.*, 1990).

O Quadro 1 resume as características físico-químicas e farmacológicas dos principais sais anestésicos utilizados na clínica odontológica.

Quadro 1 - Propriedades físico-químicas e farmacológicas (adaptado de MALAMED, 1997).

	Lidocaína	Prilocaína	Mepivacaína	Bupivacaína
Meia-vida (h)	1,6	1,6	1,9	3,5
Potência	moderada	moderada	moderada	alta
Peso molecular	234	220	246	288
pKa	7,9	7,9	7,6	8,1
Latência	Rápida	Rápida	Rápida	moderada
Ligação com proteínas (%)	64	55	78	96
Lipossolubilidade relativa	4,0	1,5	1,0	30

5.3. OS VASOCONSTRITORES

A adição de vasoconstritores a uma solução anestésica traz várias vantagens clínicas. Estes agentes aumentam a duração e a qualidade da anestesia, diminuem os níveis plasmáticos e, conseqüentemente, a probabilidade de ocorrerem efeitos sistêmicos adversos e toxicidade. Além disso, reduzem a concentração necessária para anestesia adequada e controlam a hemorragia durante procedimentos

cirúrgicos (SISK, 1993).

O benefício de aumento de duração da anestesia propiciado pelos vasoconstritores é mais evidente em técnicas infiltrativas do que no bloqueio do nervo alveolar inferior (HAAS, 2002).

Existem duas classes distintas de vasoconstritores associados a soluções anestésicas, os das aminas simpatomiméticas como a adrenalina, noradrenalina, levonordefrina e fenilefrina, e um análogo sintético do polipeptídeo vasopressina (hormônio antidiurético), a felipressina (JASTAK & YAGIELA, 1983).

Os dois tipos de vasoconstritores se diferenciam pelo mecanismo e local de ação. As aminas simpatomiméticas atuam em receptores adrenérgicos α, principalmente α_1 nas paredes dos vasos para o efeito de vasoconstrição local, e em receptores β, podendo resultar em ações simpatomiméticas sistêmicas (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996), enquanto a felipressina não exerce sua ação nestes receptores (CASSEDY *et al.*, 1986).

A ação da felipressina acontece diretamente no músculo liso vascular, com predominância do lado venoso e não arterial da circulação (KLINGENSTORM *et al.*, 1967) podendo explicar o pior controle de sangramento em cirurgias quando este vasoconstritor é utilizado (NEWCOMB & WAITE, 1972).

As aminas simpatomiméticas são também chamadas de catecolaminas, porém

apenas a adrenalina, noradrenalina e a levonordefrina (amina sintética) apresentam o anel catecol, caracterizado pela presença de hidroxila na terceira e quarta substituição do anel aromático, a fenilefrina não apresenta esta estrutura química (MALAMED, 1997).

Como a fenilefrina não apresenta o anel catecol, a COMT (catecol-o-metil-transferase), responsável pela inativação das catecolaminas, não exerce sua ação enzimática (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996), portanto, a estabilidade da fenilefrina depois de injetada é maior que das demais aminas e, embora, menos potente, a duração da vasoconstrição é mais prolongada (BENNET, 1989), tornando-se uma contra-indicação em injeções no palato.

A adrenalina é o mais potente e eficiente vasoconstritor utilizado em odontologia (CASSEDY *et al.*, 1986).

Em doses convencionais a adrenalina pode aumentar a freqüência cardíaca e o volume de ejeção, por estimulação dos receptores β_1, ao mesmo tempo provoca a vasodilatação em arteríolas da musculatura esquelética, receptores β_2, reduzindo a resistência periférica, assim a pressão arterial praticamente não é alterada. As outras aminas, como a noradrenalina e a fenilefrina, não apresentam este efeito compensatório, pois exercem mínima ação sobre os receptores β_2; seu efeito pronunciado em receptores α_1 pode ocasionar vasoconstrição periférica, aumento

da resistência periférica e da pressão arterial (JASTAK & YAGIELA, 1983).

A injeção intravascular acidental dos vasoconstritores simpatomiméticos ou o seu uso em doses excessivas pode ocasionar manifestações sistêmicas como distúrbios cardiovasculares, hipertensão, taquicardia, arritmias, tremores e cefaléia (CASSIDY *et al.*, 1986). Devido ao potencial destes vasoconstritores de induzir efeitos adversos no sistema cardiovascular, seu uso clínico em pacientes cardiopatas ou hipertensos é controverso (JASTAK & YAGIELA, 1983).

De acordo com LIPP *et al.* (1993), pacientes saudáveis toleram um aumento de adrenalina no plasma, mas o mesmo pode não ocorrer em pacientes com problemas cardiovasculares. Para minimizar o risco de reações adversas deve-se optar por soluções que contenham o vasoconstritor na menor concentração e produzem a mesma qualidade de anestesia (LIPP *et al.*, 1993; MEECHAN *et al.*, 1994; YAGIELA, 1999). A felipressina, por não causar os efeitos adversos cardiovasculares comuns às aminas simpatomiméticas, torna-se uma valiosa opção terapêutica para pacientes cardiopatas ou hipertensos.

MEECHAN *et al.* (1997) relataram menores efeitos hemodinâmicos da felipressina quando comparada à adrenalina em pacientes com transplante cardíaco. NIWA *et al.* (2000) conduziram um estudo em 63 pacientes com histórico de *angina pectoris* instável e infarto agudo do miocárdio submetidos a tratamento

odontológico invasivo, sob anestesia local com 1 ou 2 tubetes de prilocaína 3% com felipressina a 0,03 UI/mL (0,54 µg/mL; BERLING, 1966). Nenhum dos pacientes avaliados apresentou qualquer alteração no eletrocardiograma ou relatou episódio de dor no peito após a anestesia local.

Diante das vantagens terapêuticas que os vasoconstritores proporcionam durante a anestesia local e do arsenal de drogas disponíveis, a sua utilização em odontologia é recomendável sempre que não houver contra-indicação absoluta aos mesmos. Assim, mesmo em pacientes com comprometimento sistêmico, o uso de anestésicos sem vasoconstritor é desaconselhável. A ineficiência ou a curta duração de ação dos anestésicos sem vasoconstritor pode levar a situações de dor inesperada e estresse, ocasionando a liberação endógena de catecolaminas e efeitos indesejados nestes pacientes (RANALI, 2002).

5.4. AS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS

A formulação das soluções anestésicas, para uso odontológico em tubetes, normalmente é composta pelo sal anestésico (cloridrato) associado ou não a vasoconstritores, dissolvidos em um veículo (água estéril). Naquelas soluções com vasoconstritores simpatomiméticos são adicionados antioxidantes, principalmente os bissulfitos de sódio ou potássio (HONDRUM & SENG, 1992).

Para assegurar uma concentração razoável das aminas simpatomiméticas nas soluções anestésicas em estoque são adicionados antioxidantes que aumentam a estabilidade da solução, prolongando assim a vida útil das mesmas (BENNET, 1989). O bissulfito de sódio é utilizado nas concentrações de 0,05% a 0,1% (MALAMED, 1997).

Os antioxidantes adicionados às soluções anestésicas locais agem como "compostos suicidas" e retardam a oxidação dos vasoconstritores. Devido ao seu menor potencial de oxidação, os sulfitos reagem mais rapidamente com o oxigênio e outros catalíticos, protegendo os vasoconstritores (HONDRUM & EZELL, 1996).

Os anestésicos locais são caracterizados quimicamente como bases livres, pouco solúveis em água e instáveis quando expostos ao ar, tendo pouco ou nenhum valor clínico nesta forma química. Os sais anestésicos, obtidos pela combinação com ácidos fortes, mais comumente os cloridratos, são estáveis e solúveis em água e, portanto, utilizados como solução anestésica. Assim, as soluções anestésicas apresentam pH essencialmente ácido (MALAMED, 1997).

O pH é um dos fatores mais importantes envolvidos na formulação de preparações farmacêuticas. Seu efeito é particularmente importante na solubilidade e na estabilidade das preparações farmacêuticas líquidas, sejam soluções parenterais, orais ou tópicas (ANSEL *et al.*, 1995).

A farmacopéia Americana (USP) recomenda que as soluções anestésicas locais para uso odontológico contendo vasoconstritor tenham pH entre 3,3 e 5,5. Entretanto, o pH excelente para a máxima estabilidade (mínima oxidação) da adrenalina é 3,4 (LINTNER, 1980).

A maioria das soluções comerciais de anestésicos locais sem vasoconstritor tem pH entre 5,5 e 7, o qual é mais próximo ao pH fisiológico. Aquelas que contêm vasoconstritores do tipo amina simpatomimética (adrenalina, noradrenalina, levonordefrina e fenilefrina) tem pH mais baixo, entre 3,5 e 5,5 (MEECHAN, 1999). O objetivo do pH reduzido nestas soluções é retardar a oxidação do vasoconstritor, que é instável em pH fisiológico (MURAKAMI *et al.*, 1994).

Entretanto, o pH ácido da solução anestésica pode provocar dor ou sensação de ardência (queimação) causando desconforto ao paciente durante sua injeção (MURAKAMI *et al.*, 1994; MALAMED, 1997) além de retardar o início da anestesia.

As soluções anestésicas com pH mais baixo podem também diminuir o pH dos tecidos nos quais o anestésico é injetado, sendo que a queda do pH tecidual pode persistir por 90 min (WENNBERG *et al.*, 1982) a 160 min (DUVAL NETO, 1984).

Mesmo as soluções anestésicas sem vasoconstritor, que apresentam pH inferior ao tecidual, podem levar à acidez no local da injeção por cerca de 30

minutos, como observado por WENNBERG *et al.* (1982), apesar da grande capacidade tampão dos tecidos.

Quanto menor for o pH da solução anestésica utilizada, maior será o tempo para o tecido recuperar sua homeostase. Durante este período, o anestésico local perde eficiência, o que pode resultar em um início de ação mais lento para as soluções com vasoconstritor quando comparadas às soluções sem vasoconstritor. Apesar do aumento do pH de uma solução anestésica acelerar o início de ação e aumentar a eficácia clínica, a alcalinização das soluções anestésicas precipita as bases e oxida os agentes vasoconstritores tornando inadequado o seu uso clínico (MALAMED, 1997).

5.5. ESTABILIDADE QUÍMICA E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Todas as moléculas têm potencial energético para reagir com outras moléculas ou para se autodestruir. Em cada reação ou degradação ocorre a formação de moléculas diferentes, resultando em alterações na concentração original de uma droga e, conseqüentemente, sua eficácia e toxicidade também sofrem variações (HONDRUM *et al.*, 1993).

A estabilidade de um produto farmacêutico é definida pela capacidade de determinada formulação em um recipiente específico manter inalteradas suas

características físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. O prazo de validade compreende o período desde a fabricação e embalagem da formulação até que sua atividade química ou biológica se torne menor que uma potência pré-estabelecida que, normalmente, é de 90 a 95% (USP, 1990).

Os sais anestésicos do tipo amida são extremamente estáveis, apresentando degradação quase indetectável até por métodos de alta sensibilidade mesmo após três anos de armazenagem. Assim o prazo de validade da solução anestésica local é limitado pelos vasoconstritores (CARTWRIGHT & FYHR, 1988).

A degradação das aminas simpatomiméticas utilizadas como vasoconstritores pode ocorrer pelos seguintes mecanismos (HONDRUM *et al.*, 1993):

1. Racemização: a exposição a condições ambientais adversas pode levar à conversão parcial da forma levogira (15 a 20 vezes mais ativa) para o isômero dextrogiro, resultando em perda de potência. A queda de pH, principalmente abaixo de 2,0 pode aumentar degradação do vasoconstritor decorrente da taxa de racemização.
2. Oxidação: A adrenalina em solução é susceptível a oxidação provocando a formação de melanina acastanhada, sem atividade vasoativa. O processo é acelerado pela presença de oxigênio, temperaturas elevadas, radiação e catalisadores. A elevação de pH também contribui para a rápida oxidação.

3. Degradação do bissulfito: A adrenalina pode ser atacada pelo bissulfito, especialmente em pH alcalino, por uma reação de sulfonação, originando um composto inativo. Entretanto, dificilmente este fenômeno ocorre e por isso os antioxidantes ainda são utilizados para melhorar a estabilidade da solução.

As aminas simpatomiméticas são termolábeis e sensíveis a oxidação, causando alteração de cor das soluções. O processo de degradação pode ser agravado por pH elevado, presença de luz e metais pesados. Contrariamente às aminas simpatomiméticas que necessitam além de pH baixo a presença de antioxidantes para sua preservação, a vasopressina, um polipeptídeo susceptível a hidrólise, é suficientemente estável em pH baixo (CARTWRIGHT & FYHR, 1988).

Já foi observado que certas condições de armazenamento a que são submetidos os tubetes contendo a solução anestésica podem alterar o pH e a concentração do vasoconstritor e, desta forma, o desempenho das soluções (GERKE *et al.*, 1978; FRY & CIARLONE, 1980; COOLEY & LUBOW, 1981; BRENNAN *et al.*, 1987; BERTFIELD *et al.*, 1992).

O pH de soluções anestésicas locais pode sofrer redução ao longo dos períodos de armazenamento devido às condições ambientais. Uma das causas desta queda é a oxidação dos sulfitos (antioxidantes) a sulfatos com a liberação de prótons, resultando em diminuição de pH (HONDRUM & EZELL, 1996).

A luz solar e a radiação de xenônio promovem rápida degradação oxidativa da adrenalina. O anel aromático absorve luz ultravioleta (UV), principalmente no comprimento de onda entre 300 a 380 nm, aumentando a excitação da molécula e acelerando a velocidade de oxidação. Os produtos derivados da oxidação tendem a aumentar a absorção de UV e piorar a degradação (THOMA & STRUVE, 1986).

A solução anestésica local, quando exposta à luz solar, sofre a ação dos raios ultravioletas que, sozinhos ou em combinação com os raios infravermelhos, provocam uma rápida diminuição da concentração do vasoconstritor. Também pode ser observada a redução do pH quando a solução é armazenada em ambiente com temperatura mais elevada (GERKE *et al.*, 1978; VOLPATO *et al.*, 2001).

Desta forma, para garantir uma maior estabilidade, as soluções anestésicas contendo vasoconstritor do tipo amina simpatomimética devem conter algum tipo de antioxidante, ser protegida da luz e apresentar pH adequado (CARTWRIGHT & FYHR, 1988).

Qualquer redução na concentração do vasoconstritor na solução anestésica resultará na diminuição de sua eficácia e no tempo de duração da anestesia (GERKE *et al.*, 1978), além de poder induzir reações teciduais indesejáveis.

WENNBERG *et al.* (1982) não observaram hipóxia tecidual após a infiltração

de soluções comerciais de lidocaína com adrenalina, com pH entre 3,5 e 4,0. Entretanto, deve ser considerada a possibilidade da ocorrência de reação inflamatória no local, especialmente com aquelas soluções armazenadas há algum tempo.

Alguns relatos clínicos apontam para reações adversas, principalmente em indivíduos que receberam soluções anestésicas contendo adrenalina como vasoconstritor estocadas por alguns meses, mesmo dentro do período de validade. A avaliação destas soluções mostrou queda no pH, causada, provavelmente, pela degradação do vasoconstritor devido à oxidação e à exposição à luz (SCHMIDT *et al.*, 1976).

Sobre os anestésicos locais encontrados no mercado brasileiro, VOLPATO *et al.* (2001) observaram que a maior parte das bulas das soluções anestésicas comerciais não especifica como deve ser o seu armazenamento ou se referem apenas à expressão "ao abrigo da luz e do calor". Estudando o pH, encontraram resultados na faixa de 6,5 a 4 para soluções sem vasoconstritor e entre 1,8 a 4 para soluções contendo aminas simpatomiméticas. Concluíram, através da análise do armazenamento das soluções por até 2 anos, que a melhor forma de estocagem seria dentro da caixa original do produto em geladeira (± 5°C).

5.6. PERFORMANCE DOS TUBETES E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

As condições de armazenamento poderiam ainda influenciar no desempenho dos tubetes odontológicos. No Brasil as soluções anestésicas são embaladas em tubetes anestésicos que apresentam, invariavelmente, um volume de 1,8 mL. Em outros países, os tubetes podem conter até 2,2 mL. Os tubetes anestésicos vendidos no mercado brasileiro podem ser de plástico ou vidro, de acordo com cada fabricante.

Os tubetes de plástico representam a maioria no mercado nacional, principalmente pelo menor custo deste material. Entretanto, o uso deste material foi abandonado em países como Estados Unidos, Canadá e Inglaterra devido às altas porcentagens de falha (ruptura ou vazamento) que proporciona.

Utilizando a pressão necessária para uma anestesia intraligamentar, MEECHAN *et al.* (1990) verificaram uma taxa de 1,4% de falha (quebra) nos tubetes de vidro e 75,1% de falha (vazamento) nos tubetes de plástico. Além disso, a pressão necessária para o vazamento em tubetes plásticos era muito menor que a pressão para provocar quebra dos tubetes de vidro.

MEECHAN *et al.* (1995) também testaram a influência da temperatura de armazenamento nas falhas de tubetes. Comparando temperatura ambiente e temperatura "alta" (37°C por 3h), concluíram que a força requerida para o

vazamento de tubetes plásticos submetidos a altas temperaturas era significativamente menor e a força necessária para quebra dos tubetes de vidro não foi alterada em altas temperaturas. VAN DER BIJL & ROSSOUW (1995) estudaram a resistência dos tubetes de vidro à pressão e a compressibilidade de seu êmbolo, relatando grande variabilidade entre as marcas testadas.

As condições de armazenamento inadequadas também poderiam levar a conseqüências indesejáveis danificando partes do tubete odontológico como o êmbolo e o diafragma. As variações de temperatura durante o período de armazenamento foram indicadas por COOLEY & LUBOW (1981) como possíveis responsáveis pela contaminação de tubetes anestésicos por partículas de silicone e cera, provavelmente vindos do êmbolo de borracha.

O diafragma de borracha do tubete odontológico, através de sua propriedade de deformação, é o principal responsável pela criação de uma força de aspiração nos mecanismos de ação das seringas auto-aspirantes (MEECHAN & McCABE, 1992). Assim, o sucesso da aspiração prévia à injeção do anestésico local, que é um desafio para a odontologia e discutido por muitos anos (SICHER, 1946; JORGENSEN, 1952), depende da integridade do tubete anestésico.

A aspiração, um procedimento essencial para a anestesia local segura e eficaz, nem sempre é executada pelo cirurgião dentista, ao contrário dos

profissionais da área médica (MEECHAN & ROOD, 1992). Este fato talvez ocorra por que muitos dentistas julgam que a aspiração positiva é um acontecimento de baixa incidência.

MEECHAN & BLAIR (1989) demonstraram, estudando sistemas de aspiração em 440 pacientes submetidos à anestesia do nervo alveolar inferior, que apesar da grande variabilidade entre operadores e sistemas de seringa, o índice de aspiração positiva chegou a 18,9%, semelhante ao relato de DANIELSSON *et al.* (1984) que obtiveram 11,3% de casos positivos em 1662 bloqueios mandibulares, ou seja, a aspiração positiva não é incomum e deve ser prevenida.

