

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**Iandra Mara De Melo Resende**

ESTABILIDADE DO PH DE SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS  
ARMAZENADAS EM TUBETES DE POLÍMERO SINTÉTICO E  
SÓLIDO AMORFO SOB DIFERENTES CONDIÇÕES: ESTUDO  
LABORATORIAL

Juiz de Fora

2026

**IAN德拉 MARA DE MELO RESENDE**

**ESTABILIDADE DO PH DE SOLUÇÕES ANESTÉSICAS LOCAIS  
ARMAZENADAS EM TUBETES DE POLÍMERO SINTÉTICO E  
SÓLIDO AMORFO SOB DIFERENTES CONDIÇÕES: ESTUDO  
LABORATORIAL**

**Trabalho de conclusão de  
curso apresentado à Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
de Juiz de Fora, como requisito parcial à  
obtenção do grau em Odontologia.**

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Amaral Alves Marlière**

**Coorientador: Profa. Dra. Fabiana de Ourique da Silva**

Juiz de Fora

2026

---

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Melo Resende, landra Mara.

Estabilidade do ph de soluções anestésicas locais armazenadas em tubetes de polímero sintético e sólido amorfo sob diferentes condições: estudo laboratorial / landra Mara de Melo Resende. -- 2026.

49 f.

Orientador: Daniel Amaral Alves?Marlière

Coorientadora: Fabiana de Ourique da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2026.

1. Anestésicos Locais. 2. Acidificação. 3. Estabilidade de Medicamentos. 4. Armazenamento de Medicamentos. I. Amaral Alves?Marlière, Daniel, orient. II. de Ourique da Silva , Fabiana, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
REITORIA – FACODONTO – Coordenação do Curso de Odontologia

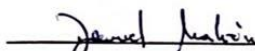
Iandra Mara de Melo Resende

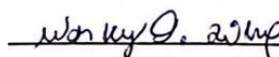
**Estabilidade do pH de soluções anestésicas locais armazenadas em tubetes de polímero sintético e sólido amorfo sob diferentes condições: estudo laboratorial.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Aprovado em 10 de junho de 2026.

BANCA EXAMINADORA

  
Prof. Dr. Daniel Amaral Alves Marliere  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
Prof. Dr. Warley Oliveira Silva  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
Profª. Drª. Fabiana Ourique da Silva  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho aos meus pais, Léa e Silmar, pelo amor, apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim. À minha família e aos meus amigos, pelo incentivo, compreensão e por estarem ao meu lado em todos os momentos dessa caminhada

## AGRADECIMENTOS

“Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocamos nela, corre por nossa conta.”

(Chico Xavier)

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar forças para vencer as dificuldades, coragem para enfrentar os caminhos mais difíceis e por estar guiando cada um dos meus passos.

Aos meus pais, Léa e Silmar, não existem palavras suficientes para agradecer tudo o que fizeram e fazem por mim. Obrigada por sempre me colocarem em primeiro lugar, por nunca medirem esforços para que eu chegasse até aqui e, principalmente, por acreditarem em mim até mesmo quando eu não tive forças para acreditar. Vocês são minha base, meu exemplo e meu maior orgulho. À minha irmã, Isabela, e ao meu namorado, Matheus, agradeço por todo amor, apoio e companheirismo ao longo dessa caminhada. Vocês estiveram comigo desde o início, me acolhendo, me guiando e tornando tudo mais leve. É um privilégio imenso ter vocês ao meu lado.

Aos meus amigos, especialmente aos da faculdade, obrigada por tornarem essa trajetória mais leve, divertida e cheia de significado. Obrigada por estarem presentes nos momentos bons e difíceis, por dividirem comigo risadas, angústias, conquistas e aprendizados. Com vocês vivi momentos únicos, que vão muito além da formação acadêmica e que levarei comigo para sempre.

Aos meus avós, Edelvira e Raimundo, por todo cuidado, carinho e presença em minha vida. De forma muito especial, à minha avó Nelzira, que me criou como filha e me deu amor incondicional. Foi você quem me ensinou a ser forte, e mesmo após sua partida, sigo sentindo sua presença em cada conquista, sabendo que, de alguma forma, sempre esteve ao meu lado.

Aos meus padrinhos, Elzira, Geraldo, Sabrina, Elenice e Jessyca, por serem pilares na minha formação como pessoa e por todo incentivo ao longo dessa jornada. Cada gesto de carinho e apoio foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Daniel, minha sincera gratidão por toda orientação, paciência e por ter sido firme quando necessário, mas sempre acolhedor. Obrigada por me ajudar nos momentos de dúvida, por organizar meus pensamentos quando tudo parecia confuso e, principalmente, por me mostrar o quanto eu posso ir além. Você foi essencial na minha formação, e levo comigo não só o aprendizado acadêmico, mas também o exemplo de profissional que quero me tornar.

À minha coorientadora, Fabiana, agradeço por ter participado do início da minha formação na Odontologia e por toda contribuição neste trabalho. Sua forma atenciosa e humana de ensinar marcou minha trajetória e me ensinou muito mais do que conteúdo, mas também sobre como ser uma boa profissional e uma boa pessoa.

A todos os docentes, técnicos administrativos (TAEs) e funcionários da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, meu muito obrigada por todo conhecimento compartilhado, pela dedicação e por contribuírem, cada um à sua maneira, para a minha formação.

Aos meus professores da Escola Estadual Adelaide Bias Fortes e do Colégio Tiradentes da Polícia Militar de Barbacena, agradeço por toda base construída e por terem sido essenciais para que eu chegasse até aqui.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa trajetória e contribuíram para que este momento se tornasse possível. Cada apoio, palavra de incentivo e gesto de carinho fizeram a diferença ao longo desse caminho.

“Quando aprendemos a estar gratos, aquilo que somos se torna suficiente.”

(Autor desconhecido)

## **LISTA DE QUADROS**

|          |                                                                                                                                                 |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Quadro 1 | - Soluções anestésicas locais incluídas na amostra apresentadas segundo nome comercial (empresa fabricante) para os dois grupos estudados ..... | <b>17</b> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 (A – D) | - (A)- Tubetes da categoria SC, armazenados em um armário em ambiente controlado, similar de um consultório; (B)- Tubetes da categoria E, armazenados na estufa; (C)- Estufa incubadora Quimis®, Diadema, São Paulo, Brasil, utilizada para armazenar os tubetes da categoria E; (D)- Tubetes da categoria E, armazenados na estufa.                 | 19 |
| Figura 2         | - Imagem esquemática do fluxo de trabalho para a mensuração do pH das soluções anestésicas locais em ambos os grupos segundo as categorias de armazenamento e os períodos de avaliação em intervalos de 30 e 90 dias.                                                                                                                                | 20 |
| Figura 3 (A – C) | - (A)- pHmetro digital de bancada modelo SIMPLA PH140 acoplado a um eletrodo combinado de vidro para pH, com braço articulado; (B)- Lavagem do eletrodo com água destilada; (C)- Realização da medição em béquer plástico.                                                                                                                           | 21 |
| Figura 4         | - Gráficos de distribuição dos valores de pH das soluções anestésicas no tempo D0 segundo formulação e material do cartucho, com indicação dos intervalos de referência.                                                                                                                                                                             | 24 |
| Figura 5 (A- F)  | - Gráficos de distribuição dos valores de pH das soluções anestésicas segundo formulação e material do cartucho, com indicação dos intervalos de referência. (A)- Tempo D30 da categoria G; (B)- Tempo D30 da categoria E; (C)- Tempo D30 da categoria SC; (D)-Tempo D90 categoria G; (E)- Tempo D90 da categoria E; (F)- Tempo D90 da categoria SC. | 24 |
| Figura 6 (A – D) | - Gráficos de interação comparando as médias de pH das soluções anestésicas entre os grupos GS e PS ao longo do tempo e sob diferentes condições de armazenamento. (A)- Solução A1; (B)- Solução A2; (C)- Solução A3; (D)- Solução A4.                                                                                                               | 28 |

## **LISTA DE TABELAS**

|          |                                                                                                                                                                                                   |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tabela 1 | - Resultados descritivos das análises de pH de acordo com cada solução anestésica local alocadas nos grupos e tempos de mensuração (em dias). ....                                                | <b>22</b> |
| Tabela 2 | - Resultados da comparação dos valores médios de pH entre os grupos PS e GS para cada solução anestésica para categoria controle (D0). ....                                                       | <b>25</b> |
| Tabela 3 | - Resultados da comparação dos valores médios de pH entre os grupos PS e GS para cada solução anestésica armazenada nas categorias ambiente de consultório, geladeira e estufa em D30 e D90. .... | <b>26</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------|
| A1        | Cloridrato de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000     |
| A2        | Cloridrato de mepivacaína 3% sem vasoconstritor         |
| A3        | Cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000   |
| A4        | Cloridrato de prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL |
| ANOVA     | <i>Analysis of Variance</i>                             |
| CLAE      | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência                |
| D0        | Tempo inicial de mensuração                             |
| D30       | Tempo de 30 dias de armazenamento                       |
| D90       | Tempo de 90 dias de armazenamento                       |
| DP        | Desvio Padrão                                           |
| E         | Categoria Estufa                                        |
| G         | Categoria Geladeira                                     |
| GS        | Vidro (sólido amorfo)                                   |
| PROTEILAB | Laboratório de estrutura e função de proteínas          |
| PS        | Plástico (polímero sintético)                           |
| SC        | Categoria Simulação de Consultório                      |
| TC        | Categoria Controle                                      |
| TOST      | <i>Two One-Sided Tests</i>                              |
| UFJF      | Universidade Federal de Juiz de Fora                    |

## LISTA DE SÍMBULOS

|               |                                              |
|---------------|----------------------------------------------|
| %             | Porcentagem                                  |
| $\pm$         | Indica o desvio padrão                       |
| <             | Menor que                                    |
| >             | Maior que                                    |
| °C            | Graus Celsius                                |
| $\mu\text{g}$ | Microgramas                                  |
| $H^+$         | Íons de hidrogênio                           |
| mg            | Miligramas                                   |
| mL            | Mililitros                                   |
| N             | Tamanho total da amostra                     |
| p             | Nível de significância estatística (p-valor) |
| pH            | Potencial Hidrogeniônico                     |
| pKa           | Constante de dissociação                     |
| ®             | Marca registrada                             |
| RN            | Forma não ionizada do anestésico             |
| UI/mL         | Unidades Internacionais por mililitro        |

## SUMÁRIO

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>           | <b>13</b> |
| <b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>           | <b>15</b> |
| 2.1 OBJETIVOS GERAIS .....          | 15        |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....     | 15        |
| <b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>  | <b>16</b> |
| 3.1 CÁLCULO AMOSTRAL .....          | 16        |
| 3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ..... | 16        |
| 3.3 ANÁLISE DE PH .....             | 20        |
| 3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....     | 21        |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>           | <b>22</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>            | <b>29</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO .....</b>            | <b>33</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>            | <b>34</b> |
| <b>MATERIAL SUPLEMENTAR .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>                 | <b>48</b> |