5.7. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica de análise qualitativa e quantitativa que faz a separação dos constituintes de um composto, baseada em uma fase sólida estacionária (coluna) e em uma fase móvel líquida, a qual é normalmente constituída por um tampão em determinada proporção com um solvente orgânico. Uma bomba impulsiona a fase móvel contida em um reservatório. Um injetor manual ou automático introduz a amostra na fase móvel que a arrasta até a coluna. Um detector e um integrador de dados mede a quantidade dos constituintes por comparação com padrões (USP, 1995).

RAMACCIATO, J. C. AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DAS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS COMERCIAIS E DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DOS TUBETES SOB DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

A CLAE é um método utilizado em vários estudos para quantificar componentes, como, por exemplo, vasoconstritores em amostras (SCRATCHLEY *et al.*, 1979; MUSCH *et al.*, 1985; SVENSSON & GRÖNINGSSON, 1990; CANCAÑON *et al.*, 2001) e o nível plasmático de anestésicos locais após sua aplicação (ADAMS, 1989; VLEETER *et al.*, 1996).

A determinação da concentração plasmática de anestésicos locais é um método útil para a pratica clínica (ADAMS, 1989), podendo também ser utilizado para controle de qualidade de soluções comerciais.

Devido à possibilidade das condições de armazenamento das soluções anestésicas influenciarem na estabilidade do seu pH e na manutenção da concentração dos seus componentes, além da preservação das características físicas do tubete, podendo alterar a qualidade da anestesia e a dor durante a injeção; o presente trabalho teve por objetivo verificar alterações no pH e na concentração dos sais anestésicos e vasoconstritores, assim como a performance dos tubetes odontológicos disponíveis no comércio brasileiro, quando armazenados de três diferentes maneiras e durante o período de um ano.

6. PROPOSIÇÃO

Com base no exposto, o presente trabalho teve por objetivos:

1. Avaliar o pH de soluções anestésicas locais disponíveis no comércio brasileiro com ou sem vasoconstritor associado e a concentração dos sais anestésicos e vasoconstritores, sob três diferentes condições de armazenamento durante o período de um ano dentro da validade indicada pelo fabricante e;
2. Correlacionar possíveis alterações dos valores de pH e concentração dos sais anestésicos e vasoconstritores.
3. Avaliar as propriedades físicas dos tubetes anestésicos armazenados pelo período de um ano nas três diferentes condições, quanto à resistência as falhas, capacidade de aspiração e desempenho do diafragma.

PROPOSIÇÃO

7. MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de um ano (outubro/2001 a outubro/2002), mensalmente, foram avaliados o pH e a concentração do sal anestésico e do vasoconstritor de três tubetes de dois lotes diferentes (n=6), considerando-se cada uma das diferentes condições de armazenagem, das seguintes soluções anestésicas disponíveis no Brasil:

Quadro 2 – Soluções Anestésicas analisadas no estudo.

	Soluções Anestésicas	Lote 1 validade	Lote 2 validade
1	**lidocaína 2% sem vasoconstritor:** Lidocaína (Probem®)	0140093 04/03	0150107 05/03
2	**lidocaína 2% com adrenalina 1:50.000:** Lidocaina 50 - Alphacaine® (DFL)	0012E04 12/02	0105E02 05/03
3	**lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000:** Lidocaina 100 – Alphacaine® (DFL)	0010D09 10/02	0011D13 11/02
4	**lidocaína 2% com fenilefrina 1:2.500:** Biocaína® (Dentisply) Novocol® (S.S. White)	2181 01/03 OOP 01/03	2383 02/03 OEN 04/03
5	**lidocaína 3% com noradrenalina 1:50.000:** Lidostesim (Probem®)	0120127 08/02	0140070 10/02
6	**prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL:** Biopressin® (Dentisply) Citocaína® (Cristália) Prilostesina® (Probem)	2426 02/03 0008333 02/03 0150106 05/03	2428 02/03 1051158 05/03 0170118 06/03
7	**mepivacaína 3% sem vasoconstritor:** Mepivacaína (DFL®)	0011A12 11/03	0102A01 02/04
8	**mepivacaína 2% com noradrenalina 1:100.000:** Scandicaine 2%® (Septodont) Mepivacaína 2% (DFL®)	1K3202 03/03 0012B11 12/02	1K3203 03/03 0102B01 02/03
9	**mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000:** Scandicaine 2% especial® (Septodont) Mepivacaína 2% Forte (DFL®)	1K3323 03/03 0010C07 10/02	1K3324 03/03 0103C01 03/03

Assim, ao final do experimento, considerando-se os três tubetes dos dois lotes utilizados, as três condições de armazenagem, 14 soluções e 13 períodos de estudo, foram realizadas 3276 análises de pH e 5382 análises cromatográficas, envolvendo os sais anestésicos e vasoconstritores.

7.1. *MATERIAL*

Substâncias utilizadas para as análises cromatográficas:

Foram utilizados na composição das diversas fases móveis e curvas de calibração os seguintes reagentes e padrões:

Reagentes

1) Água destilada, deionizada, ultrapurificada (EASYpure RF - compact ultrapure water system, Barnsted®) e esterilizada através de filtro 0,2 µm (Milli-Q®).
2) Acetonitrila (ACN), pureza grau HPLC, Omnisolv® (EM Science, Merck® S.A. Indústrias Químicas).
3) Ácido acético glacial, pureza grau HPLC, Sigma-Aldrich®.
4) Ácido fosfórico, pureza grau HPLC, Sigma-Aldrich®.
5) Hidróxido de sódio, Sigma-Aldrich®.
6) Fosfato de potássio monobásico, Sigma-Aldrich®.
7) Fosfato de sódio dibásico, Sigma-Aldrich®.
8) 1-octanosulfonato de sódio, Sigma-Aldrich®.

9) EDTA, Sigma-Aldrich®.

10) Fluorescamina, Sigma-Aldrich®.

Padrões

1) Cloridrato de lidocaína, Sigma-Aldrich®.

2) Cloridrato de prilocaína, cedido pela CRISTÁLIA® – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

3) Cloridrato de mepivacaína, cedido pela DFL® – Indústria e Comércio Ltda.

4) Bitartarato de adrenalina, Sigma-Aldrich®.

5) Bitartarato de noradrenalina, Sigma-Aldrich®.

6) Hidrocloreto de fenilefrina, Sigma-Aldrich®.

7) Felipressina 25 UI/mL, cedido pela CRISTÁLIA® – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

7.2. *MÉTODOS*

CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM

Os tubetes contendo as soluções foram mantidos durante o período de estudo em três condições de armazenagem:

1. **Grupo Geladeira**: dentro da caixa original em geladeira, sob temperatura

média de 5°C (aferida semanalmente);

2. **Grupo Caixa**: em temperatura do ambiente[1] dentro da caixa original, isto é, sob abrigo da luz;

3. **Grupo Exposto**: em temperatura do ambiente[1] fora da caixa original, com os tubetes dispostos sobre uma bancada sob mesmas condições de luminosidade, luz artificial por aproximadamente 10h/dia e luz solar, obedecendo às variações climáticas mensais.

ANÁLISE DE pH

As medidas de pH foram feitas em pHmetro ORION® modelo 290A acoplado a um micro-eletrodo LAZAR BNC (Figura 1). As condições de análise do pH foram estabelecidas através de validação com soluções tampão Merck® (Merck S.A. Indústrias Químicas) de pH conhecido (4,0 e 7,0) e testes de concordância entre as medidas aferidas com o eletrodo convencional e o microeletrodo, atestando sua confiabilidade.

[1] Temperatura média diária em Piracicaba obtida junto ao CIAGRI (Centro de Informática do Campus "Luiz de Queiroz") da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (ESALQ-USP).

Figura 1 - Foto ilustrativa do pHmetro e microeletrodo utilizados.

ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DOS SAIS ANESTÉSICOS E VASOCONSTRITORES POR CLAE

As análises cromatográficas de todos os componentes, com exceção da felipressina, foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica na Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, em equipamento com bomba trifásica modelo LC-STAR 9012 (Varian Inc.®), detector ultra-violeta UV-VIS LC-STAR 9050 e integrador computadorizado sistema LC-STAR (Varian Inc.®) (Figura 2). O comprimento de onda para detecção e a fase móvel utilizada variaram de acordo com o analito dosado.

Para todos os métodos a fase móvel utilizada foi uma mistura isocrática de diferentes tampões (filtrado em sistema a vácuo acoplado a um filtro Sartorius® de 0,22 µm) e um solvente orgânico (acetonitrila). As diferentes fases móveis eram degaseificadas durante 10 minutos através de ultrasom (Thorton Inpec Eletrônica Ltda., modelo TS50®).

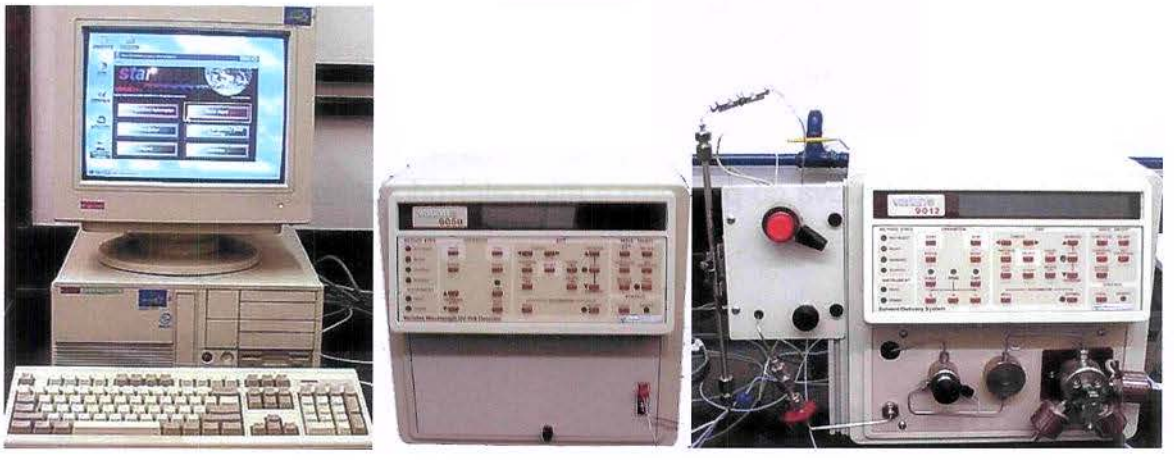


Figura 2 – Foto ilustrativa do equipamento de cromatografia utilizado.

As análises do vasoconstritor felipressina, presente em todas as soluções comerciais de Prilocaína a 3% (Citocaína®, Biopressin® e Prilostesina®) foram realizadas pela BIOAGRI Laboratórios Ltda.

CURVAS DE CALIBRAÇÃO

A estimativa da concentração dos componentes analisados nas amostras das

soluções anestésicas comerciais foi realizada através da equação gerada por uma curva de calibração de cinco pontos (um com a concentração provável da amostra, dois com concentração abaixo e dois com concentração acima) utilizando os padrões já descritos.

A curva demonstra a faixa de linearidade dentro de um dado intervalo (entre o maior e o menor nível mensurável de cada componente analisado), de forma a obter resultados proporcionais à concentração do sal ou vasoconstritor. Os dados obtidos foram analisados para determinar a precisão, exatidão e a linearidade do método empregado. Foi determinado também o limite de quantificação e detecção.

LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO (LQ) E DE DETECÇÃO DO MÉTODO (LD)

Os limites foram estabelecidos através da análise dos padrões das soluções, sendo o limite de quantificação considerado o menor nível determinável, observando-se a razão de 5:1 entre o sinal e o ruído da linha de base. O menor nível detectável, observando-se a razão de 3:1 entre o sinal e o ruído da linha de base, foi considerado o limite de detecção. Nenhuma interferência significativa foi apresentada pela amostra branco (fase móvel) no tempo de retenção dos componentes analisados.

ANÁLISE DOS SAIS ANESTÉSICOS

O método de dosagem dos sais anestésicos lidocaína, prilocaína e mepivacaína utilizou comprimento de onda de 254 nm (ADAMS *et al.*, 1989; USP, 1995). Para as análises de todos os sais, a coluna utilizada foi a C18 (Symmetry® - 3,5 µm 4,6 X 75 mm da Waters®, Ireland), trabalhando com temperatura entre 20 a 25° ± 1°C, fluxo de 2 mL/min e sensibilidade ajustada para 0,100 AUFS.

O tempo de retenção previsto para a análise dos sais foi de 0,56 min para a lidocaína, 0,58 min para a prilocaína e 0,52 min para a mepivacaína.

ANESTÉSICOS LOCAIS à BASE DE LIDOCAÍNA e PRILOCAÍNA

A fase móvel para a lidocaína e prilocaína foi constituída de 50 mL ácido acético glacial e 930 mL H_2O, com pH ajustado para 3,4 através da adição de hidróxido de sódio 1 N. Foram utilizados 4 volumes desta solução para cada volume de acetonitrila (80:20, v/v).

As diluições do padrão de lidocaína e prilocaína para as curvas de calibração foram obtidas através da dissolução do cloridrato de lidocaína ou prilocaína em fase móvel.

As amostras das soluções anestésicas foram diluídas em tubos tipo eppendorf utilizando a solução comercial e fase móvel (1:10, v/v) para a injeção dentro do sistema.

A Figura 3 mostra as curvas de calibração obtidas para os sais lidocaína e prilocaína, respectivamente. As seguintes relações foram estabelecidas à partir das curvas: concentração = 10^{-5} x (área do cromatograma) + 0,7538 (R^2=0,9984) para lidocaína e concentração = $2{,}10^{-7}$ x (área do cromatograma) + 1.3383 (R^2=0,9938) para a prilocaína. O limite de quantificação e detecção foi de 1,25 mg/mL para ambos os sais.

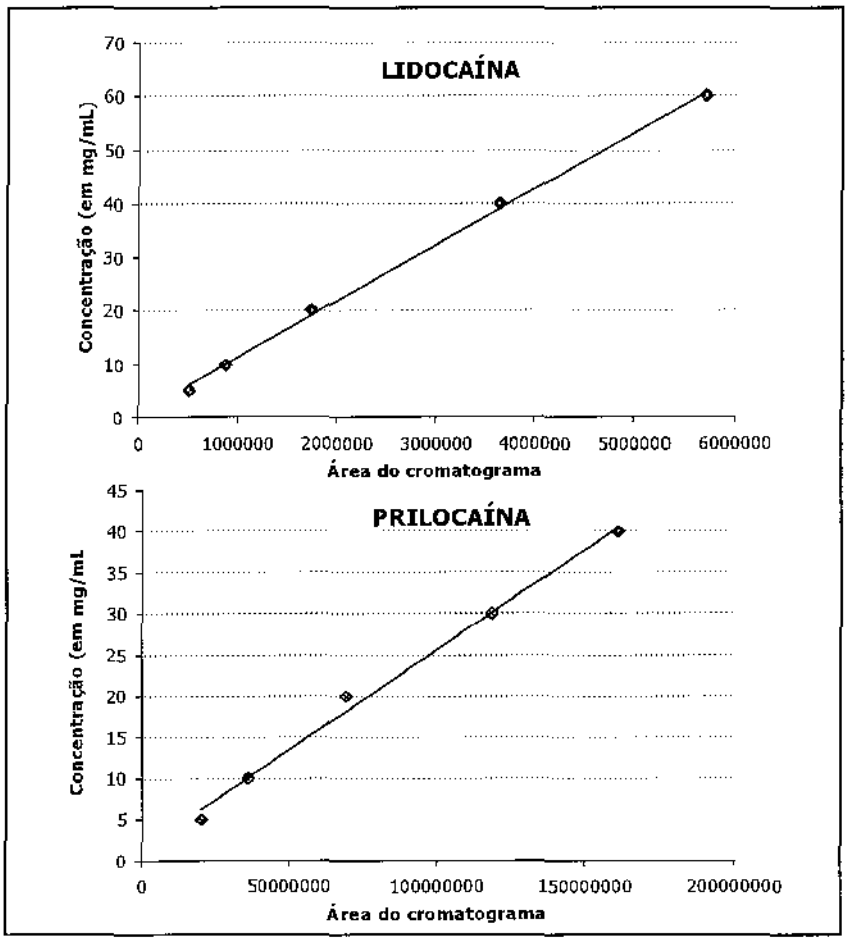


Figura 3. Curvas de calibração obtidas para os sais lidocaína e prilocaína.

ANESTÉSICOS LOCAIS À BASE DE MEPIVACAÍNA

A fase móvel foi constituída por um tampão de fosfato de sódio 0,05 M com pH acertado para 5,8 e acetonitrila (70:30, v/v).

A diluição do padrão de mepivacaína para a curva de calibração foi obtida através da dissolução do sal (cloridrato) em fase móvel.

As amostras das soluções anestésicas foram diluídas em tubos tipo eppendorf utilizando a solução comercial e fase móvel (1:100, v/v) para a injeção.

A Figura 4 mostra a curva de calibração obtida para a mepivacaina. A seguinte relação foi estabelecida à partir da curva: concentração = 24,76 x Log N (área do cromatograma) – 333,38 (R^2=0,9756). O limite de quantificação e detecção foi de 1,25 mg/mL.

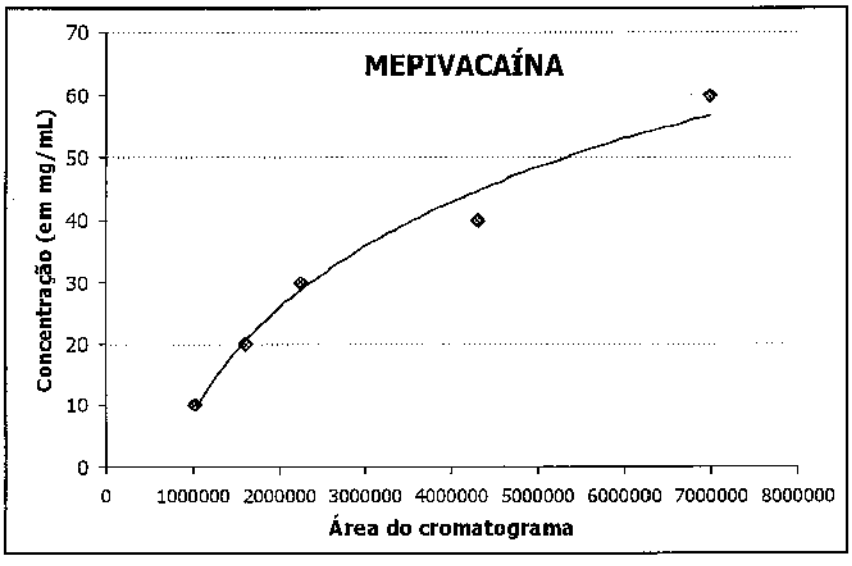


Figura 4. Curva de calibração obtida para a mepivacaína.

ANÁLISE DOS VASOCONSTRITORES

As soluções que apresentaram vasoconstritor na sua composição foram submetidas à dosagem cromatográfica adicional.

O detector para análise dos vasoconstritores do grupo das aminas simpatomiméticas também foi o ultravioleta, porém com comprimento de onda de 280nm. A coluna utilizada foi a C18 (Symmetry® - 3,5 µm 4,6 X 75 mm da Waters®, Ireland), trabalhando com temperatura entre 20 a 25° ± 1°C, fluxo de 2 mL/min e sensibilidade ajustada para 0,100 AUFS.