## RESUMO

Este estudo experimental laboratorial teve como objetivo avaliar a variação do pH das soluções anestésicas locais mais utilizadas em Odontologia, comparando tubetes de plástico (polímero sintético) e vidro (sólido amorfo) sob diferentes condições de armazenamento. A pesquisa analisou a influência da temperatura e o tempo de armazenamento na estabilidade do pH das soluções de cloridrato de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, cloridrato de mepivacaína 3% sem vasoconstritor, cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 e cloridrato de prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/ml. As mensurações foram realizadas com um pHmetro digital de bancada e os dados foram submetidos a análises estatísticas, incluindo os testes de Shapiro-Wilk, ANOVA, Tukey e TOST para verificar a equivalência com os limites de referência da literatura e dos fabricantes. Os resultados demonstraram que a solução cloridrato de mepivacaína 3% sem vasoconstritor manteve maior estabilidade e os maiores valores médios de pH em todas as condições avaliadas. Em relação ao método de armazenamento, a refrigeração mostrou-se o ambiente mais eficaz para preservação do pH, enquanto a permanência em estufa acelerou o processo de acidificação das amostras. Quanto ao material do acondicionamento, os tubetes de polímero sintético apresentaram valores de pH ligeiramente superiores e mais estáveis na maioria das formulações, exceto para cloridrato de prilocaína com felipressina, que demonstrou melhor estabilidade nos tubetes de sólido amorfo. Conclui-se que a temperatura e o material do tubete são fatores determinantes para a integridade química dos anestésicos locais. Recomenda-se que o cirurgião dentista priorize o armazenamento refrigerado e que a cadeia logística aprimore o controle térmico para assegurar a qualidade e o conforto clínico durante a aplicação do fármaco.

**Palavras- chave:** Anestésicos Locais. Acidificação. Estabilidade de Medicamentos. Armazenamento de Medicamentos.

## ABSTRACT

This laboratory experimental study aimed to evaluate the pH variation of the most commonly used local anesthetic solutions in Dentistry, comparing plastic (synthetic polymer) and glass (amorphous solid) cartridges under different storage conditions. The research analyzed the influence of temperature and storage time on the pH stability of 2% lidocaine hydrochloride with 1:100,000 epinephrine, 3% mepivacaine hydrochloride without vasoconstrictor, 2% mepivacaine hydrochloride with 1:100,000 epinephrine, and 3% prilocaine hydrochloride with 0.03 UI/mL felypressin. Measurements were performed using a digital benchtop pH meter, and the data were subjected to statistical analyses, including Shapiro-Wilk, ANOVA, Tukey, and TOST tests to verify equivalence with literature and manufacturer reference limits. The results demonstrated that the 3% mepivacaine hydrochloride without vasoconstrictor solution maintained the highest stability and mean pH values across all evaluated conditions. Regarding the storage method, refrigeration proved to be the most effective environment for pH preservation, while storage in an incubator accelerated the acidification process of the samples. Concerning the packaging material, synthetic polymer cartridges presented slightly higher and more stable pH values in most formulations, except for prilocaine hydrochloride with felypressin, which demonstrated better stability in amorphous solid (glass) cartridges. It is concluded that temperature and cartridge material are determining factors for the chemical integrity of local anesthetics. It is recommended that dental surgeons prioritize refrigerated storage and that the logistics chain improves thermal control to ensure quality and clinical comfort during drug administration.

**Keywords:** Anesthetics, Local. Acidification. Drug Stability. Drug Storage.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com Bahar e Yoon (2021) e Frankhuijzen (2017) os anestésicos locais estão entre os fármacos mais utilizados na Odontologia, dada sua capacidade de bloquear temporariamente a condução dos impulsos nervosos e de promover controle da dor, tornando viável procedimentos clínicos e cirúrgicos (Miroshnychenko et al., 2023). Esse bloqueio ocorre por meio da inibição reversível dos canais de sódio dependentes de voltagem nas membranas neuronais, impedindo a despolarização e, conseqüentemente, a propagação do impulso nociceptivo (Frankhuijzen, 2017; Jin et al., 2022). Quando utilizados corretamente e em doses adequadas, esses fármacos demonstram um perfil de segurança e eficácia considerável, sendo indispensáveis no contexto da analgesia local (Zink, Steinfeldt e Wiesmann, 2020).

Os anestésicos locais são, em sua maioria, aminas terciárias anfipáticas, compostas por uma parte lipofílica e uma parte hidrofílica. São classificados como ésteres ou amidas, o que influencia sua estabilidade e metabolismo (Calatayud e Saraghi, 2024; Malmed, 2021). Em sua forma básica, eles são pouco solúveis e instáveis, por isso são convertidos em sais para uso clínico. Dessa forma, haverá preocupação quanto a manutenção da estabilidade química da solução anestésica até o momento da injeção (Frank, Lalonde, 2012; Malamed, 2021).

Uma tese publicada em 2003, realizou avaliações de diferentes composições químicas de soluções anestésicas submetidas a diferentes condições de armazenamento, considerando fatores como tempo, temperatura e exposição à luz. Os resultados evidenciaram que a variação do pH ocorreu de forma mais significativa nas soluções contendo vasoconstritores, indicando maior instabilidade química ao longo do tempo (Ramacciato, 2003).