O método utilizado para a dosagem dos três vasoconstritores do grupo das aminas simpatomiméticas (adrenalina, noradrenalina e fenilefrina) foi adaptado segundo uma técnica previamente descrita (SUPELCO, 2001).

ADRENALINA e NORADRENALINA

A fase móvel foi feita a partir de 1 L de tampão fosfato de potássio 50 mM, 200 mg/L de 1-octanosulfonato de sódio e 100 mg/L de EDTA, com pH ajustado para 3,0 com gotejamento de ácido fosfórico. Na solução resultante foi adicionada acetonitrila na proporção 95:5 (v/v). O tempo de retenção para as análises foi de 0,65 e 0,70 min, respectivamente para adrenalina e noradrenalina.

Os padrões para a curva de calibração foram obtidos através da dissolução do bitartarato de adrenalina ou bitartarato de noradrenalina, em fase móvel. As

amostras das soluções comerciais foram injetadas para análise sem diluição.

A Figura 5 mostra as curvas de calibração obtidas para os vasoconstritores adrenalina e noradrenalina, respectivamente. As seguintes relações foram estabelecidas à partir das curvas: concentração = 10^{-4} x (área do cromatograma) + 1,2802 (R^2=0,9996) para adrenalina e concentração = $2,10^{-4}$ x (área do cromatograma) – 0,9902 (R^2=0,9992) para a noradrenalina. O limite de quantificação e detecção foi de 0,3125 µg/mL.

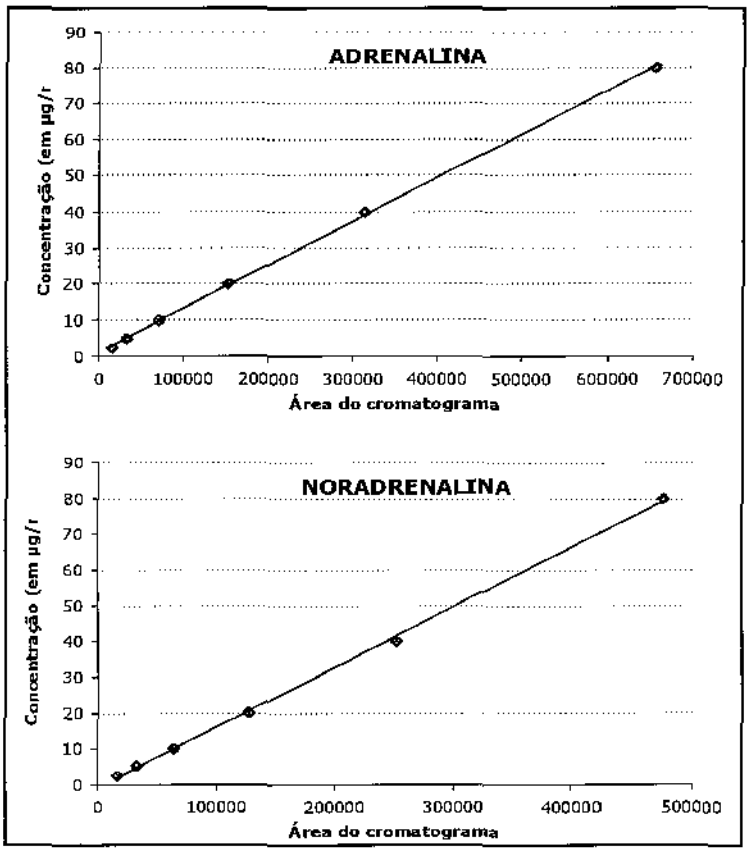


Figura 5. Curvas de calibração obtidas para a adrenalina e noradrenalina.

FENILEFRINA

Para a análise da fenilefrina, as condições cromatográficas foram as mesmas da adrenalina e noradrenalina. A fase móvel também foi a mesma, porém com proporção da solução e acetonitrila ajustada para 85:15 (v/v). O tempo de retenção para a análise de fenilefrina foi de 0,4 min.

O padrão para a curva de calibração foi obtido através da dissolução de hidrocloreto de fenilefrina em fase móvel. As amostras de soluções comerciais com fenilefrina foram injetadas para análise sem qualquer diluição.

A Figura 6 mostra a curva de calibração obtida para a fenilefrina. A seguinte relação foi estabelecida à partir da curva: $2{,}10^{-4}$ x (área do cromatograma) + 13,195 (R^2=0,9978). O limite de quantificação e detecção foi de 12,5 µg/mL.

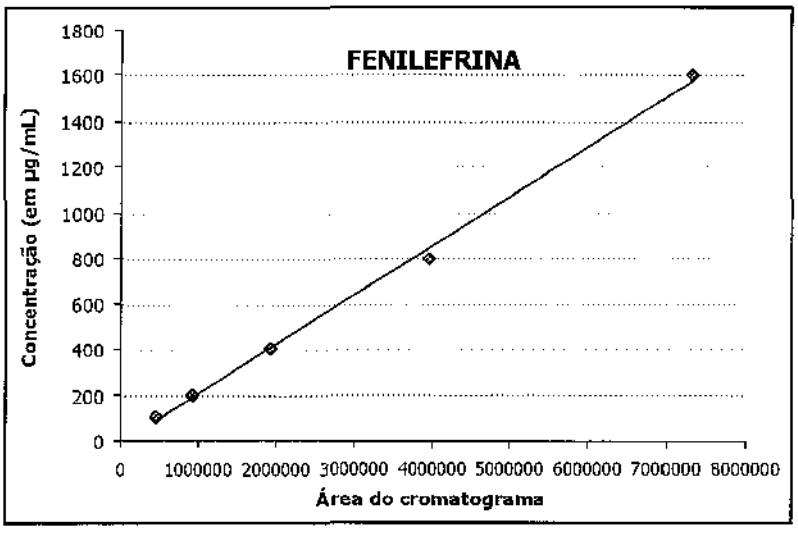


Figura 6. Curva de calibração obtida para a fenilefrina.

Análise cromatográfica do vasoconstritor *FELIPRESSINA*

As análises de felipressina foram feitas seguindo o método descrito por SVENSSON & GRÖNINGSSON (1990).

O detector utilizado foi o de fluorescência, com comprimento de onda de excitação ajustado para 390nm e de emissão para 490nm. A coluna utilizada foi a RP18 Lichrospher (5 µm, 12.5 X 4.0 mm), com temperatura fixada para 30° ± 1°C. O fluxo foi de 1 mL/min para a fase móvel I e II e de 0,25 mL/min para o reagente pós-coluna. As amostras foram injetadas por um injetor automático.

As fases móveis foram preparadas a partir de tampão fosfato e acetonitrila. Fase móvel I, acetonitrila, tampão fosfato 0,05 M pH 6,0 (12:88, v/v) para a remoção da prilocaína da amostra, fase móvel II, acetonitrila, tampão fosfato 0,05M pH 6,00 (20:80, v/v) para a cromatografia da felipressina juntamente com o reagente pós-coluna, fluorescamina 0,3 g/L dissolvida em acetonitrila. O tempo de retenção previsto foi de aproximadamente 5 min. As amostras de soluções comerciais com felipressina foram injetadas para análise sem diluição. A Figura 7 mostra a curva de calibração obtida para a felipressina. A seguinte relação foi estabelecida à partir da curva: 1.10^{-7} x (área do cromatograma) - 0.0036 (R^2=0.9993). O limite de quantificação e detecção foi de 0.007 UI/mL.

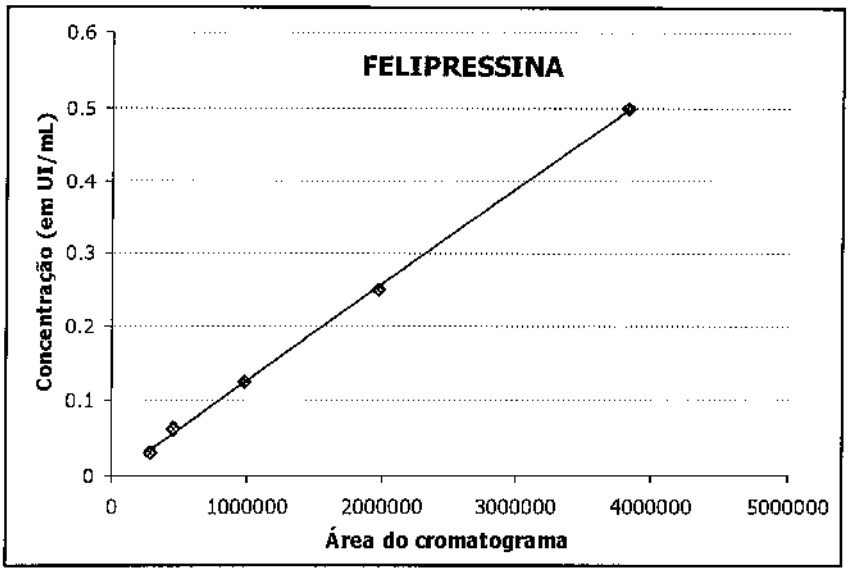


Figura 7. curva de calibração obtida para a felipressina.

CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS PADRONIZADAS

O Quadro 3 mostra as condições cromatográficas padronizadas para as análises realizadas no laboratório de análises químicas da FOP-UNICAMP e pela BIOAGRI Laboratórios Ltda.

Quadro 3 - Condições cromatográficas padronizadas para as análises.

	Tempo de retenção	*Fase móvel*	*pH*	*λ*	*Fluxo*	*Volume de injeção*
Adrenalina Noradrenalina	0,75 min 0,55 min	95:5	3,0	280	2 mL/min	100 µL
Fenilefrina	0,40 min	85:15	3,0	280	2 mL/min	100 µL
Lidocaína Prilocaína	0,60 min 0,50 min	80:20	3,4	254	2 mL/min	100 µL
Mepivacaína	0,50 min	70:30	5,8	254	2 mL/min	100 µL
Felipressina	5 min	I – 88:12 II – 80:20	6,0	390 410	1mL/min	20 µL

TESTES COMPLEMENTARES

As características físicas dos tubetes foram avaliadas por cinco testes complementares. Desta forma a performance dos tubetes foi analisada através da elasticidade, recuperação e deformação do diafragma, capacidade de aspiração e resistência à falha. Todos estes testes foram conduzidos no departamento de Materiais Dentários da Universidade de Newcastle upon Tyne (Inglaterra).

Os testes complementares utilizados para avaliar o desempenho foram:

1) Movimento do Êmbolo;
2) Aspiração;
3) Penetrometro;
4) Diafragma;
5) Falha.

Para os testes, Movimento do êmbolo (1), Aspiração (2), Penetrômetro (3) e Diafragma (4) foram utilizados dez tubetes de um mesmo lote de cada solução comercial armazenados por um ano nas três condições. Para o teste Falha (5), o número de tubetes foi aumentado para vinte, devido à necessidade de um número maior para a aplicação da equação de probabilidade de fratura Weibull.

Os componentes testados nos cinco testes de desempenho propostos estão destacados na Figura 8.

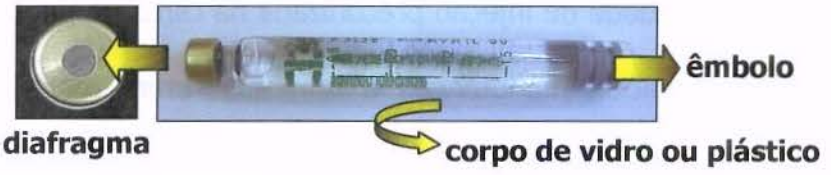


Figura 8 – Componentes estudados: diafragma, êmbolo e corpo.

Os testes movimento do êmbolo (1), aspiração (2), diafragma (4) e falha (5) foram executados utilizando uma Máquina Instron® modelo 5567 (UK) acoplada a um computador utilizando o software Merlin® para elaboração dos métodos, execução dos testes e registro dos resultados obtidos.

TESTE 1 – MOVIMENTO DO ÊMBOLO

O objetivo deste teste foi medir a força necessária para iniciar e manter o movimento do êmbolo dos tubetes odontológicos (inicial e manutenção), até a estabilização da força e em seguida, após uma pausa de 15s, a força necessária para reiniciar o movimento do êmbolo (reiniciar).

Nesse teste, conforme ilustrado na Figura 9, o tubete foi inserido em uma seringa convencional auto-aspirante de anestesia local (Duflex®) e uma agulha longa 27G (BD®) foi posicionada. O conjunto (seringa-tubete-agulha) foi colocado em contato com a ponta ativa da máquina Instron®, a fim de se aplicar uma pressão no êmbolo. A velocidade de compressão para este teste foi de 2,5

mm/min, simulando a velocidade de injeção preconizada na clínica (1 mL/minuto). As três forças medidas (inicial, manutenção e reiniciar) foram registradas no computador em Newton (N), resultando em uma curva.

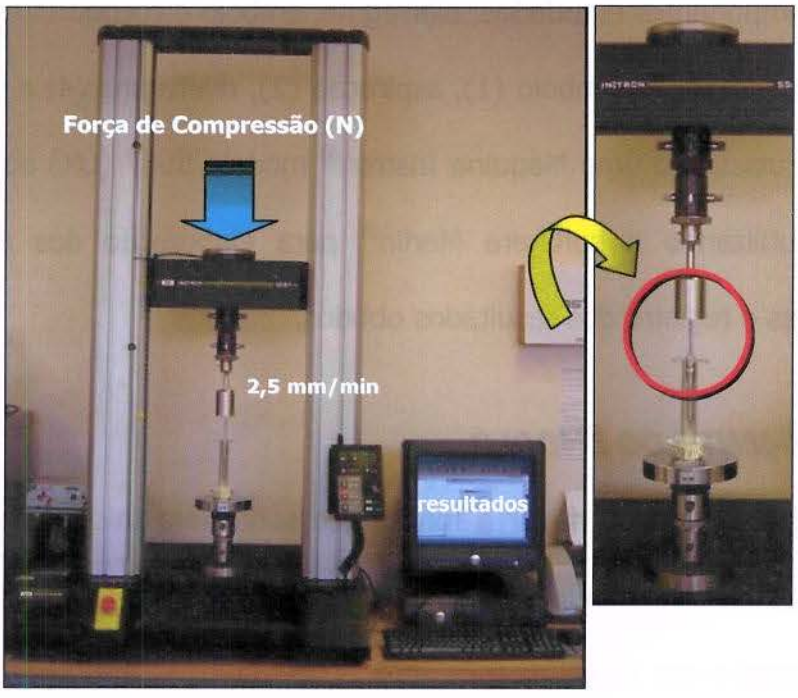


Figura 9 – Teste de movimentação do êmbolo.

A Figura 10 representa a curva característica obtida durante o teste de Movimento do êmbolo. Um pico de força para iniciar o movimento do tubete (**I**), caindo em seguida durante a fase de manutenção do movimento (**M**) até a estabilização da força. Após uma pausa de 15 segundos, a compressão foi reativada e a força para reiniciar a movimentação do êmbolo (**R**) registrada.

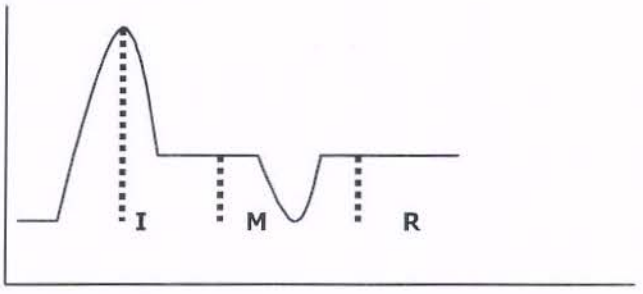


Figura 10 - Perfil de uma curva típica obtida.

TESTE 2 – ASPIRAÇÃO

A avaliação da capacidade de aspiração foi medida com um modelo experimental previamente utilizado em estudos com sistemas de aspiração (MEECHAN *et al.*, 1988, 1989, 1992). O objetivo deste teste foi medir a força necessária para a aspiração de uma tinta azul (Bonney's Blue ou azul de Bonney) e, em seguida, verificar a força necessária para iniciar e manter o movimento do êmbolo após a aspiração positiva, conforme descrito no teste 1.

Nesse teste o tubete foi inserido em uma seringa convencional auto-aspirante de anestesia local (Duflex®) com uma agulha longa 27G (BD®). O conjunto seringa-tubete-agulha foi colocado em contato com a ponta ativa da máquina Instron. A velocidade de compressão para o teste foi 2,5 mm/min e foram utilizados ciclos com forças incrementais a partir de 1 N e aumentando para 2, 3, 4, até a aspiração positiva ou até o máximo de 10 N. Após cada incremento de força, a carga foi liberada para verificar a existência do líquido azul no tubete. A força em

que obtida com a aspiração positiva foi registrada, de tal forma que quanto maior a força, pior a capacidade de aspiração do conjunto.

Em seguida, o mesmo tubete foi submetido a um teste similar ao teste 1, porém verificando-se apenas a força necessária para iniciar e manter o movimento do êmbolo. A velocidade de compressão para este teste, também foi de 2,5 mm/min. Todos os resultados foram registrados no computador. A Figura 11 ilustra a execução deste teste.

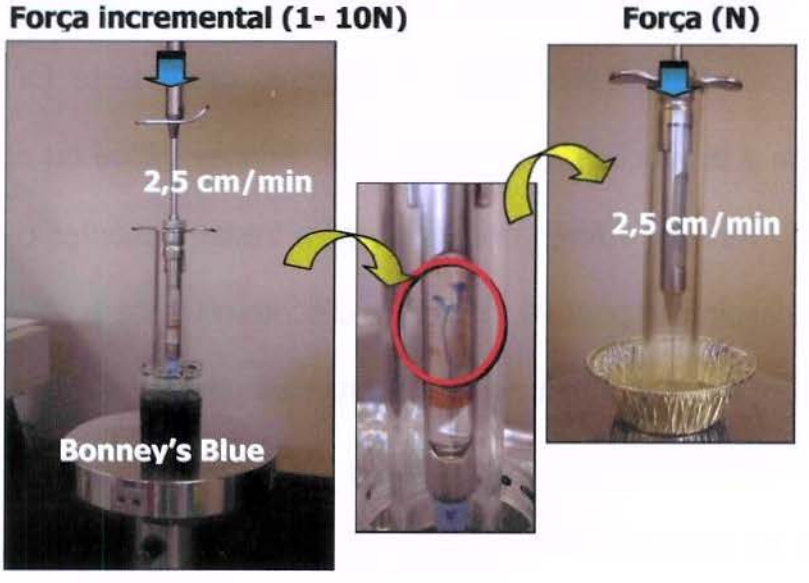


Figura 11 - Teste de aspiração.

TESTE 3 – PENETRÔMETRO

O objetivo deste teste foi medir a elasticidade do diafragma com uma carga estabelecida previamente e sua capacidade de retornar ao estado original

(recuperação). O aparelho utilizado foi o penetrômetro (Transhope-seta®, Inglaterra) acoplado a um polígrafo para registro das curvas obtidas.

Nesse teste o tubete foi posicionado de forma que o diafragma ficasse em contato com a ponta ativa acoplada ao penetrômetro, aonde foi exercida uma força equivalente a 2 N. A força foi aplicada durante 10s e imediatamente removida, os tubetes foram submetidos a dois ciclos com intervalo de 30s.

Após o registro das duas curvas de cada tubete, foi calculada a capacidade de recuperação do diafragma ao estado original, em porcentagem, com a fórmula capacidade de recuperação = (b/a) x 100. A Figura 12 mostra o esquema do teste e como foram medidas a elasticidade e recuperação do diafragma.

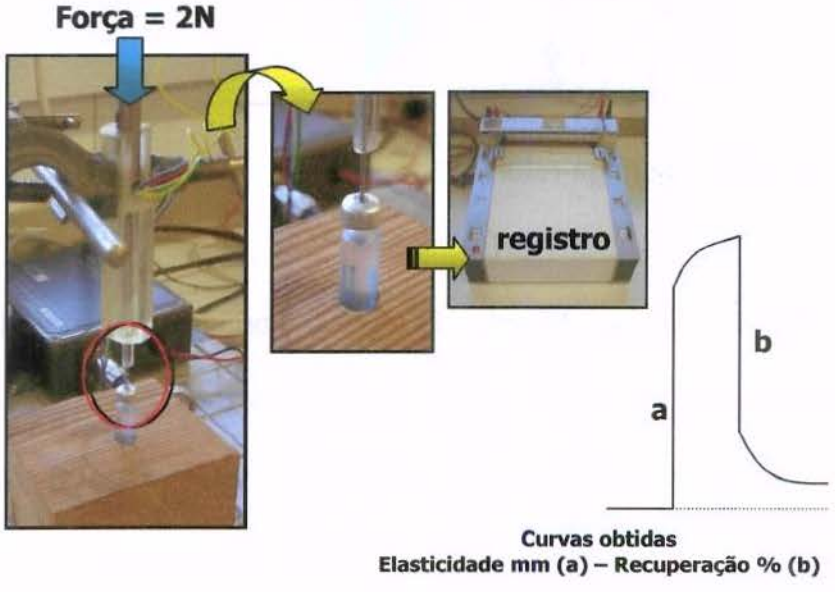


Figura 12 – Teste do Penetrometro e medidas da elasticidade e recuperação.

TESTE 4 – DIAFRAGMA

O objetivo deste teste foi medir a deformação em milímetros do diafragma quando submetido a uma força equivalente a 10N. Nesse teste o tubete foi inserido em uma seringa Rotor (Figura 13), que possibilita aplicar a força exclusivamente no diafragma, sem afetar o êmbolo (o contato ocorre entre a seringa e a parede do tubete) conforme mostra a Figura 13.

Figura 13 - Conjunto seringa-rotor.

Para este teste não foi utilizada agulha. O conjunto seringa-tubete foi colocado em contato com a ponta ativa da máquina Instron® e submetido a dois ciclos de compressão com velocidade de 0,5 cm/min e carga de 10N. As curvas foram registradas no computador. A Figura 14 mostra o esquema do teste do diafragma.

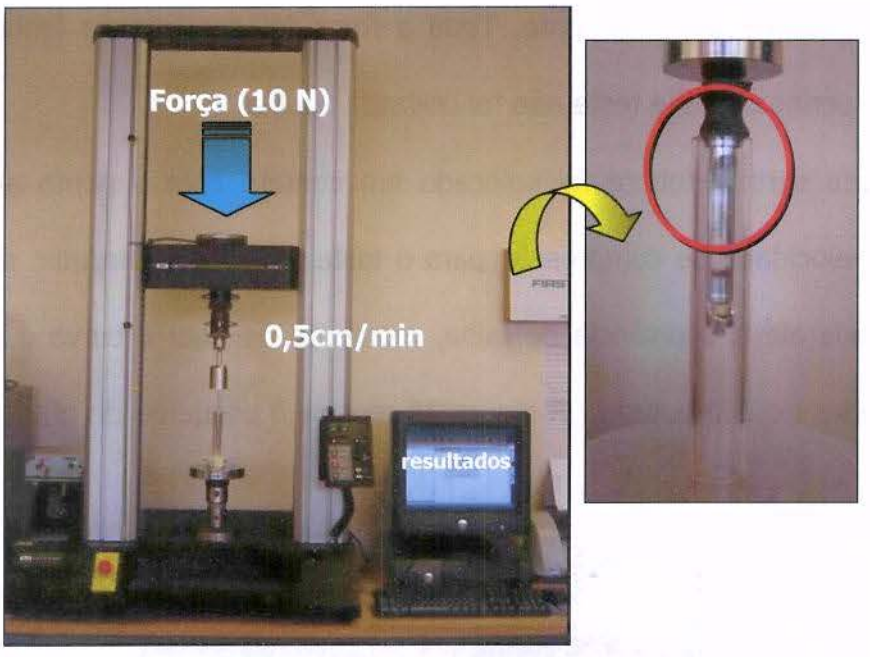


Figura 14 - Teste do Diafragma.

TESTE 5 – FALHA

O modelo experimental utilizado foi aquele desenvolvido por MEECHAN & McCABE (1986). O objetivo deste teste foi medir a força necessária para ocorrer falha do tubete anestésico. Foram observados três tipos de falha: vazamento no êmbolo (mais freqüente nos tubetes de plástico), explosão do diafragma com vazamento (comum tanto em tubetes de plástico quanto de vidro) e fratura do tubete (relacionado principalmente aos tubetes de vidro).

Nesse teste, o tubete foi inserido em uma seringa sem dispositivo de aspiração, de superfície plana para que o diafragma não sofresse pressão

localizada facilitando seu rompimento. Toda a força foi exercida no êmbolo em contato com a seringa. Nesse teste não foi utilizada agulha.

O conjunto seringa-tubete foi colocado em contato com a ponta ativa da máquina e a velocidade de compressão para o teste foi de 2,5 mm/min, sendo a força aumentada até a ocorrência de falha, momento no qual a curva e a força foram registradas no computador. A Figura 15 mostra o esquema de obtenção do teste.

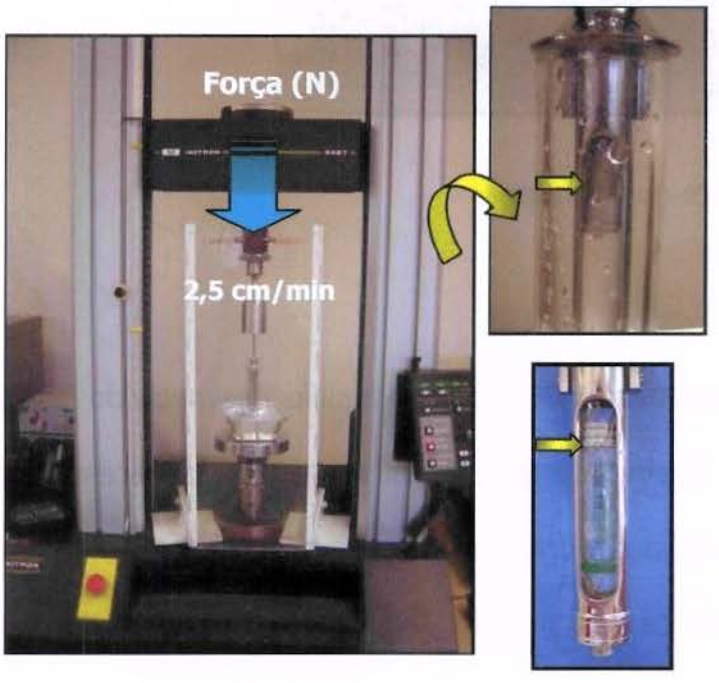


Figura 15 – Teste de Falha.

A força registrada para falha do tubete foi utilizada para o cálculo da probabilidade de fratura/falha do tubete através da equação Weibull.

A distribuição de Weibull foi adaptada para testes de materiais dentários por McCABE & CARRICK (1986). A equação de Weibull possibilita determinar a probabilidade teórica de fratura sob diferentes pressões.

$$Pf = 1 - \exp\left\{-\left[\frac{\delta - \delta_u}{\delta_0}\right]^m\right\}$$

Pf (probabilidade de fratura), δ (força aplicada), δ_u, δ_o e ^{m} são constantes.

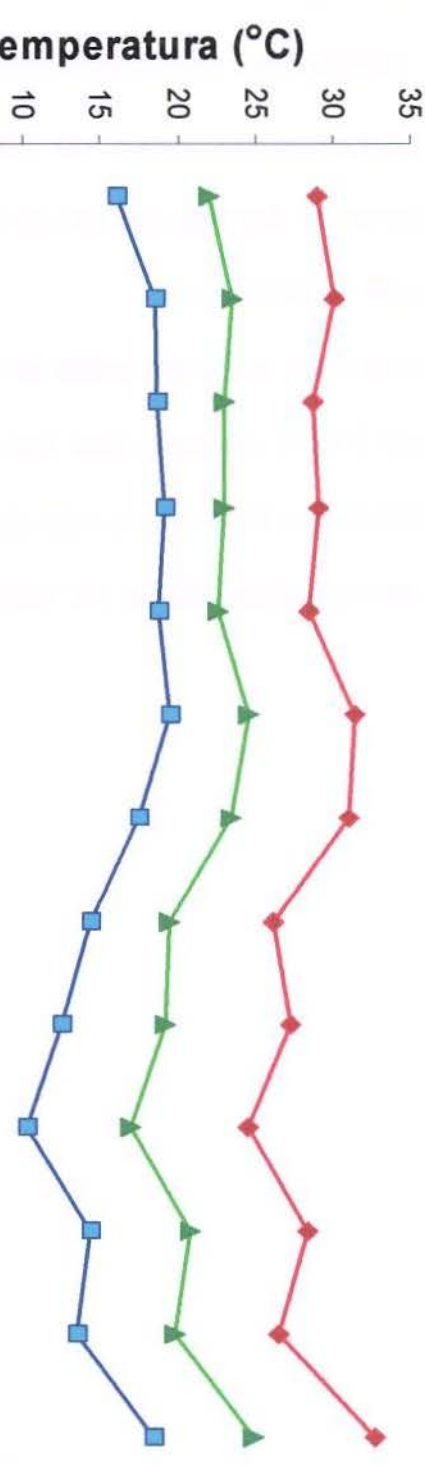
FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

As médias de pH, da concentração do sal anestésico e do vasoconstritor de cada solução anestésica resultantes das medidas realizadas ao longo do experimento e sob os diferentes métodos de armazenagem, foram avaliadas por análise de variância multifatorial e teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Para testar se havia correlação entre o pH e as concentrações de sal anestésico ou vasoconstritores foi empregada o teste de correlação de Pearson.

8. RESULTADOS

As médias de temperaturas mensais foram obtidas através do site http://www.ciagri.usp.br/~emdabreu/, do Departamento de Física e Metereologia, da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz - Esalq-USP, Piracicaba-SP e estão representadas no Gráfico 1.

A temperatura ambiente média em Piracicaba, conforme apontado no gráfico, oscilou entre 17,1°C no mês mais frio (julho/2002) e 25°C no mês mais quente (outubro/2002) que foi o último mês de análise das soluções anestésicas. Assim a amplitude térmica anual foi de 8°C com uma média de 21,9°C para o período de estudo.



	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Tmax.	29	30.1	28.8	29.2	28.5	31.5	31.2	26.3	27.4	24.7	28.5	26.7	32.9
Tmin.	16.1	18.6	18.7	19.2	18.8	19.5	17.6	14.4	12.6	10.3	14.4	13.6	18.5
Tmed.	22.1	23.6	23	23.1	22.7	24.6	23.6	19.6	19.3	17.1	20.9	19.9	25

Gráfico 1 – Médias de Temperatura em Piracicaba (C°) – SP.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções à base de lidocaína mostrou que houve interação ($p<0,05$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

As comparações entre os períodos e também entre os métodos de armazenagem em cada período, considerando cada marca mostraram que, de uma maneira geral e como pode ser observado no Gráfico 2, as soluções mantiveram o pH estável quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem. Entretanto, quando comparadas as diferentes formas de armazenagem dentro de um mesmo período, praticamente todas as soluções apresentaram médias maiores de pH ($p<0,05$) quando armazenadas em geladeira, seguidas pelas médias obtidas pela armazenagem dentro da caixa. A forma de armazenagem "EXPOSTO" produziu as menores médias ($p<0,05$). O Gráfico 2 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas à base de lidocaína, dentro das condições de armazenagem.

	GELADEIRA													CAIXA												EXPOSTO											
	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biocaina	4.49	4.40	4.47	4.48	4.09	4.59	4.49	4.38	4.60	4.65	4.72	4.69	4.41	4.45	4.32	4.42	4.60	4.05	4.63	4.47	4.58	4.62	4.89	4.76	4.70	4.33	2.93	3.02	2.98	3.10	2.56	3.03	2.93	3.11	3.02	3.24	3.07	3.04	2.97
Alphacaine 1:100	3.31	3.21	3.34	3.11	3.33	3.36	3.21	3.15	3.20	3.34	3.35	3.24	3.41	3.26	2.92	2.90	2.79	2.98	2.99	2.96	2.92	2.92	3.00	2.92	2.99	3.04	2.78	2.65	2.55	2.48	2.76	2.71	2.67	2.69	2.76	2.78	2.72	2.78	2.77
Alphacaine 1:50	3.37	3.38	3.08	3.16	3.38	3.29	3.21	3.59	3.34	3.34	3.48	3.43	3.42	3.44	3.20	3.19	2.85	3.13	3.04	2.86	2.93	2.93	2.98	2.89	3.19	2.95	3.04	2.97	2.78	2.55	2.89	2.77	2.75	2.82	2.81	2.81	2.79	2.80	2.82
Lidocaina sem vaso	6.08	6.09	6.22	6.32	6.21	6.26	6.39	6.23	6.36	6.35	6.31	6.38	6.37	5.62	5.76	5.86	5.86	5.97	5.83	5.91	5.89	5.94	5.89	5.85	5.80	5.67	5.68	5.90	5.80	5.83	5.93	5.77	5.88	5.84	5.86	5.81	5.80	5.72	5.61
Lidostesim	4.35	4.40	4.01	4.02	4.28	4.39	4.31	3.74	4.25	4.33	4.54	4.41	4.35	3.74	3.65	3.64	3.45	3.33	3.50	3.57	3.94	3.53	3.50	3.62	3.92	4.02	3.67	3.79	3.63	3.52	3.53	3.88	3.69	2.56	3.58	3.55	3.56	3.68	3.89
Novocol	6.53	6.40	6.33	6.45	5.89	6.34	6.37	6.44	6.43	6.62	6.38	6.39	6.35	6.49	6.25	6.14	6.33	5.75	6.15	6.19	6.18	6.20	6.45	6.24	6.16	6.07	6.00	6.02	5.94	6.12	5.54	5.97	6.00	5.98	6.03	6.17	5.98	5.87	5.84

Gráfico 2 - Medidas de pH das soluções à base de lidocaína dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de lidocaína nas soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

As comparações entre os períodos e também entre os métodos de armazenagem em cada período, considerando cada marca, de maneira similar ao observado com relação ao pH, apontam para a ausência de diferenças estatisticamente significantes ($p<0,0001$) entre os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem.

Mesmo quando comparadas as diferentes formas de armazenagem dentro de um mesmo período, praticamente todas as soluções apresentaram médias similares de concentração ($p>0,05$) independentemente da forma de armazenagem. Exceto para a Biocaína no grupo EXPOSTO durante os meses finais de análise.

O Gráfico 3 mostra as médias de concentração de lidocaína ao longo do período de estudo para cada uma das marcas, dentro das condições de armazenagem. Não houve correlação significativa (coeficiente de Pearson entre -0,07 e 0,51) entre o pH e a concentração de lidocaína considerando as diferentes formas de armazenagens e as marcas comerciais estudadas.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biocaína	2.1	2.1	2.1	2.0	1.7	2.1	2.1	2.2	2.3	2.2	2.0	2.3	2.2	2.1	2.1	2.1	1.9	2.1	2.1	2.2	2.4	2.2	2.2	1.9	2.2	2.3	2.1	2.2	2.0	1.9	2.1	1.9	1.9	1.8	1.9	1.8	1.7	1.3	0.5
Alphacaine 1:100	2.4	2.2	2.2	2.1	2.3	2.1	2.1	2.3	2.2	2.2	2.2	2.3	2.4	2.6	2.2	2.2	2.1	2.3	2.1	2.2	2.4	2.2	2.3	2.2	2.3	2.5	2.4	2.2	2.3	2.2	2.3	2.1	1.9	2.3	2.3	2.4	2.2	2.4	2.5
Alphacaine 1:50	2.3	2.2	2.3	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3	2.4	2.3	2.2	2.3	2.2	2.3	2.2	2.3	2.2	2.3	2.2	2.2	2.4	2.4	2.3	2.3	2.2	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.4	2.3	2.3	2.4	2.4
Lidocaína sem vaso		2.1	2.1	2.0	2.2	2.1	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.3	2.2	1.8	2.1	2.0	2.0	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.2	2.0	2.3	2.3	2.0	2.1	2.1	2.0	2.2	2.1	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.3	2.3
Lidostesim	2.7	2.9	3.0	3.1	2.8	2.6	3.0	3.1	2.9	2.9	2.5	2.9	2.9	2.7	3.0	2.9	3.1	3.0	2.8	2.9	3.1	2.9	3.0	2.6	3.0	2.9	2.8	3.1	2.9	3.1	3.0	2.8	3.0	3.1	2.9	2.9	2.6	2.8	2.6
Novocol	2.7	2.1	2.1	1.9	2.0	2.0	2.2	2.1	2.2	2.2	2.0	2.2	2.2	2.1	2.1	2.0	1.9	2.1	1.9	2.2	2.2	2.0	2.1	2.0	2.1	2.2	2.1	2.2	1.9	1.9	2.2	1.9	2.0	2.1	2.0	2.1	1.9	2.1	2.2

Gráfico 3 - Concentração de lidocaína nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções à base de prilocaína mostrou que houve interação ($p<0,05$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

As comparações entre os períodos e também entre os métodos de armazenagem em cada período considerando cada marca mostraram que, de uma maneira geral, as soluções se mantiveram estáveis quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem e também considerando as diferentes formas de armazenagem dentro de um mesmo período ($p>0,05$). O Gráfico 4 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas à base de prilocaína, dentro das condições de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biopressin	5,1	4,7	4,9	4,9	4,8	5,1	4,9	5,2	5,0	4,6	5,0	4,9	5,0	5,0	4,8	5,0	5,1	4,8	5,0	5,2	5,3	5,2	4,6	5,1	5,1	4,9	5,2	4,8	5,1	5,1	5,0	5,0	5,1	5,4	5,2	5,0	5,1	5,0	5,1
Citocaina	4,9	4,7	4,5	4,7	4,6	4,8	4,8	4,8	4,8	4,5	4,8	4,7	4,8	4,7	4,7	4,2	4,6	4,8	4,7	4,7	4,8	4,7	4,3	4,7	4,7	4,5	4,6	4,6	4,1	4,3	4,7	4,7	4,5	4,5	4,5	4,1	4,5	4,4	4,3
Prilostesina	5,8	5,7	5,6	5,7	5,7	5,7	5,5	6,0	5,8	5,3	5,7	5,7	5,8	5,7	5,4	5,7	5,4	5,6	5,6	5,6	5,9	5,7	5,6	5,7	5,6	5,7	5,6	5,4	5,7	5,7	5,4	5,5	5,4	5,7	5,5	4,9	5,3	5,4	5,2

Gráfico 4 - Medidas de pH das soluções à base de prilocaína dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de prilocaína das soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,05$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

As comparações entre os períodos e também entre os métodos de armazenagem em cada período mostraram que, considerando cada marca, ausência de diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$) entre os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem, de maneira similar ao observado com relação ao pH. Foi possível observar diferenças significantes em alguns dos períodos para a forma Biopressin. Entretanto, a diminuição do pH não se manteve nos meses subseqüentes, limitando a importância das diferenças encontradas.