Uma das formas de se avaliar a estabilidade química das soluções anestésicas é a mensuração do pH. O método de avaliação do pH é realizada pelo pHmetro, que estabelece a quantificação da atividade de íons de hidrogênio ( $H^+$ ) presentes na solução (Graham, Jaselskis e Moore, 2013; Perley, 1949), utilizando um eletrodo combinado de vidro para converter a atividade iônica em um valor numérico. Para assegurar a precisão das leituras, o aparelho é avaliado com soluções tampão padrão com pH variando entre 4,0 e 7,0 (Ramacciato, 2003). Conforme descrito por Malamed (2021), o pH de uma solução e do tecido que ocorre a injeção influencia diretamente a dissociação das moléculas dos anestésicos em sua forma ionizada e não ionizada. Esse equilíbrio é redigido pelo pKa (constante de

dissociação) da droga, quando os valores de pH e pKa são similares, há uma proporcionalidade equilibrada entre as formas moleculares dos anestésicos, o que facilita a difusão das moléculas através das membranas dos neurônios, resultando em início de ação do medicamento em tempo adequado e eficácia na anestesia local, resguardado a correta técnica de injeção (Malamed, 2021).

O tubete odontológico é um cilindro pré-carregado com solução anestésica local, com volume variável conforme o país, sendo de aproximadamente 1,8 mL. Embora sua versão tradicional seja feita de vidro (sólido amorfo), alguns países introduziram cartuchos fabricados em plástico (polímero sintético), no entanto, estes apresentam algumas desvantagens, como maior risco de vazamento, necessidade de maior força para administração em técnicas como a do ligamento periodontal, movimentação irregular do êmbolo e, principalmente, permeabilidade ao ar, o que acelera a degradação do vasoconstritor e reduz a vida útil da solução anestésica (Meechan et al., 1990). Assim, o estudo se justifica pela escassez de trabalhos que avaliam de forma comparativa a influência do material do tubete e das condições de armazenamento na estabilidade química dos anestésicos locais, além de que os resultados poderão orientar a prática odontológica, auxiliar órgãos de controle de qualidade e orientar fabricantes na melhoria das embalagens e das recomendações de uso.

## **2 PROPOSIÇÃO**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Avaliar a variação do pH dos anestésicos locais mais utilizados em Odontologia, em soluções armazenadas em tubetes de plástico (polímero sintético) e vidro (sólido amorfo) expostos a diferentes condições de temperatura, exposição à luz e tempo de armazenamento verificando possíveis alterações ao longo do tempo.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Variação do pH dos anestésicos locais em tubetes de plástico e vidro em situações distintas de armazenamento (temperatura e umidade);
- Verificar qual material que acondiciona a solução poderia preservar melhor o pH dos anestésicos locais;
- Contribuir com recomendações para a escolha do material de tubete mais adequado para utilização na prática odontológica e da forma mais apropriada para o armazenamento.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de desenho experimental laboratorial para avaliar quantitativamente os valores de pH das soluções anestésicas locais (associadas ou não a vasoconstritores) acondicionadas em diferentes tipos de materiais de tubetes (polímero sintético e sólido amorfo) expostas a distintos meios de armazenamento. Esta pesquisa contou com a colaboração da Professora Fabiana Ourique da Silva vinculada ao Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Todo o fluxo de trabalho foi realizado no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas (PROTEILAB) localizado no Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

#### 3.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral baseou-se no poder estatístico de 99% e intervalo de confiança de 99% para o teste de Análise de Variância (ANOVA), sendo considerado nível de significância de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Para definição de tamanho de amostra, cada solução anestésica local estava condicionada em tubetes. Dessa forma, a mensuração do pH seria realizada em cada unidade de tubete, sendo contabilizado um tamanho amostral (N) de no mínimo 5 tubetes para cada grupo e guardados de acordo com cada condição de armazenamento.

#### 3.2 Caracterização da amostra

Os tubetes de soluções anestésicas locais apresentavam 1,8 mL/unidade na forma de sal anestésico associados ou não a vasoconstritores. De acordo com material de composição dos tubetes, as soluções anestésicas locais que são: Cloridrato de lidocaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg) (A1), Cloridrato de mepivacaína 3% (54 mg) sem vasoconstritor (A2), Cloridrato de mepivacaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg) (A3) e Cloridrato de prilocaína 3% (54 mg) com felipressina 0,03 UI/mL (A4) e foram distribuídas em dois grupos, sólido amorfo (Grupo GS) e polímero sintético (Grupo PS). Todas as soluções apresentavam lote de fabricação e estavam no prazo de validade (Quadro 1).

**Quadro 1: Soluções anestésicas locais incluídas na amostra apresentadas segundo nome comercial (empresa fabricante) para os dois grupos estudados**

| <b>Grupo</b>                         | <b>Soluções Anestésicas</b>                                           | <b>Fabricação</b>                                                                                 | <b>Lote e validade</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>GS (Sólido amorfo)</b>            | Cloridrato de lidocaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg)   | Alphacaine® (DFL Indústria e Comércio S.A., empresa brasileira, localizada no Rio de Janeiro, RJ) | 2506D1075<br>V 06/2027 |
|                                      | Cloridrato de mepivacaína 3% (54 mg) sem vasoconstritor               | Mepisv® (DFL Indústria e Comércio S.A., empresa brasileira, localizada no Rio de Janeiro, RJ)     | 2505A1012<br>V 05/2028 |
|                                      | Cloridrato de mepivacaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg) | Mepiadre® (DFL Indústria e Comércio S.A., empresa brasileira, localizada no Rio de Janeiro, RJ)   | 2503C2011<br>V 03/2027 |
|                                      | Cloridrato de prilocaína 3% (54 mg) com felipressina 0,03 UI/mL       | Prilonest® (DFL Indústria e Comércio S.A., empresa brasileira, localizada no Rio de Janeiro, RJ)  | 2505K1006<br>V 05/2027 |
| <b>Grupo PS (Polímero sintético)</b> | Cloridrato de lidocaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg)   | Lidostesim® (DLA Farmacêutica Ltda., empresa brasileira, sediada em Anápolis, Goiás)              | S07842AA<br>V 12/2026  |