Quando comparadas as formas de armazenagem, considerando um mesmo período, as soluções apresentaram médias similares ($p>0,05$).

O Gráfico 5 mostra as médias de concentração ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas à base de prilocaína, dentro das condições de armazenagem. Não houve correlação significativa entre o pH e a concentração de prilocaína (entre 0,01 e 0,20) considerando cada marca comercial em cada método de armazenagem.

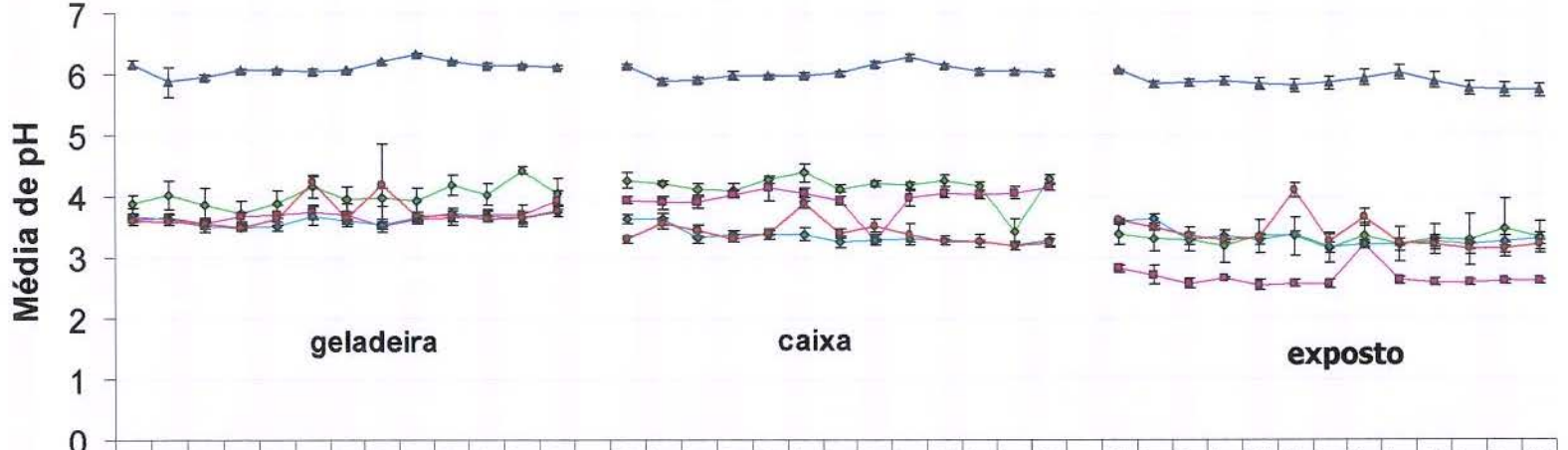
	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02		Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02		Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biopressin	2.9	2.8	2.7	2.6	2.7	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.4	3.0		2.9	2.7	2.7	2.7	2.8	2.9	2.2	3.0	3.1	3.0	3.3	3.3	3.1		2.8	2.8	2.7	2.7	2.7	2.7	2.9	2.9	3.1	2.5	2.7	3.3	2.9
Citocaína	3.0	2.8	2.9	2.9	2.7	3.2	3.0	3.2	2.9	3.0	3.0	3.2	3.3		3.1	2.8	2.9	2.9	2.9	3.2	2.9	3.2	3.1	3.0	3.1	3.3	3.3		3.1	2.9	3.0	2.9	2.8	3.2	3.0	3.2	3.4	3.1	3.0	3.3	3.3
Prilostesina	3.1	2.9	2.9	2.9	2.8	3.2	3.2	3.1	3.0	3.2	3.3	3.5	3.3		3.1	2.9	2.9	2.9	2.9	3.1	3.1	3.1	3.3	3.2	3.2	3.4	3.4		3.1	3.0	2.8	2.9	2.8	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1	3.1	3.5	3.4

Gráfico 5 - Concentração de prilocaína nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções à base de mepivacaína mostrou que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Como pode ser observado no Gráfico 6, a solução sem vasoconstritor mostrou não somente um pH maior do que as demais, mas também este se manteve estável durante todos os períodos de estudo independentemente da forma de armazenagem ($p>0,05$). Manteve-se estável também quando comparadas as formas de armazenagem num mesmo período ($p>0,05$).

As demais soluções se mantiveram estáveis quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem. Entretanto, quando comparadas as diferentes formas de armazenagem considerando um mesmo período de estudo, todas as soluções com vasoconstritor apresentaram médias de pH significantemente maiores ($p<0,05$) quando armazenadas em geladeira. As médias obtidas pela armazenagem dentro da caixa embora significativamente menores que aquelas em geladeira foram maiores ($p<0,05$) do que as obtidas no grupo "EXPOSTO". O Gráfico 6 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas à base de mepivacaína, dentro de cada condição de armazenagem.



	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Mepivacaina - ADR	3.9	4.0	3.9	3.7	3.9	4.2	3.9	4.0	3.9	4.2	4.0	4.4	4.0
Mepivacaina - NOR	3.6	3.7	3.6	3.7	3.7	3.7	3.7	3.5	3.6	3.6	3.7	3.7	3.9
Mepivacaina - sem vaso	6.2	5.9	6.0	6.1	6.1	6.1	6.1	6.2	6.3	6.2	6.1	6.1	6.1
Scandicaine - ADR	3.7	3.6	3.5	3.5	3.5	3.7	3.6	3.5	3.6	3.7	3.7	3.7	3.8
Scandicaine - NOR	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6	4.2	3.7	4.2	3.7	3.7	3.6	3.6	3.8

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Mepivacaina - ADR	4.27	4.22	4.12	4.10	4.27	4.39	4.13	4.21	4.18	4.26	4.17	3.43	4.27
Mepivacaina - NOR	3.94	3.90	3.91	4.03	4.13	4.04	3.94	3.29	3.97	4.04	4.02	4.06	4.15
Mepivacaina - sem vaso	6.14	5.89	5.90	5.98	5.97	5.98	6.02	6.16	6.29	6.13	6.05	6.04	6.03
Scandicaine - ADR	3.62	3.63	3.33	3.38	3.38	3.38	3.26	3.28	3.31	3.27	3.26	3.18	3.27
Scandicaine - NOR	3.29	3.56	3.45	3.31	3.40	3.90	3.40	3.52	3.37	3.25	3.26	3.18	3.23

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Mepivacaina - ADR	3.4	3.3	3.3	3.2	3.3	3.3	3.2	3.3	3.2	3.3	3.3	3.5	3.3
Mepivacaina - NOR	2.8	2.7	2.6	2.6	2.5	2.6	2.6	3.2	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
Mepivacaina - sem vaso	6.1	5.8	5.9	5.9	5.8	5.8	5.9	5.9	6.0	5.9	5.8	5.7	5.7
Scandicaine - ADR	3.6	3.6	3.3	3.4	3.3	3.4	3.2	3.2	3.2	3.3	3.2	3.3	3.3
Scandicaine - NOR	3.6	3.5	3.3	3.3	3.3	4.1	3.3	3.6	3.2	3.2	3.1	3.1	3.2

Gráfico 6 - Medidas de pH das soluções à base de mepivacaína dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de mepivacaína das soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,05$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Os resultados obtidos apontam para a ausência de diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem. Quando comparadas as formas de armazenagem considerando um dado período, as soluções mostram médias similares ($p>0,05$) em todas as formas de armazenagem. Não foi possível observar correlação significativa entre o pH e a concentração da mepivacaína (correlação de Pearson entre - 0,04 e 0,33).

O Gráfico 7 mostra as médias de concentração ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas à base de mepivacaína, dentro das condições de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Mepivacaina - ADR	2.1	2.0	2.1	1.9	2.0	2.2	2.0	2.2	2.1	2.1	2.0	2.2	2.1	2.1	2.0	2.1	1.9	2.0	2.1	2.1	2.2	2.2	2.2	1.9	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	1.9	2.0	2.1	2.2	2.1	2.2	1.9	2.2	2.0
Mepivacaina - NOR	2.0	1.5	1.9	2.0	2.0	2.1	1.9	2.1	2.0	2.0	1.9	2.0	2.0	1.5	2.0	1.9	2.0	1.9	2.1	1.9	2.0	1.8	2.0	1.9	2.2	2.0	2.0	1.7	2.1	2.1	2.1	2.0	1.9	1.9	2.0	1.9	2.1	1.9	2.1
Mepivacaina - sem vaso	2.8	3.0	2.8	2.8	2.7	2.4	2.2	2.6	2.7	2.8	3.0	2.8	3.1	2.8	3.0	2.9	2.8	2.7	2.3	2.5	2.6	2.9	2.8	2.9	2.9	3.0	2.8	3.0	3.0	2.8	2.7	2.7	2.3	2.9	2.7	2.5	3.0	2.9	3.0
Scandicaine - ADR	2.1	2.2	2.0	1.9	1.9	2.1	2.1	2.1	2.2	2.1	2.0	2.0	2.2	2.0	2.1	2.0	1.9	1.9	2.1	2.1	2.1	2.2	2.1	2.0	2.1	2.2	2.0	2.1	2.0	1.9	1.9	2.1	2.0	2.2	2.1	2.2	1.9	2.2	2.1
Scandicaine - NOR	2.2	2.1	2.2	2.0	2.2	2.0	1.9	2.1	2.1	2.0	2.1	2.1	2.2	2.1	2.1	2.0	2.2	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	2.1	2.1	2.1	2.0	2.1	2.0	1.9	2.1	1.9	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	2.1

Gráfico 7 - Concentração de mepivacaína nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções comerciais com adrenalina associada mostraram que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Como pode ser observado no Gráfico 8, as soluções se mantiveram estáveis quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem.

Porém, uma vez comparadas as diferentes formas de armazenagem dentro de um período, todas as soluções, à exceção da mepivacaína a 2% com adrenalina 1:100.000 (Scandicaine® especial - Septodont), apresentaram médias maiores de pH ($p<0,05$) quando armazenadas em geladeira do que aquelas médias obtidas pela armazenagem dentro da caixa. A forma de armazenagem "EXPOSTO" produziu as menores médias ($p<0,05$). O Gráfico 8 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com adrenalina na composição, dentro das condições de armazenagem. O Gráfico 8 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com adrenalina na composição, dentro de cada condição de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Alphacaine 1:100	3.31	3.21	3.34	3.11	3.33	3.36	3.21	3.15	3.20	3.34	3.35	3.24	3.41	3.26	2.92	2.90	2.79	2.98	2.99	2.96	2.92	2.92	3.00	2.92	2.99	3.04	2.78	2.65	2.55	2.48	2.76	2.71	2.67	2.69	2.76	2.78	2.72	2.78	2.77
Alphacaine 1:50	3.37	3.38	3.08	3.16	3.38	3.29	3.21	3.59	3.34	3.34	3.48	3.43	3.42	3.44	3.20	3.19	2.85	3.13	3.04	2.86	2.93	2.93	2.98	2.89	3.19	2.95	3.04	2.97	2.78	2.55	2.89	2.77	2.75	2.82	2.81	2.81	2.79	2.80	2.82
Scandicaine - ADR	3.68	3.62	3.50	3.50	3.51	3.68	3.59	3.54	3.64	3.72	3.68	3.66	3.75	3.62	3.63	3.33	3.38	3.38	3.38	3.26	3.28	3.31	3.27	3.26	3.18	3.27	3.57	3.63	3.29	3.36	3.29	3.38	3.16	3.22	3.20	3.25	3.21	3.27	3.29
Mepivacaina - ADR	3.88	4.02	3.87	3.73	3.88	4.17	3.95	3.98	3.94	4.18	4.03	4.43	4.05	4.27	4.22	4.12	4.10	4.27	4.39	4.13	4.21	4.18	4.26	4.17	3.43	4.27	3.38	3.30	3.29	3.19	3.34	3.35	3.15	3.34	3.21	3.29	3.28	3.47	3.33

Gráfico 8 - Medidas de pH das soluções que contém adrenalina como vasoconstritor, dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de adrenalina das soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

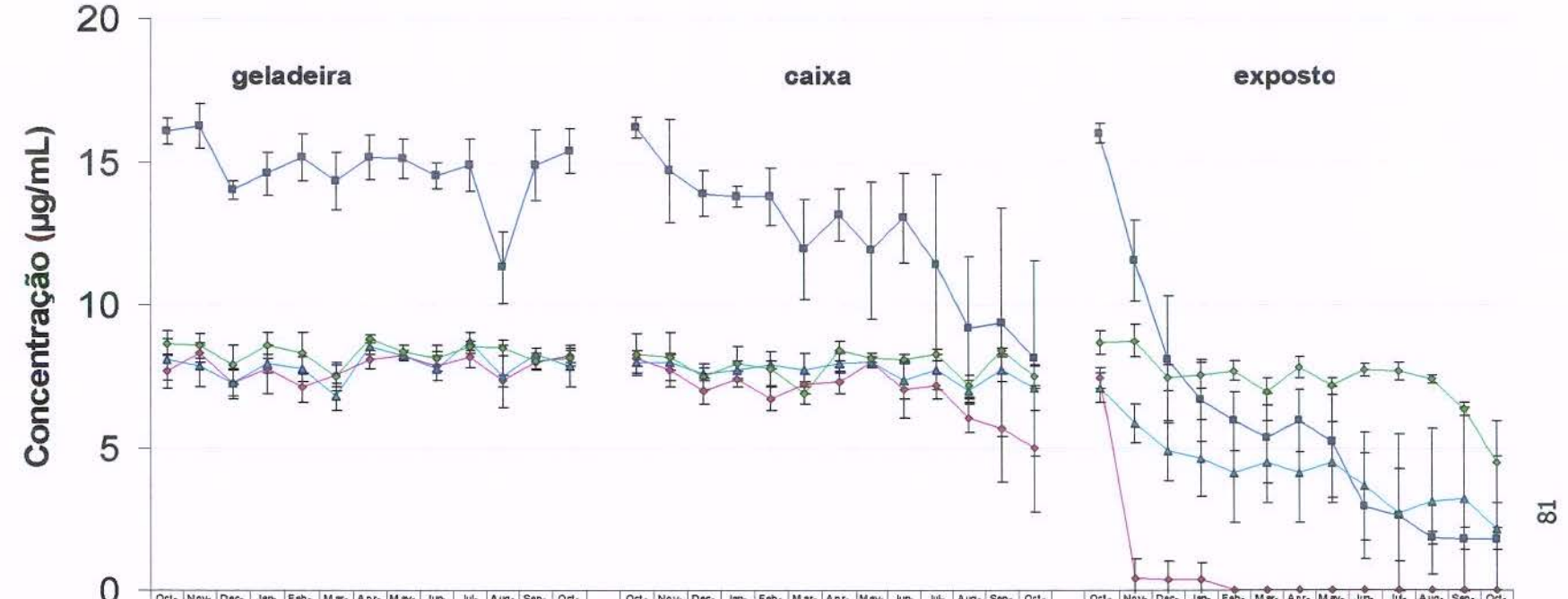
As comparações entre os períodos e também entre os métodos de armazenagem em cada período, considerando cada marca, mostraram que os resultados obtidos apontam para a ausência de diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre os diferentes períodos de estudo, dentro da armazenagem em geladeira para todas as marcas estudadas ($p>0,05$). Para a condição caixa, a degradação do vasoconstritor, traduzida pela queda da média das áreas no decorrer do tempo, é evidente para a solução contendo adrenalina 1:50.000 (lidocaína a 2% com adrenalina 1:50.000 – DFL®) e também para uma das soluções contendo adrenalina 1:100.000 (lidocaína a 2% com adrenalina 1:100.000 – DFL®) nos períodos finais de estudo.

Um decréscimo acentuado em todas as médias ao longo do tempo, também é claro para todas as soluções no decorrer do tempo, quando os anestésicos foram submetidos à luz e temperatura do ambiente.

Quando comparadas as formas de armazenagem considerando um dado

período, as soluções mostram diferenças ainda mais acentuadas ($p<0,05$), principalmente considerando os períodos finais do estudo. Entretanto, não foram encontradas correlações significativas entre pH e a concentração de adrenalina (correlação de Pearson menor que 0,6), somente a mepivacaína mostrou correlação significativa (coeficiente de pearson=0,71) entre a exposição à luz e a concentração de adrenalina.

O Gráfico 9 mostra as médias de área ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com adrenalina na composição, dentro das condições de armazenagem.



	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Alphacaine 1:100	7.7	8.3	7.3	7.8	7.1	7.5	8.1	8.2	7.9	8.2	7.3	8.0	8.2	8.1	7.7	7.0	7.4	6.7	7.2	7.3	8.0	7.0	7.2	6.0	5.7	5.0	7.5	0.4	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Alphacaine 1:50	16.1	16.3	14.0	14.6	15.2	14.3	15.2	15.1	14.5	14.9	11.3	14.9	15.4	16.2	14.7	13.9	13.8	13.8	12.0	13.1	11.9	13.1	11.4	9.2	9.4	6.1	16.0	11.5	8.1	6.7	5.9	5.3	5.9	5.2	2.9	2.6	1.8	1.8	1.8
Mepivacaina - ADR	8.1	7.9	7.3	8.0	7.8	6.8	8.5	8.2	7.8	8.7	7.5	8.3	7.9	8.0	8.0	7.6	7.7	7.9	7.7	8.0	8.0	7.4	7.7	7.0	7.7	7.1	7.1	5.8	4.9	4.6	4.1	4.5	4.1	4.5	3.6	2.7	3.1	3.2	2.2
Scandicaine - ADR	8.6	8.6	7.9	8.6	8.3	7.5	8.8	8.4	8.1	8.5	8.5	8.0	8.1	8.3	8.2	7.5	8.0	7.8	6.9	8.4	8.2	8.1	8.3	7.2	8.4	7.5	8.7	8.7	7.5	7.5	7.7	7.0	7.8	7.2	7.7	7.7	7.4	6.4	4.5

Gráfico 9 – Concentração de adrenalina nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções comerciais com noradrenalina associada mostraram que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Como pode ser observado no Gráfico 10 as soluções mantiveram-se estáveis quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem, com exceção de alguns episódios esporádicos de variação significante ($p<0,05$). Porém, uma vez comparadas as diferentes formas de armazenagem dentro de um período, as soluções exibiram comportamentos distintos. A mepivacaína a 2% com noradrenalina 1:100.000 (Scandicaine® - Septodont) apresentou médias de pH similares ($p>0,05$) nas três condições de armazenagem considerando cada período de tempo. Entretanto, em algumas oportunidades foi possível notar um aumento do pH ($p<0,05$).

Já a mepivacaína a 2% com noradrenalina 1:100.000 (DFL®) foi significativamente afetada pela exposição à luz e temperatura do ambiente, uma vez que esta condição produziu médias significativamente menores ($p<0,05$) que aquelas em geladeira e dentro da caixa.

A lidocaína a 3% com noradrenalina 1:50.000 (Lidostesin®) produziu médias

significativamente menores na condição exposto, seguido da armazenagem em caixa e finalmente em geladeira ($p<0,05$). Não foi verificada correlação significativa entre o pH e a concetração de noradrenalina (coeficiente de Pearson < 0,06).

O Gráfico 10 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com noradrenalina na composição, dentro das condições de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	4.35	4.40	4.01	4.02	4.28	4.39	4.31	3.74	4.25	4.33	4.54	4.41	4.35
Scandicaine - NOR	3.60	3.59	3.56	3.49	3.62	4.23	3.65	4.19	3.67	3.70	3.64	3.65	3.77
Mepivacaina - NOR	3.64	3.66	3.56	3.67	3.70	3.74	3.70	3.50	3.63	3.64	3.69	3.69	3.92

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	3.74	3.65	3.64	3.45	3.33	3.50	3.57	3.94	3.53	3.50	3.62	3.92	4.02
Scandicaine - NOR	3.29	3.56	3.45	3.31	3.40	3.90	3.40	3.52	3.37	3.25	3.26	3.18	3.23
Mepivacaina - NOR	3.94	3.90	3.91	4.03	4.13	4.04	3.94	3.29	3.97	4.04	4.02	4.06	4.15

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	3.67	3.79	3.63	3.52	3.53	3.88	3.69	2.56	3.58	3.55	3.56	3.68	3.89
Scandicaine - NOR	3.60	3.48	3.35	3.27	3.33	4.09	3.26	3.65	3.24	3.21	3.15	3.14	3.20
Mepivacaina - NOR	2.81	2.70	2.56	2.64	2.54	2.57	2.57	3.21	2.62	2.59	2.58	2.60	2.60

Gráfico 10 - Medidas de pH das soluções que contém noradrenalina como vasoconstritor, dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de noradrenalina das soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Os resultados obtidos apontam para um decréscimo estatisticamente significante ($p<0,05$) entre os diferentes períodos de estudo, dentro de cada armazenagem e também quando são comparadas as formas de armazenagem considerando um mesmo período.

O Gráfico 11 mostra as médias de área ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com noradrenalina na composição, dentro das condições de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	6.7	6.6	7.9	8.0	6.2	7.4	7.1	11.5	10.9	9.2	8.6	6.4	7.5
Mepivacaina - NOR	11.7	11.5	12.2	12.3	10.8	11.4	11.6	9.7	12.1	11.6	12.6	12.6	13.3
Scandicaine - NOR	12.4	12.0	11.1	12.2	11.1	12.5	11.8	12.0	13.0	12.0	13.4	12.7	14.3

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	8.5	8.2	6.9	6.9	5.6	6.9	5.8	5.9	5.9	4.8	4.8	2.9	2.3
Mepivacaina - NOR	11.7	11.7	11.0	10.7	9.8	10.7	11.4	9.9	11.4	11.1	11.0	12.3	12.3
Scandicaine - NOR	11.4	11.4	10.3	10.1	9.2	10.9	12.2	11.7	12.2	11.7	13.2	12.7	11.1

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Lidostesim	7.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mepivacaina - NOR	4.8	4.7	1.3	1.2	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Scandicaine - NOR	11.0	4.7	8.7	10.0	9.2	10.8	10.6	10.0	11.3	10.6	11.4	11.0	9.8

Gráfico 11 – Concentração de noradrenalina nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando o pH das soluções comerciais com fenilefrina associada mostraram que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Como pode ser observado no Gráfico 12, as soluções mantiveram-se estáveis quando comparados os diferentes períodos de estudo, dentro de uma mesma armazenagem, com exceção de alguns episódios esporádicos de variação significante ($p<0,05$). Porém, uma vez comparadas as diferentes formas de armazenagem dentro de um período, as soluções exibiram comportamentos distintos. O Novocol® apresentou médias de pH estáveis e maiores ($p<0,05$) em todos os períodos de tempo do que seu congênere similar, nas três condições de armazenagem considerando cada período de tempo.

Já a Biocaina® foi significativamente afetada pela exposição à luz e temperatura do ambiente, uma vez que esta condição produziu médias significativamente menores ($p<0,05$) que aquelas em geladeira e dentro da caixa.

O Gráfico 12 mostra as médias de pH ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com fenilefrina na composição, dentro das condições de armazenagem.

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biocaina	4.49	4.40	4.47	4.48	4.09	4.59	4.49	4.38	4.60	4.65	4.72	4.69	4.41	4.45	4.32	4.42	4.60	4.05	4.63	4.47	4.58	4.62	4.89	4.76	4.70	4.33	2.93	3.02	2.98	3.10	2.56	3.03	2.93	3.11	3.02	3.24	3.07	3.04	2.97
Novocol	6.53	6.40	6.33	6.45	5.89	6.34	6.37	6.44	6.43	6.62	6.38	6.39	6.35	6.49	6.25	6.14	6.33	5.75	6.15	6.19	6.18	6.20	6.45	6.24	6.16	6.07	6.00	6.02	5.94	6.12	5.54	5.97	6.00	5.98	6.03	6.17	5.98	5.87	5.84

Gráfico 12 - Medidas de pH das soluções que contém fenilefrina como vasoconstritor, dentro de cada condição de armazenagem estudada.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de fenilefrina das soluções comerciais mostrou que houve interação ($p<0,0001$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Os resultados obtidos mostram a ausência de diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$) para as marcas entre os diferentes períodos de estudo, dentro de cada armazenagem e também quando são comparadas as formas de armazenagem considerando um mesmo período.

O Gráfico 13 mostra as médias de concentração ao longo do período de estudo (outubro/2001 a outubro/2002) para cada uma das marcas com fenilefrina na composição, dentro das condições de armazenagem. Não foi verificada correlação significativa entre o pH e a concentração de fenilefrina (coeficiente de Pearson < 0,06).

	Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02		Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02		Oct-01	Nov-01	Dec-01	Jan-02	Feb-02	Mar-02	Apr-02	May-02	Jun-02	Jul-02	Aug-02	Sep-02	Oct-02
Biocaina	254,8	255,2	239,	227,3	221,7	208,	220,	226,	231,3	225,4	232,	255,6	251,1		257,9	256,1	242,	216,5	200,	215,0	216,1	226,1	233,	218,2	233,	248,5	254,4			144,1	132,5	100,4	124,9	87,4	79,5	76,9	86,2	95,4	92,7	83,2	86,7
Novocol	241,0	240,7	224,	220,	216,4	210,4	226,5	220,	235,8	227,1	242,	256,6	254,7		239,	239,	206,	218,5	196,3	202,	213,7	216,3	233,7	217,5	230,	229,	245,2		234,	234,1	178,0	194,0	174,0	184,6	200,	191,8	206,	194,2	202,	208,7	198,4

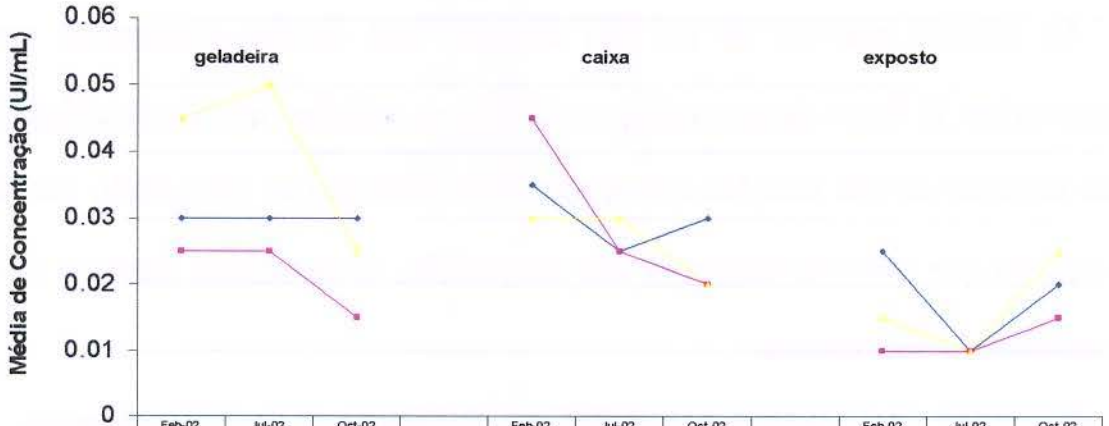
Gráfico 13 – Concentração de fenilefrina nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

Os valores relativos ao pH das soluções que contém felipressina como vasoconstritor já foram apresentados no Gráfico 4, soluções à base de prilocaína. Como somente as três soluções que apresentam prilocaína na formulação também são aquelas que tem felipressina na sua composição, os resultados relativos ao pH são exatamente os mesmos.

A análise de variância multifatorial considerando a concentração de felipressina das soluções comerciais mostrou que não houve interação ($p>0,05$) entre todos os fatores estudados (marca comercial, tipo de armazenagem e período de estudo). Assim, foi aplicado o teste de Tukey para verificar quais grupos foram diferentes.

Os resultados obtidos não exibiram diferenças estatisticamente significantes para cada marca entre os diferentes períodos de estudo, dentro de cada armazenagem ($p>0,05$). Quando foram comparadas as formas de armazenagem considerando um mesmo período de tempo, também não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$).

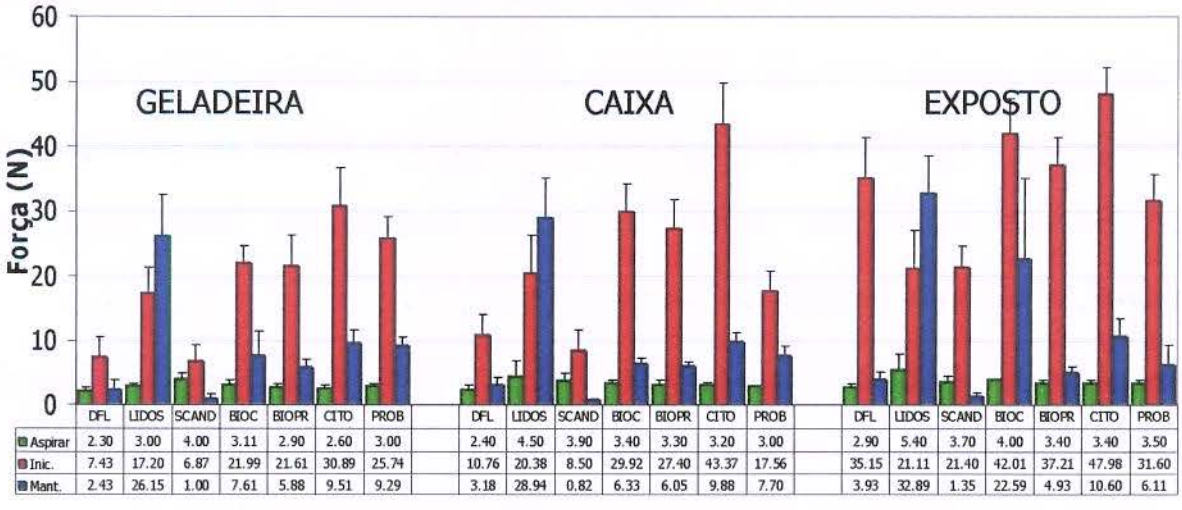
O Gráfico 14 mostra as concentrações ao longo do período de estudo reduzido (fevereiro/02, julho/02 e outubro/2002) para cada uma das marcas com felipressina na composição, dentro das condições de armazenagem.



	Feb-02	Jul-02	Oct-02		Feb-02	Jul-02	Oct-02		Feb-02	Jul-02	Oct-02
Biopressin	0.03	0.03	0.03		0.035	0.025	0.03		0.025	0.01	0.02
Citocaina	0.025	0.025	0.015		0.045	0.025	0.02		0.01	0.01	0.015
Prilostesina	0.045	0.05	0.025		0.03	0.03	0.02		0.015	0.01	0.025

Gráfico 14 – Concentração de felipressina nas soluções anestésicas dentro de cada condição de armazenagem estudada.

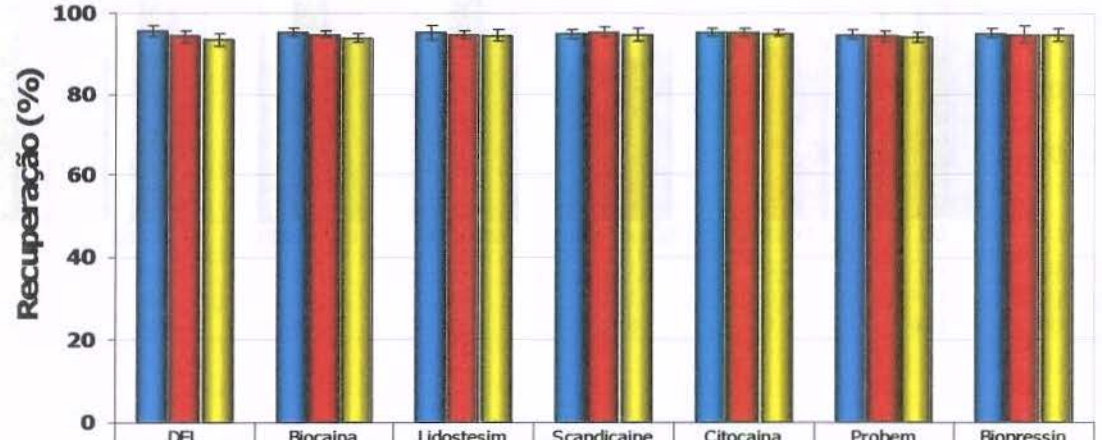
Os testes complementares: movimento do êmbolo, aspiração, penetrometro, diafragma estão representados nos gráficos 15, 16, 17 e 18 respectivamente.



	DFL	LIDOS	SCAND	BIOC	BIOPR	CITO	PROB		DFL	LIDOS	SCAND	BIOC	BIOPR	CITO	PROB		DFL	LIDOS	SCAND	BIOC	BIOPR	CITO	PROB
Aspirar	2.30	3.00	4.00	3.11	2.90	2.60	3.00		2.40	4.50	3.90	3.40	3.30	3.20	3.00		2.90	5.40	3.70	4.00	3.40	3.40	3.50
Inic.	7.43	17.20	6.87	21.99	21.61	30.89	25.74		10.76	20.38	8.50	29.92	27.40	43.37	17.56		35.15	21.11	21.40	42.01	37.21	47.98	31.60
Mant.	2.43	26.15	1.00	7.61	5.88	9.51	9.29		3.18	28.94	0.82	6.33	6.05	9.88	7.70		3.93	32.89	1.35	22.59	4.93	10.60	6.11

Gráfico 15 – Força necessária para a aspiração, para iniciar e para manter o movimento do êmbolo, considerando as soluções estudadas.

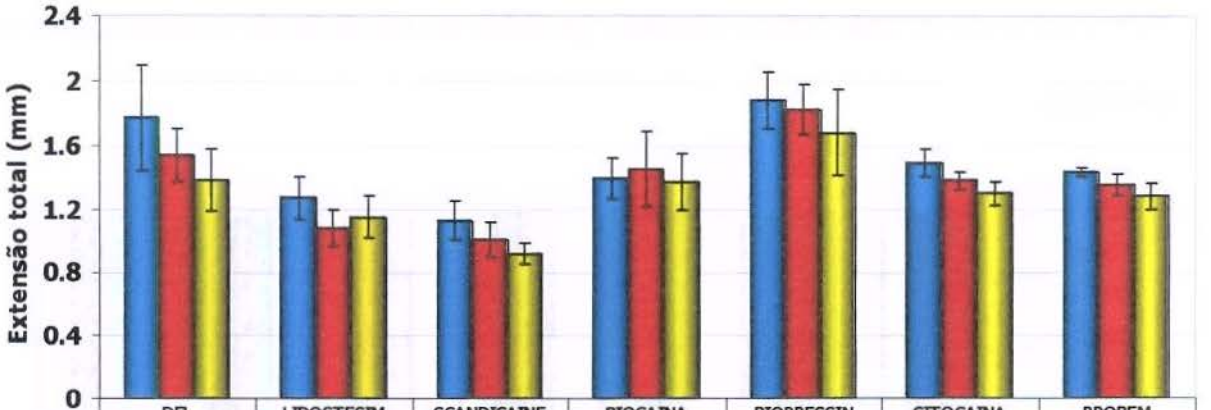
Os resultados indicaram que, de maneira geral, a força necessária aos movimentos do embolo foram menores ($p<0,05$) na condição de armazenagem em geladeira.



	DFL	Biocaina	Lidostesim	Scandicaine	Citocaina	Probem	Biopressin
REFRIG	95.6	95.3	95.2	94.9	95.3	94.8	95.0
CAIXA	94.3	94.8	94.7	95.4	95.2	94.4	94.7
EXPOSTO	93.5	93.8	94.4	94.7	95.1	94.1	94.7

Gráfico 16 – Porcentagem de recuperação do diafragma após compressão.

Em nenhuma das sete marcas comercias testadas, apesar das porcentagens de recuperação de grupo geladeira e caixa serem maiores do que no grupo exposto, a diferença entre as condições de armazenagem foi estatisticamente significante ($p>0,05$, teste de Kolmogorov-Smirnov).



	DFL	LIDOSTESIM	SCANDICAINE	BIOCAINA	BIOPRESSIN	CITOCAINA	PROBEM
REFRIG	1.77	1.27	1.13	1.39	1.88	1.49	1.43
CAIXA	1.54	1.08	1.01	1.45	1.82	1.38	1.35
EXPOSTO	1.38	1.15	0.92	1.37	1.68	1.30	1.28

Gráfico 17 – Extensão do diafragma em milímetros após a compressão.

Considerando cada uma das marcas testadas, não houve diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$) entre as condições de armazenagem.

O teste de falha foi interpretado utilizando-se força em Newton registrada durante a compressão dos tubetes através da equação de Weibull para o cálculo da probabilidade de falha dos tubetes. Os resultados deste teste estão representados em nos Gráficos 18, 19, 20 e 21 de acordo com a condição de armazenagem Geladeira, Caixa e Exposto, respectivamente.

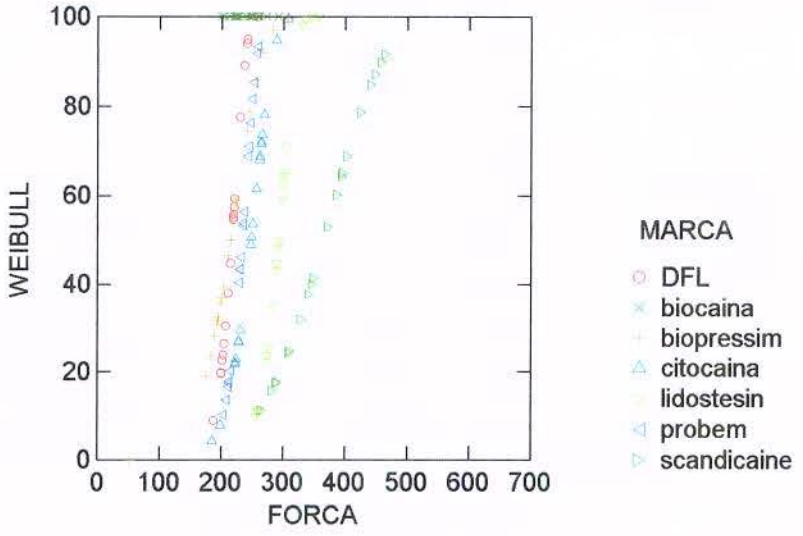


Gráfico 18 – Probabilidade de fratura para os tubetes armazenados em geladeira em função da força aplicada.