|  |                                                                       |                                                                                                                 |                       |
|--|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|  | Cloridrato de mepivacaína 3% (54 mg) sem vasoconstritor               | Mepivalem® SV (DLA Farmacêutica Ltda., empresa brasileira, sediada em Anápolis, Goiás)                          | S07571AA<br>V 03/2028 |
|  | Cloridrato de mepivacaína 2% (36 mg) com epinefrina 1:100.000 (18 µg) | Mepivalem® AD (DLA Farmacêutica Ltda., empresa brasileira, sediada em Anápolis, Goiás)                          | S07563AA<br>V 03/2027 |
|  | Cloridrato de prilocaína 3% (54 mg) com felipressina 0,03 UI/mL       | Citocaína® (Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., empresa brasileira, sediada em Itapira, São Paulo) | 50019595<br>V 09/2026 |

Para cada grupo experimental, foram utilizados 224 tubetes para avaliação do pH, considerando um tamanho amostral de 8 tubetes por medição. Dentre esses, 56 tubetes corresponderam a cada solução anestésica avaliada: (A1, A2, A3 e A4). Esse delineamento foi aplicado igualmente em cada um dos dois grupos do estudo (Grupo GS e grupo PS). Posteriormente, os tubetes foram distribuídos em quatro categorias, de acordo com as condições de acondicionamento.

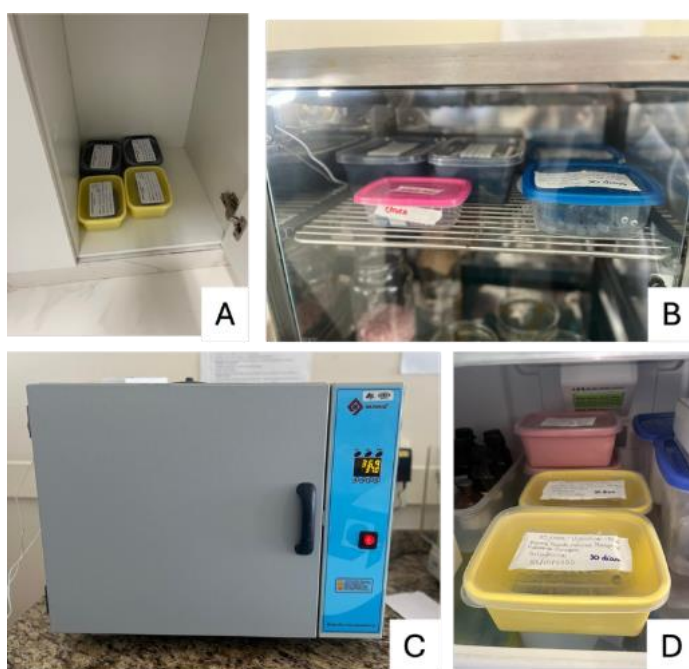
As quatro categorias experimentais utilizadas foram:

Controle (TC): categoria controle, na qual 8 tubetes de cada solução anestésica foram submetidos à análise do pH imediatamente após a entrega do produto, sem armazenamento prévio.

Geladeira (G): categoria em que 16 tubetes de cada solução anestésica foram armazenados em refrigerador (Consul®, Joinville, Santa Catarina, Brasil), sob temperatura média variando entre 2 °C e 8 °C, com abertura intermitente, sendo a temperatura monitorada por termômetro digital do próprio equipamento (Figura 1D).

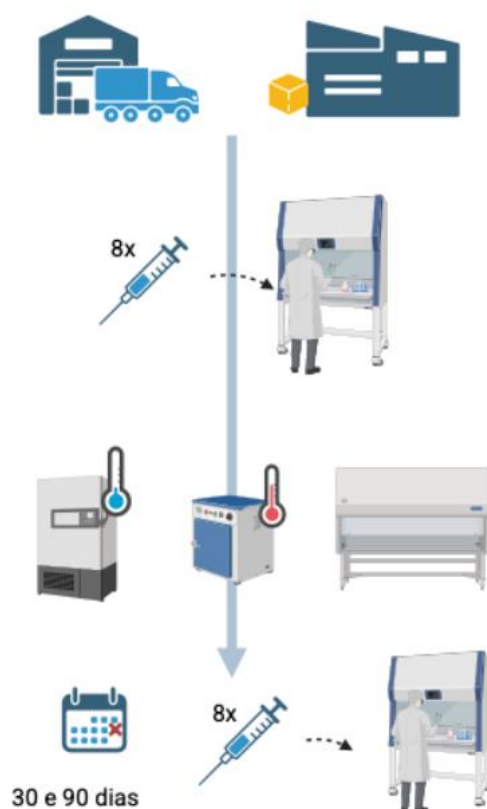
Estufa (E): categoria em que 16 tubetes de cada solução anestésica foram armazenados em estufa incubadora (Quimis®, Diadema, São Paulo, Brasil), sob temperatura média de 37 °C, sendo o controle realizado pelo sistema de monitoramento térmico do próprio equipamento (Figura 1B–C).

Simulação de consultório (SC): categoria em que 16 tubetes de cada solução anestésica foram armazenados em armário de laboratório, sob temperatura média de 21,8 °C e umidade relativa de 53%, monitoradas por termo-higrômetro digital (Lonlab®, Brasil) (Figura 1A).



**Figura 1 (A – D): (A)- Tubetes da categoria SC, armazenados em um armário em ambiente controlado, similar de um consultório; (B)- Tubetes da categoria E, armazenados na estufa; (C)- Estufa incubadora Quimis®, Diadema, São Paulo, Brasil, utilizada para armazenar os tubetes da categoria E; (D)- Tubetes da categoria G, armazenados na geladeira.**

Todos os tubetes foram armazenados em recipientes plásticos herméticos, a fim de evitar a exposição direta à luz, manter as amostras em ambiente seco e limpo e minimizar a interferência da umidade ambiental. As análises de pH foram realizadas uma única vez para os tubetes de ambos os grupos pertencentes à categoria controle (TC), imediatamente após a obtenção das amostras (D0). Para as demais categorias experimentais (SC, G e E), as soluções contidas nos tubetes foram avaliadas quanto aos valores de pH após 30 e 90 dias (D30 e D90) de armazenamento, de acordo com as respectivas condições estabelecidas para cada categoria (Figura 2).

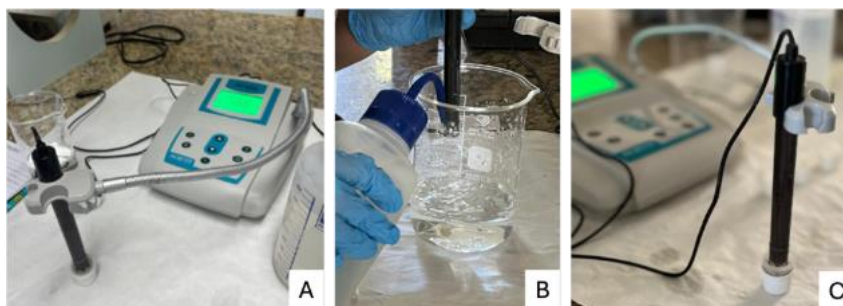


**Figura 2:** Imagem esquemática do fluxo de trabalho para a mensuração do pH das soluções anestésicas locais em ambos os grupos segundo as categorias de armazenamento e os períodos de avaliação em intervalos de 30 e 90 dias.

### 3.3 Análise de pH

As análises de pH foram realizadas pelo pHmetro digital de bancada modelo SIMPLA PH140 acoplado a um eletrodo combinado de vidro para pH, com braço articulado de suporte para posicionamento do eletrodo durante as medições (fabricado na China e importado/distribuído no Brasil pela empresa AKSO Produtos Eletrônicos LTDA, sediada no Rio Grande do Sul) (Figura 3 A). As mensurações foram realizadas no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas (PROTEILAB) localizado no Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). As avaliações de pH foram realizadas por meio de validação com soluções de tampão Merck® (Merck S.A. Indústrias Químicas) de pH entre 4,0 e 7,0, e associado a testes de concordância entre as mensurações obtidas com o eletrodo convencional, atestando sua confiabilidade, seguindo os parâmetros metodológicos de Ramacciato (2003).

Cada tubete foi aberto imediatamente antes da análise, e a solução anestésica local foi transferida para bquer plástico previamente higienizado e enxaguado com água destilada (Figura 3 C). Cada análise foi registrada de acordo com grupo e categoria na qual o tubete pertencia. Entre as mensurações, o eletrodo foi lavado com água destilada (Figura 3 B) e seco com papel absorvente, a fim de evitar contaminação cruzada entre as amostras.



**Figura 3 (A – C): (A)- pHmetro digital de bancada modelo SIMPLA PH140 acoplado a um eletrodo combinado de vidro para pH, com braço articulado; (B)- Lavagem do eletrodo com água destilada; (C)- Realização da medição em bquer plástico.**

### 3.4 Análises estatísticas

Os resultados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da distribuição dos valores de pH ( $p > 0,05$ ) (Razali; Wah, 2011). As análises descritivas também foram realizadas para observar similaridade com que é preconizado na literatura (Malamed, 2021).

O teste de Levene (1960) verificou a aplicabilidade para análise de variância (ANOVA) associada ao teste de Tukey para comparar as soluções anestésicas locais segundo os diferentes grupos e categorias de armazenamento, o teste de Tukey (Tukey, 1953; Hsu, 1996) foi aplicado. O nível de significância foi considerado de 5% ( $p < 0,05$ ).

Considerando averiguar a manutenção dos valores de pH dentro de intervalos previamente estabelecidos como aceitáveis, foi aplicado calculado a equivalência por meio do teste TOST (*Two One-Sided Tests*), utilizando como limites os valores mínimo e máximo definidos pelos fabricantes e pela literatura. A equivalência foi confirmada quando ambas as hipóteses unilaterais apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ), indicando que os valores médios permaneceram dentro dos intervalos de referência estabelecidos.

## 4 RESULTADOS

Os dados obtidos pelas mensurações de pH apresentaram distribuição compatível com a normalidade na maioria das análises, conforme verificado pelos resultados do teste de Shapiro–Wilk ( $p > 0,05$ ) (Material Suplementar 1).

Os resultados descritivos dos valores médios das soluções anestésicas foram apresentados segundo ao tipo de tubete acondicionador (PS ou GS), e métodos de armazenamento nos tempos de 30 e 90 dias (Tabela 1). De modo geral, a maior parte das soluções anestésicas do grupo PS apresentaram valores médios de pH ligeiramente superiores ao grupo GS, exceto para solução A4. Independentemente da categoria de armazenamento e o tempo das mensurações de pH, os resultados descritivos não sofreram alterações dos padrões mencionados (Tabela 1).