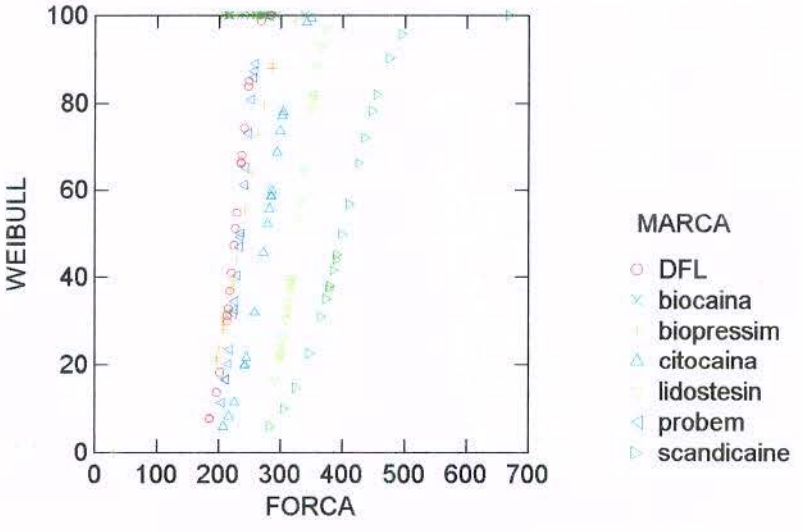


Gráfico 19 – Probabilidade de fratura para os tubetes armazenados em caixa em função da força aplicada.

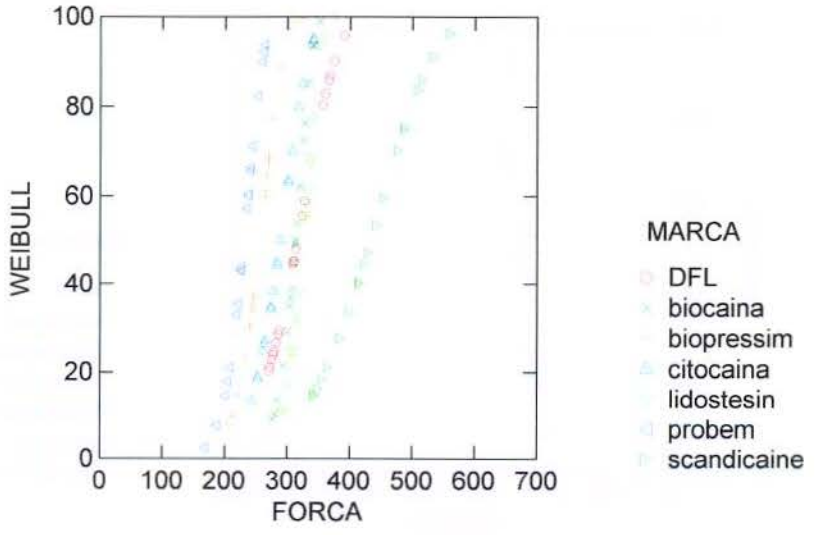


Gráfico 20 – Probabilidade de fratura para os tubetes expostos em função da força aplicada.

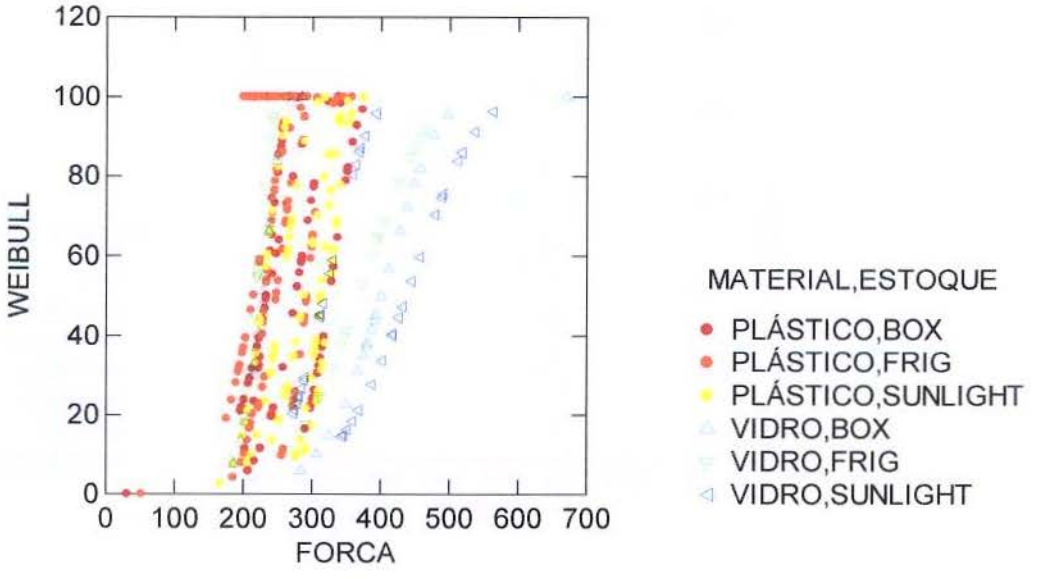


Gráfico 21 – Probabilidade de fratura para os tubetes de plástico ou vidro em função da força aplicada.

9. DISCUSSÃO

Algumas soluções anestésicas não foram incluídas no presente estudo devido à impossibilidade de encontrá-las disponíveis no comércio (Xylestesin®, Scandicaine 3%®, Neocaína®) ou, ainda, por causa das modificações nas marcas comerciais impostas pelas indústrias (Xylocaína®, Citanest®).

A Articaína (Septanest®) não foi incluída porque, sendo uma solução nova no Brasil e inicialmente importada, seu custo muito alto quando comparado ao preço médio dos outros sais anestésicos, e conseqüente pouca procura desta solução por parte dos profissionais, limitava a disponibilidade desta solução no comércio, o que inviabilizou a compra de dois lotes diferentes conforme proposto pela pesquisa durante o período de aquisição das soluções.

As condições de armazenamento propostas neste estudo foram aquelas preconizadas por VOLPATO *et al.* (2001). Assim, os tubetes foram submetidos a três condições da armazenagem, uma considerada ideal por estes autores (em geladeira com temperatura controlada a 5°C e protegido da luz), apenas protegido da luz (dentro da caixa original do produto, porém em temperatura do ambiente) conforme recomendado pelos fabricantes ou, ainda, simulando uma situação extrema de armazenagem (exposição à luz e temperatura do ambiente, de maneira intermitente).

As opções de armazenagem para este estudo foram variadas também porque as recomendações dos fabricantes, contidas nas caixas dos produtos ou na bula, deixam dúvidas quanto ao correto armazenamento. Fabricantes como a SSWhite (Novocol®) e Dentsply (Biocaína® e Biopressin®) usam apenas a expressão "manter em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz". As empresas DFL (Lidocaína 2% com adrenalina nas concentrações de 1:100.000 ou 1:50.000, Mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000 ou noradrenalina 1:100.000 e Mepivacaína 3% sem vasoconstritor) e Cristália (Citocaína®) apresentam, além da recomendação de manter as soluções ao abrigo da luz, a temperatura máxima de 25°C como sendo a ideal para armazenamento. A empresa Probem (Lidocaína 2% sem vasoconstritor, Lidostesin® e Prilostesina®) limita a temperatura de armazenagem entre 15°C e 30°C, indica "ao abrigo de luz" e a não utilização da solução em caso de turvação da mesma.

Desta forma, em face da diversidade de informações, este estudo permitiu a avaliação da melhor condição de armazenagem das soluções, comparando seus componentes químicos e físicos.

A temperatura média do ambiente nos meses do período de estudo manteve-se sempre abaixo do limite de 25°C, proposto por alguns dos fabricantes. Entretanto, uma observação mais detalhada das temperaturas máximas no

período, revela que, à exceção do mês de julho, todas foram maiores que 25°C. Nos meses mais quentes, a temperatura máxima média chegou a atingir 32,9°C.

Assim, as quedas de pH e alterações na concentração dos vasoconstritores, nas soluções armazenadas dentro da caixa original, ao abrigo de luz e sob a temperatura do ambiente, poderiam ter sido ocasionadas pela influência da temperatura e não da luz. Achados similares foram verificados por FRY & CIARLONE (1980a), FRY & CIARLONE (1980b), GERKE et al. (1978) e HONDRUM & SENG, 1992. Desta forma, mesmo seguindo as recomendações do fabricante, os anestésicos com vasoconstritor associado podem sofrer degradação quando armazenados à temperatura "tropical" brasileira.

Achados na literatura indicam que a adrenalina 1:100.000, armazenada por seis meses sob temperaturas entre 34 a 37°C, tem sua concentração reduzida em até 50%. Entretanto, a autoclavagem da mesma solução, reduz a concentração em apenas 3% (HONDRUM & SENG, 1992). Isto pode indicar que a permanência da solução em temperaturas moderadas por um período relativamente longo é mais prejudicial para o vasoconstritor do que picos elevados de temperatura (120°C) por períodos muito curtos. Assim, neste estudo, a exposição das soluções por um período de tempo longo (13 meses) sob temperaturas acima da "temperatura ambiente" (22°C) poderia explicar a redução verificada no pH e na concentração

dos vasoconstritores.

O método mais indicado pela farmacopéia americana para a quantificação da concentração dos sais anestésicos e vasoconstritores é a cromatografia líquida de alta eficiência. Além disso, a maioria dos métodos preconiza o uso do detector de ultravioleta (UV) que é o sistema de detecção mais abrangente e mais utilizado dentro da CLAE (MUSCH *et al.*, 1985). Neste estudo, com exceção da felipressina, todas as amostras foram dosadas através de um detector UV.

Os métodos que preconizam a detecção do sal anestésico e do vasoconstritor numa mesma análise, embora mais práticos, são menos sensíveis. Assim, neste estudo as soluções que apresentavam vasoconstritor na sua composição foram submetidas a duplo ensaio.

Embora a sensibilidade para outros detectores, como o eletroquímico por exemplo, seja próxima a 1 ng/mL, a sensibilidade do detector UV, que é cerca de 22 ng/mL (MUSCH *et al.*, 1985) foi suficiente para dosar as amostras deste estudo (soluções em tubetes anestésicos comerciais) pois, a concentração dos vasoconstritores é da ordem de 10 µg/mL a 400 µg /mL.

A análise de pH foi proposta devido à importância deste fator na solubilidade e na estabilidade das preparações farmacêuticas, conforme relatado por ANSEL *et al.* (1995). Como os sais anestésicos são obtidos pela combinação com ácidos,

formando mais comumente os cloridratos, as soluções anestésicas têm caráter eminentemente ácido (MALAMED, 1997). Para uso odontológico, existe a recomendação de que as soluções anestésicas locais que contenham vasoconstritor mantenham o pH na faixa entre 3,3 e 5,5 (USP, 1995). No presente estudo não foram observadas soluções anestésicas contendo vasoconstritor fora desta faixa, à exceção da forma comercial Novocol® (lidocaína a 2% com fenilefrina 1:2.500).

O pH das quatro soluções anestésicas comerciais associadas à adrenalina analisadas neste estudo, inicialmente, encontrava-se na faixa indicada pela farmacopéia, as duas a base de lidocaína em torno de 3,4 e as duas de mepivacaína com valores mais altos 3,8; valores semelhantes ao pH de 3,4, preconizado como excelente para a máxima estabilidade (mínima oxidação) da adrenalina (LINTNER, 1980).

A avaliação longitudinal do pH das soluções anestésicas mostrou resultado semelhante aos relatos na literatura (BRENNAN et al., 1987; HONDRUM et al., 1993; HONDRUM & EZELL, 1996; VOLPATO et al., 2001). O pH das soluções contendo vasoconstritor do tipo amina simpatomimética sofreu uma queda significante nos grupos expostos a variações na temperatura do ambiente e luz. Provavelmente, a rápida degradação oxidativa da adrenalina induzida pela luz solar tenha sido a causa desta queda. Os produtos derivados da oxidação tendem

também a aumentar a absorção de UV e piorar ainda mais a degradação (THOMA & STRUVE, 1986).

Além disso, a ação dos raios ultravioletas sozinhos ou em combinação com os raios infravermelhos, provoca uma diminuição mais rápida da concentração dos vasoconstritores. Este fenômeno já foi observado anteriormente quando as soluções foram armazenadas em ambientes com temperatura mais elevada (GERKE *et al.*, 1978).

No estudo conduzido por VOLPATO *et al.* (2001), foram observados baixos valores de pH não somente para soluções a base de lidocaína, mas para as todas as soluções associadas a aminas simpatomiméticas. Pelo presente estudo foi possível observar que a queda do pH está mais associada à redução da concentração dos vasoconstritores do tipo amina simpatomimética, uma vez que estes mostraram uma redução significativa nas áreas de cromatografia.

Já os sais anestésicos não mostraram o mesmo comportamento. Como já previamente observado na literatura, os sais anestésicos do tipo amida são extremamente estáveis, apresentando degradação quase indetectável, inclusive por métodos de alta sensibilidade, mesmo após três anos de armazenagem (CARTWRIGHT & FYHR, 1988). Assim, a concentração dos sais anestésicos, de uma maneira geral, não mostrou variações no decorrer do período estudado.

Mesmo sob condições inapropriadas de armazenagem (exposto à luz e à temperatura do ambiente), as concentrações dos sais anestésicos não mostraram o mesmo grau de variação observado nas concentrações dos vasoconstritores do tipo amina simpatomimética.

Normalmente, compostos que apresentam ligações éster ou amida, como os anestésicos locais, sofrem hidrólise facilmente, entretanto, soluções de mepivacaína e lidocaína se mostraram muito resistentes à degradação, mesmo após três anos de armazenagem em condições extremas, como congelamento e altas temperaturas, não sendo perceptível qualquer alteração na sua concentração, mesmo utilizando métodos de alta sensibilidade (HONDRUM & SENG, 1992).

Considerando o vasoconstritor felipressina que, contrariamente as aminas simpatomiméticas, é suficientemente estável em pH baixo sem a adição de antioxidantes (CARTWRIGHT & FYHR, 1988), os resultados revelaram que, embora tenham ocorrido diferenças grandes na sua concentração entre os períodos de estudo e métodos de armazenagem, estas não foram estatisticamente significantes devido à grande variabilidade dos dados.

A estabilidade química de soluções armazenadas por longos períodos em recipientes de vidro também foi relatada como nitidamente maior do que em frascos plásticos por ZVIRBLIS & ELLIN (1982) que observaram, em temperatura

ambiente (25°C) durante um ano, menor perda de componentes, alteração de cor e reações anômalas. De forma similar, no presente estudo é possível observar que as marcas comerciais que se apresentam envasadas em vidro, mostraram valores de pH e concentração de vasoconstritor superiores aos similares envasados em plástico.

O diafragma foi o componente do tubete anestésico mais detalhadamente testado, pois no sistema de aspiração disponível no Brasil, composto de seringa auto-aspirante e do tubete convencional, o diafragma é o responsável pelo sucesso da manobra de aspiração. A compressão do diafragma na saliência presente no interior da seringa provoca uma deformação que gera uma pressão positiva no interior do tubete. Quando liberada, provocará uma pressão negativa que induzirá a aspiração.

A elasticidade da borracha do diafragma, obviamente afeta grandemente essa propriedade e pode ser diretamente responsável pela falha durante a aspiração, gerando aspirações falso-negativas. Por esse motivo, dois testes avaliaram a resiliência e elasticidade do diafragma. Além disso, o material de fabricação do tubete, plástico ou vidro, pode influenciar diretamente nos parâmetros de efetividade da manobra de aspiração.

Os tubetes de plástico representam a maioria no mercado brasileiro,

principalmente pelo menor custo deste material. Entretanto, o uso deste material foi abandonado em países como Estados Unidos, Canadá e Inglaterra devido às altas porcentagens de falha (ruptura ou vazamento) que proporciona.

No presente estudo, a pressão necessária para promover a falha do tubete (quebra ou vazamento) foi maior nos tubetes de vidro, independentemente da forma de armazenagem. Estes resultados vão ao encontro daqueles observados por MEECHAN *et al.* (1990).

COOLEY & LUBOW (1981) indicaram as condições de armazenamento inadequadas como causadoras de dano às partes do tubete odontológico, como o êmbolo e o diafragma. As variações de temperatura durante o período de armazenamento poderia causar contaminação de tubetes anestésicos por partículas de silicone e cera. Assim, a armazenagem em geladeira poderia evitar esta contaminação sem alterar os componentes das soluções anestésicas, como observado neste estudo.

Desta forma, o presente estudo mostrou que a temperatura do ambiente e a luz podem influenciar negativamente as soluções anestésicas locais e a manutenção destas sob refrigeração constante promove uma melhor estabilidade química.

Além disso, as partes dos tubetes armazenados nesta condição oferecem

melhores propriedades físicas contribuindo para o correto desempenho clínico.

10. CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente trabalho, pudemos concluir que:

1. De uma forma geral, o pH das soluções anestésicas locais com ou sem vasoconstritor associado, é reduzido durante o período de validade indicada pelo fabricante;
2. As condições de armazenamento influenciam diretamente o pH e, principalmente a concentração dos vasoconstritores, durante o período de validade indicada pelo fabricante, sendo que a armazenagem em geladeira sob proteção da luz e com temperatura constante, foi o método mais eficiente de armazenagem;
3. A performance dos tubetes anestésicos quanto à resistência a falha, capacidade de aspiração e desempenho do diafragma é, de maneira geral, dependente da condição de armazenagem e do tempo total de armazenagem das soluções anestésicas.
4. A probabilidade de ocorrer falha nos tubetes é dependente do tipo de material que o constitui (vidro ou plástico), sendo que os tubetes de vidro apresentaram maior resistência à falha do que os tubetes de plástico.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ADAMS, H. A. et al. The quantitative analysis of amide local anesthetics using high pressure liquid chromatography and ultraviolet detection. *Reg Anaesth*, Berlin, v. 12, n. 3, p. 53-57, 1989.
2. ANDRADE, E. D. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1999. 188 p.
3. ANSEL, H. C. et al. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 6. ed. Media: Willians & Wilkins, 1995. 514 p.
4. BARTFIELD, J. M. et al. Buffered lidocaine as a local anesthetic: investigation of shelf life. *Ann Emerg Med.* Lansing, v. 21, n. 1, p. 16-19, Jan. 1992.
5. BENNET, R. C. *Monheim Anestesia local e controle da dor na prática dentária*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. 224 p.
6. BERLING, C. Octopressin as a vasoconstrictor in dental plexus anesthesia. *Odontol Revy*, v.17, p.369-385, 1966.
7. BRENNAN, P. A; MORLEY, M. R.; LANGDON, J. D. A study of the effectiveness of dental 2% lignocaine local anaesthetic solution at different pH values. *Br Dent J*, London, v. 163, n. 5, p. 158-159, Sept. 1987.