Quanto as soluções anestésicas, observou-se que a solução A2 apresentou os maiores valores médios de pH em ambos os grupos quando comparado as outras soluções, independentemente do tipo de armazenamento e tempo de aferição (ligeira variabilidade entre PS e GS). Para as soluções anestésicas contendo vasoconstritores, os valores médios de pH foram mais baixos, variando entre 3,50 e 4,92 (Tabela 1). O menor valor médio foi observado para a solução A3 do GS pertencente a categoria de armazenamento em temperatura ambiente por 90 dias ( $3,50 \pm 0,26$ ), enquanto o maior valor médio entre as formulações com vasoconstritor foi identificado para a A4 do grupo GS e categoria geladeira em 30 dias de armazenamento ( $4,92 \pm 0,04$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1: Resultados descritivos das análises de pH de acordo com cada solução anestésica local alocadas nos grupos e tempos de mensuração (em dias)**

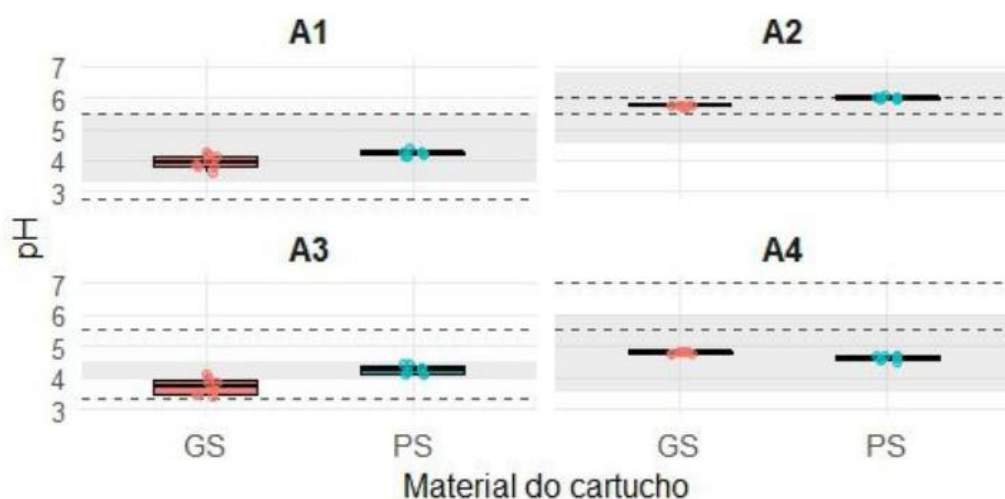
| Grupo | Solução | TC                     | G                      |                        |                        | E                      |                        | SC                     |
|-------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|       |         | Média (DP)             | Média (DP)             |                        |                        | Média (DP)             |                        | Média (DP)             |
|       |         | D0                     | D30                    | D90                    | D30                    | D90                    | D30                    | D90                    |
| PS    | SA1     | 4,23<br>( $\pm 0,10$ ) | 4,19<br>( $\pm 0,12$ ) | 4,18<br>( $\pm 0,07$ ) | 4,18<br>( $\pm 0,07$ ) | 4,11<br>( $\pm 0,04$ ) | 4,15<br>( $\pm 0,27$ ) | 4,10<br>( $\pm 0,22$ ) |
|       | SA2     | 6,00<br>( $\pm 0,04$ ) | 5,84<br>( $\pm 0,11$ ) | 5,84<br>( $\pm 0,11$ ) | 5,86<br>( $\pm 0,05$ ) | 5,80<br>( $\pm 0,10$ ) | 5,88<br>( $\pm 0,06$ ) | 5,80<br>( $\pm 0,11$ ) |
|       | SA3     | 4,25<br>( $\pm 0,15$ ) | 4,11<br>( $\pm 0,12$ ) | 4,11<br>( $\pm 0,12$ ) | 4,21<br>( $\pm 0,07$ ) | 4,05<br>( $\pm 0,08$ ) | 4,08<br>( $\pm 0,15$ ) | 4,05<br>( $\pm 0,05$ ) |
|       | SA4     | 4,63<br>( $\pm 0,07$ ) | 4,74<br>( $\pm 0,06$ ) | 4,42<br>( $\pm 0,18$ ) | 4,54<br>( $\pm 0,09$ ) | 4,42<br>( $\pm 0,02$ ) | 4,34<br>( $\pm 0,04$ ) | 4,38<br>( $\pm 0,21$ ) |
|       | SA1     | 3,95                   | 3,99                   | 3,76                   | 3,76                   | 3,52                   | 3,84                   | 3,80                   |

|           |     |                |                |                |                |                |                |                |
|-----------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|           |     | ( $\pm 0,22$ ) | ( $\pm 0,13$ ) | ( $\pm 0,09$ ) | ( $\pm 0,09$ ) | ( $\pm 0,13$ ) | ( $\pm 0,09$ ) | ( $\pm 0,10$ ) |
| <b>GS</b> | SA2 | 5,72           | 5,51           | 5,63           | 5,55           | 5,57           | 5,47           | 5,60           |
|           |     | ( $\pm 0,02$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,06$ ) | ( $\pm 0,04$ ) | ( $\pm 0,07$ ) | ( $\pm 0,09$ ) | ( $\pm 0,06$ ) |
|           | SA3 | 3,72           | 3,54           | 3,53           | 3,96           | 3,57           | 3,52           | 3,50           |
|           |     | ( $\pm 0,26$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,13$ ) | ( $\pm 0,21$ ) | ( $\pm 0,10$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,06$ ) |
|           | SA4 | 4,78           | 4,92           | 4,55           | 4,65           | 4,53           | 4,70           | 4,60           |
|           |     | ( $\pm 0,04$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,12$ ) | ( $\pm 0,08$ ) | ( $\pm 0,06$ ) | ( $\pm 0,09$ ) |