* De acordo com a NBR 6023, de 2002, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

8. CANCAÑÓN, F. et al. Investigation of vasoconstrictor degradation in local anesthetic injections. *J Dent Res*, v. 80, p.49, 2001.

9. CARTWRIGHT, P. D.; FYHR, P. The manufacture and storage of local anesthetics. *Reg Anesth*, Berlin, v. 13, n. 1, p. 1-12, Jan.-Mar. 1988.

10. CASSEDY, J. P.; PHERO, J. C.; GRAU, W. H. Epinephrine: Systemic effects and varying concentrations in local anesthesia. *Anesth Prog*, Chicago, v. 33, n. 6, p. 289-97, Nov.-Dec. 1986.

11. COOLEY, R. L.; LUBOW, R. M. Effects of light on pH of local anesthetics. *Mil Med*, Washington, v. 146, n. 11, p. 788-791, 1981.

12. DANIELSSON, K., EVERS, H., NORDENRAM, A. Aspiration in oral local anaesthesia. Frequency of blood in cartridges in an undergraduate student material. *Swed Dent J*, Jönköping, v. 8, n. 6, p. 265-269, 1984.

13. DE JONG, R. H. *Local anesthetics*. Saint Louis: Mosby, 1994. 421 p.

14. DUDKIEWICZ, A. et al. Effectiveness of mandibular infiltration in children using the local anesthetic Ultracaine (Articaine HCl). *J Canad Dent Assoc*, v. 1, p.35-37, Jan. 1987.

15. DUVAL NETO, G. F. pH tecidual durante bloqueio regional: influência da adição de adrenalina às soluções de anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 5, p. 295-299, 1984.

16. EGGLESTON, S. T.; LUSH, L. W. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother*, Cincinnati, v. 30, n. 7-8, p. 851-857, July-Aug., 1996.

17. FRY, B. W.; CIARLONE, A. E. Concentrations of vasoconstrictors in local anesthetics change during storage in cartridge heaters. *J Dent Res*, Washington, v. 59, n. 7, p. 1163, 1980.

18. GERKE, D. C. et al. The effect of irradiation and heat on the content of adrenaline in commercially manufactured local anesthetic solutions - a pilot study. *Aust Dent J*, Saint Leonards, v. 23, n. 4, p. 311-313, 1978.

19. HAAS, D. A. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc*, Ottawa, v. 68, n. 9, p. 546-551, Oct. 2002.

20. HAAS, D. A. et al. Comparison of articaine and prilocaine anesthesia by infiltration in maxillary and mandibular arches. *Anesth Prog*, v. 37, p. 230-237, 1990.

21. HAWKINS, J. M.; MOORE, P. A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. *Dent Clin North Am*, Philadelphia, v. 46, n. 4, p. 719-732, ix, Oct. 2002.

22. HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R. J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.

Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. México-DF: Mcgraw-Hill; Interamericana, 1996. cap. 60, p. 1103-1125.

23. HONDRUM, S. O.; EZELL, J. H. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. *Anesth Prog*, Lawrence, v. 43, p. 85-91, 1996.

24. HONDRUM, S. O.; SENG, G. F. The storage stability of local anesthetic in the military. *USA IDR Information Bulletin*, v. 7, n. 1, Fall 1992.

25. HONDRUM, S .O.; SENG, G. F.; REBERT, N. W. Satbility of local anesthetics in the dental cartridge. *Anesth Pain Control Dent*, Carol Stream, v. 2, n. 4, p. 198-202, 1993.

26. JASTAK, J. T.; YAGIELA, J. A. Vasoconstrictors and local anestesia: a review and rationale for use. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v. 107, n. 4, p. 623-630, Oct. 1983.

27. JORGENSEN, N. B. Accidental intravenous injection of procaine in dentistry. *J South Carolina Dent Assoc*, Los Angeles, v. 20, p. 17-20, 1952.

28. KLINGENSTORM, P.; NYLEN, B.; WESTERMARK, L. A clinical comparison between adrenalin and octapressin as vasoconstrictors in local anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand*, v. 11, p. 35-42, 1967.

29. LINTNER, C. J. Stability of pharmaceutical products. In: OSOL, A. (ed).

Remington's pharmaceutical sciences. 6. ed. Easton, PA: Mack, 1908. p. 1425-1433.

30. LIPP, M. et al. Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. *Reg Anesth*, Berlin, v. 18, p. 6-12, 1993.

31. MALAMED, S. F. *Handbook of local anesthesia.* 4. ed. Saint Louis: Mosby, 1997. 327 p.

32. MALAMED, S. F. New anesthetics. *Rev Belge Med Dent*, Amsterdam, v. 55, n. 1, p. 9-18, 2000.

33. McCABE, J.F., CARRICK, T.E. A statistical approach to the testing of dental materials. *Dent Mater*, v. 2, p.139-142, 1996.

34. MEECHAN, J.G. A comparison oh three different automatic aspirating dental cartridges syringes. *J Dent*, Oxford, v.16, p.40-43, 1988.

35. MEECHAN, J.G. Bespoke Analgesia for the young, the old and the unfit. *The London International Symposium on Local Analgesia in Dentistry*. Mar. 1999, p.14-16.

36. MEECHAN, J.G., BLAIR, G.S. Clinical experience in oral surgery with 2 different automatic aspirating syringes. *Int J Oral Maxillofac Surg*, Copenhagen, v. 18, p.87-9, 1989.

37. MEECHAN J.G., DONALDSON D., KOTLICKI A. The effect of storage temperature on the resistance to failure of dental local anesthetic cartridges. *J Can Dent Assoc,* Ottawa, Feb; 61 (2), p. 143-8, 1995.

38. MEECHAN, J.G., JASTAK, J.T., DONALDSON, D. The use of epinephrine in dentistry. *J Can Dent Assoc*, Ottawa, v. 60, p. 825 – 834, 1994.

39. MEECHAN, J.G., McCABE, J.F. A model for investigating the probability of fracture of dental local anaesthetic cartridges. *Br Dent J,* London, v. 10, p.326-8, 1986.

40. MEECHAN, J.G., McCABE, J.F., CARRICK, T.E. Plastic dental local anaesthetic cartridges: a laboratory investigation. *Br Dent J,* London, v. 21; p.54-6, 1990.

41. MEECHAN, J.G., McCABE, J.F. Effect of different storage methods on the performance of dental local anaesthetic cartridges. *J Dent*, Oxford, v. 20, p. 38-43, 1992.

42. MEECHAN, J.G.; ROOD, J.P. Aspiration in dental local anaesthesia. *Br Dent J,* London, v.25, p. 40, 1992.

43. MEECHAN, J.G. et al. The use of local dental anesthesia in cardiac transplant patients. *J Den Res,* Washington, v. 76, p. 1125, 1997.

44. MILAM, S. B.; GIOVANNITTI JR, J. A. Local anesthetics in dental practice. *Dent Clin North Am*, Philadelphia, v. 28, n. 3, p. 493-508, July 1984.

45. MURAKAMI, C. S. et al. Buffered local anesthetics and epinephrine degradation. *J Dermatol Surg Oncol*, New York, v. 20, n. 3, p. 192-195, 1994.

46. MUSCH, G. et al. Expert system for pharmaceutical analysis. I. Selection of the detection system in high-performance liquid chromatographic analysis: UV versus amperometric detection. *J Chromatogr*, Amsterdam, v. 348, n. 1, p. 97-110, 1985.

47. NEIDLE, E.A., YAGIELA, J.A. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. 4ed. Rio de Jeneiro: Guanabara Koogan, p.206-222, 2000.

48. NEWCOMB, G. M.; WAITE, I. M. The effectiveness of two local analgesic preparations in reducing hemorrhage during periodontal surgery. *J Dent*, Oxford, v. 1, p. 37-42, 1972.

49. NEWTON, D. J. et al. Mechanisms contributing to the vaso-active effects of prilocaine in human skin. *Anesth*, v.58, p.6-10, 2003.

50. NIWA, H.; SATO, Y.; MATSUURA, H. Safety of dental treatment in patients with previously diagnosed acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* , Saint Louis, v. 89, n. 1, p. 35-41, Jan. 2000.

51. OIKARINEN, V. J.; YLIPAAVALNPEMI, P.; EVERS, H. Pain and temperature sensations related to local analgesia. *Int J Oral Surg*, Copenhagen, v. 4, p. 151-

156, 1975.

52. RANALI, J.; ANDRADE, E. D.; VOLPATO, M. C. Profilaxia, tratamento e controle do paciente com doença sistêmica ou que requer cuidados especiais. In: *ATUALIZAÇÃO na Clínica Odontológica*. São Paulo: Artes Médicas, 1996.
53. RANALI, J. Terapêutica Medicamentosa. In: *OPNION Makers*. São Paulo: VM Comunicações, 2002. p. 60-75.
54. SCHMIDT, K.; HELLER, W.; SCHORER, R. Studies on the stability of local anaesthetics containing adrenaline. *Anaesthesist*, Berlin, v. 25, n. 7, p. 342-344, 1976
55. SCRATCHLEY, G.A. et al. High-Performance liquid chromatographic separation and detection of catecholamines and related compounds. *J Chromatogr*, Amsterdam, v.16, p.313-319, 1979.
56. SICHER, H. The anatomy of mandibular anesthesia. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v. 33, p. 1541-1557, 1946.
57. SISK, A.L. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog*, Lawrence, v. 39, n. 6, p. 187-193, 1993.
58. SUPELCO CHROMATOGRAPHY CATALOG. Applications – Classes of Compounds, Amines, p. 501, 2001.
59. SVENSSON, M.; GRÖNINGSSON, K. Liquid chromatographic determination of

felypressin using a column-switching technique and post column derivatization. *J Chromatogr*, Amsterdam, v. 521, n. 1, p. 141-147, 1990

60. THOMA, K.; STRUVE M. Untersuchungen zur photo und thermostabilitat von adrenalin-losungen. *Pharm Acta Helv*, Zurich, v. 61, n. 1, p. 2-9, 1986.

61. TUCKER, G. T. Plasma binding and deposition of local anesthetics. *Int Anesthesiol Clin*, Hagerstown, v. 13, p. 33, 1975.

62. *UNITED States Pharmacopeia XXII.* The national formulary XVII. Rockville, 1995.

63. VAN DER BIJL, P.; ROSSOUW R. J. Failure of dental local anaesthetic cartridges under pressure. *J Dent Assoc S Afr*, Cape Town, v. 50, n. 2, p. 51-54, Feb. 1995.

64. VANDERMEULEN, E. Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure. *Rev Belge Med Dent*, Amsterdam, v. 55, n. 1, p. 29-40, 2000

65. VLEETER, A. A. et al. High-performance liquid chromatographic assay of mepivacaine enantiomers in human plasma in the nanogram per milliliter range. *J Chromatogr B Biomed Appl*, Amsterdam, v. 12, p. 369-372, 1996.

66. VOLPATO, M. C. et al. Influência das condições de armazenagem sobre o pH de soluções anestésicas. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 21-25,

2001.

67. WENNBERG, E. et al. Effects of commercial (pH~3,5) and freshly prepared (pH~6,5) lidocaine-adenaline solutions on tissue pH. *Acta Anaesthesiol Scand*, Aarhus, v. 26, n. 5, p. 524-527, 1982.

68. YAGIELA, J. A. Adverse drug reactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v. 130, n. 5, p. 701-709, 1999.

69. ZVIRBLIS, P.; ELLIN, R. I. Kinetics and stability of a multicomponent organophosphate antidote formulation in glass and plastic. *J Pharm Sci*, Easton, v. 71, n. 3, p. 321-325, Mar. 1982.

12. ANEXOS

12.1. Anexo 1 – Análise de variância multifatorial da variável "pH" das soluções à base de lidocaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A	B
EXPOSTO	B	B	B	A	A	B
Novembro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	AB	A	B
EXPOSTO	B	C	C	B	A	AB
Dezembro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	A	A	B
EXPOSTO	B	C	C	A	A	C
Janeiro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	AB	A	B
EXPOSTO	B	C	C	B	A	B
Fevereiro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	AB	B	B
EXPOSTO	B	C	C	B	B	B
Março 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	AB	A	B
EXPOSTO	B	C	C	B	A	B

Abril 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	A	B	A	B
EXPOSTO	B	C	B	B	A	C
Maio 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	B	A	B
EXPOSTO	B	C	C	B	B	B
Junho 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	B	A	B
EXPOSTO	B	C	B	B	A	C
Julho 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	B	B	B
EXPOSTO	B	C	C	B	AB	C
Agosto 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	B	B	B
EXPOSTO	B	C	C	B	B	B
Setembro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	AB	A	B
EXPOSTO	B	C	B	B	A	B
Outubro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	B	B	A	B
EXPOSTO	B	C	C	B	A	B

12.2. Anexo 2 – Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções à base de lidocaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	A	A	A	A
EXPOSTO	A	B	A	A	A	A
Novembro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	B	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A	A
Dezembro 2001						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	B	AB	A	A
CAIXA	AB	AB	AB	A	A	A
EXPOSTO	B	B	A	B	A	A
Janeiro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A	A
Fevereiro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	B	A	A	A	A
CAIXA	A	AB	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A	A
Março 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	B	A
CAIXA	A	B	A	A	AB	A
EXPOSTO	B	B	A	A	A	A

Abril 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	A	A	A	A
EXPOSTO	B	B	A	A	A	A
Maio 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A	A
EXPOSTO	B	A	A	A	A	A
Junho 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	B	A	A
CAIXA	A	B	A	B	A	A
EXPOSTO	B	B	A	A	A	A
Julho 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	B	A	A	A
CAIXA	A	AB	A	A	A	A
EXPOSTO	B	B	A	A	A	B
Agosto 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A	A
Setembro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	B	A	AB	A
CAIXA	A	A	B	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	B	A
Outubro 2002						
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50	Lidostesin	Lidocaína sem vaso
GELADEIRA	A	A	A	A	A	B
CAIXA	A	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	B	AB

12.3. Anexo 3 - Análise de variância multifatorial da variável "pH" das soluções à base de prilocaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Novembro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Dezembro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	B
CAIXA	A	B	AB
EXPOSTO	A	B	A
Janeiro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	A	A
EXPOSTO	AB	A	B
Fevereiro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Março 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Abril 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Maio 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	B

CAIXA	A	A	AB
EXPOSTO	B	A	A
Junho 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Julho 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	AB	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Agosto 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Setembro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	B
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	AB
Outubro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	A	A

12.4. Anexo 4 – Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções à base de prilocaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	B	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Novembro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	AB	A
CAIXA	A	B	A
EXPOSTO	A	A	A
Dezembro 2001			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Janeiro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Fevereiro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Março 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Abril 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Maio 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A

CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Junho 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	C	A
CAIXA	A	B	A
EXPOSTO	A	A	A
Julho 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	B
Agosto 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	AB	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Setembro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Outubro 2002			
ARMAZENAGEM	Prilostesina	Citocaína	Biopressim
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A

12.5. Anexo 5 - Análise de variância multifatorial da variável "pH" das soluções à base de mepivacaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	B	A	A	B
EXPOSTO	A	C	B	B	C
Novembro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	AB	B
EXPOSTO	A	B	A	B	C
Dezembro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	AB	AB	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Janeiro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	B	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	C	B	B	C
Fevereiro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	B	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	C	B	B	C
Março 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	A	C
Abril 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor

GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Maio 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	AB	C
Junho 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Julho 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Agosto 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Setembro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	B	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C
Outubro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	B	B	C

12.6. Anexo 6 – Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções à base de mepivacaína para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Novembro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Dezembro 2001					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	B	A	A
CAIXA	A	A	AB	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Janeiro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	A	A
EXPOSTO	AB	A	A	A	A
Fevereiro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	B	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Março 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	B	A	A
CAIXA	A	AB	B	A	A
EXPOSTO	A	B	A	A	A
Abril 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor

GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Maio 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	B	A	A
CAIXA	A	A	AB	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Junho 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Julho 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Agosto 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Setembro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A
Outubro 2002					
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Mepivacaína sem vaso	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A	A	A

12.7. Anexo 7 - Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções associadas à adrenalina para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	AB	A	A
EXPOSTO	A	B	A	A
Novembro 2001				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A
EXPOSTO	A	B	B	B
Dezembro 2001				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A
EXPOSTO	A	B	B	B
Janeiro 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	AB	A	A	A
EXPOSTO	B	B	B	B
Fevereiro 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	B	A	A	A
EXPOSTO	B	B	B	B
Março 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A
EXPOSTO	A	B	B	B
Abril 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50

GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	C	C
Maio 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	B
EXPOSTO	B	B	B	C
Junho 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	A	A
EXPOSTO	A	B	B	B
Julho 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	B	A
EXPOSTO	B	B	C	B
Agosto 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	B	A	B	A
EXPOSTO	B	B	C	B
Setembro 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	C	C
Outubro 2002				
ARMAZENAGEM	Scandicaine Adr	Mepivacaína DFL Adr	Alphacaine 1:100	Alphacaine 1:50
GELADEIRA	A	A	A	A
CAIXA	A	A	B	B
EXPOSTO	B	B	C	C

12.8. Anexo 8 - Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções associadas à noradrenalina para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	B
Novembro 2001			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	B	B
Dezembro 2001			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	AB	AB
EXPOSTO	B	B	B
Janeiro 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	B	A
EXPOSTO	B	B	B
Fevereiro 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	B	A
EXPOSTO	B	B	B
Março 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	B	A
EXPOSTO	B	B	B
Abril 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	B	B
Maio 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A

CAIXA	B	A	A
EXPOSTO	C	B	B
Junho 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	B	B
EXPOSTO	C	C	C
Julho 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	A	A
EXPOSTO	C	B	B
Agosto 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	A	B
EXPOSTO	C	B	C
Setembro 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	B	B
Outubro 2002			
ARMAZENAGEM	Lidostesin	Scandicaine Nor	Mepivacaína DFL Nor
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	B	B	B
EXPOSTO	C	C	C

12.9. Anexo 9 - Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções associadas à fenilefrina para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Outubro 2001		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	A
Novembro 2001		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	A
Dezembro 2001		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	B
EXPOSTO	B	C
Janeiro 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B
Fevereiro 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	B
EXPOSTO	B	C
Março 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	B	A
EXPOSTO	C	B
Abril 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	B
EXPOSTO	B	C
Maio 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A

CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B
Junho 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B
Julho 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B
Agosto 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B
Setembro 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	B
EXPOSTO	B	C
Outubro 2002		
ARMAZENAGEM	Biocaína	Novocol
GELADEIRA	A	A
CAIXA	A	A
EXPOSTO	B	B

12.10. Anexo 10 - Análise de variância multifatorial da variável "concentração" das soluções associadas à felipressina para cada marca dentro de um período considerando a armazenagem. Letras distintas indicam diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$) entre as condições de armazenagem.

Geladeira			
Período	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
1	A	A	A
2	A	A	A
3	A	A	A
Caixa			
Período	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
1	A	A	A
2	A	A	A
3	A	A	A
Exposto			
Período	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
1	A	A	A
2	A	A	A
3	A	A	A

Outubro 2001			
ARMAZENAGEM	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
GELADEIRA	AB	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	B	A	A
Novembro 2001			
ARMAZENAGEM	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A
Dezembro 2001			
ARMAZENAGEM	Citocaína	Prilostesina	Biopressin
GELADEIRA	A	A	A
CAIXA	A	A	A
EXPOSTO	A	A	A