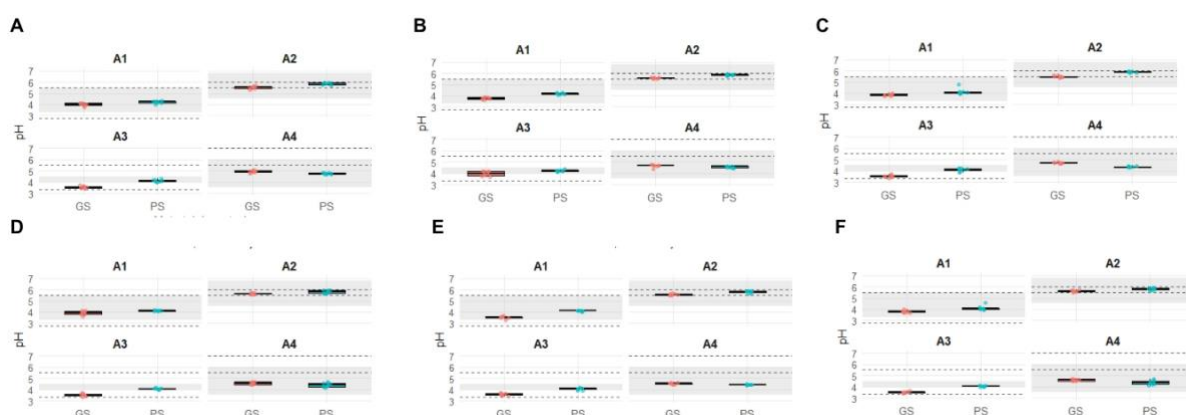
Os valores obtidos nas análises de pH foram comparados a dois intervalos de referências (descritos na literatura por Malamed, 2021; e, indicados pelos fabricantes). Os resultados da maior parte dos valores de pH das soluções anestésicas indicaram que houve conformidade com os limites de valor do pH estipulados tanto pela literatura quanto pelas especificações dos fabricantes, independentemente do tipo do tubete ou material acondicionador da solução, do método de armazenamento nos diferentes tempos (Figuras 4 e 5). Nos gráficos de dispersão das figuras 4 e 5, as soluções de A1 mantiveram valores de pH dentro dos intervalos da literatura e do fabricante em todos os tempos e condições. As soluções de A2 apresentaram valores majoritariamente dentro dos padrões, com discreta redução pontual quando armazenada por 30 dias em ambiente de consultório. Já as soluções de A3 apresentaram valores frequentemente abaixo do limite inferior do fabricante, embora dentro da faixa descrita na literatura, sugerindo leve acidificação ao longo do tempo nas diferentes formas de armazenamento.

Por sua vez, a solução A4, nos dois grupos (GS e PS), manteve-se dentro dos limites estabelecidos pelos fabricantes, porém com valores sistematicamente inferiores aos descritos na literatura em todas as condições avaliadas. (Figura 4 e 5).

Os resultados do teste TOST confirmaram a congruência dos dados com as análises de dispersão, indicando que maior parte das soluções analisadas foram equivalentes aos intervalos de valores de pH estipulados pela literatura e pelos fabricantes (Material suplementar 2).



**Figura 4:** Gráficos de distribuição dos valores de pH das soluções anestésicas no tempo D0 segundo formulação e material do cartucho, com indicação dos intervalos de referência. A faixa cinza representa o intervalo de referência informado pelo fabricante, enquanto a linha tracejada indica o intervalo de valores descritos na literatura.



**Figura 5 (A- F):** Gráficos de distribuição dos valores de pH das soluções anestésicas segundo formulação e material do cartucho, com indicação dos intervalos de referência. (A)- Tempo D30 da categoria G; (B)- Tempo D30 da categoria E; (C)- Tempo D30 da categoria SC; (D)-Tempo D90 categoria G; (E)- Tempo D90 da categoria E; (F)- Tempo D90 da categoria SC. A faixa cinza representa o intervalo de referência informado pelo fabricante, enquanto a linha tracejada indica o intervalo de valores descritos na literatura

Ao analisar a diferença no comportamento do pH das soluções em função do material do tubete, ao longo do tempo e sob diferentes condições de armazenamento, observou-se que, no tempo inicial (D0), as soluções A1, A2 e A3 apresentaram valores positivos para a diferença

de pH entre os grupos PS e GS, indicando que os tubetes do grupo PS apresentaram valores de pH mais elevados em comparação aos do grupo GS. Em contrapartida, a solução A4 apresentou diferença negativa, evidenciando valores de pH discretamente superiores nos tubetes do grupo GS. Para cada solução anestésica comparada entre os grupos (PS e GS), houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos valores médios de pH considerando o tipo de material acondicionador (Tabela 2).

**Tabela 2: Resultados da comparação dos valores médios de pH entre os grupos PS e GS para cada solução anestésica para categoria controle (D0).**

| Soluções | Controle               |         |
|----------|------------------------|---------|
|          | D0                     |         |
|          | Diferença<br>(PS – GS) | p-valor |
| SA1      | +0,28                  | <0,001  |
| SA2      | +0,28                  | <0,001  |
| SA3      | +0,53                  | <0,001  |
| SA4      | -0,15                  | 0,05    |

Nos tempos D30 e D90, verificou-se que, independentemente da condição de armazenamento, o padrão observado no tempo inicial foi mantido. As soluções A1, A2 e A3 continuaram apresentando valores de pH mais elevados nos tubetes do grupo PS, enquanto a solução A4 manteve comportamento oposto, com valores superiores no grupo GS mantendo diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3).

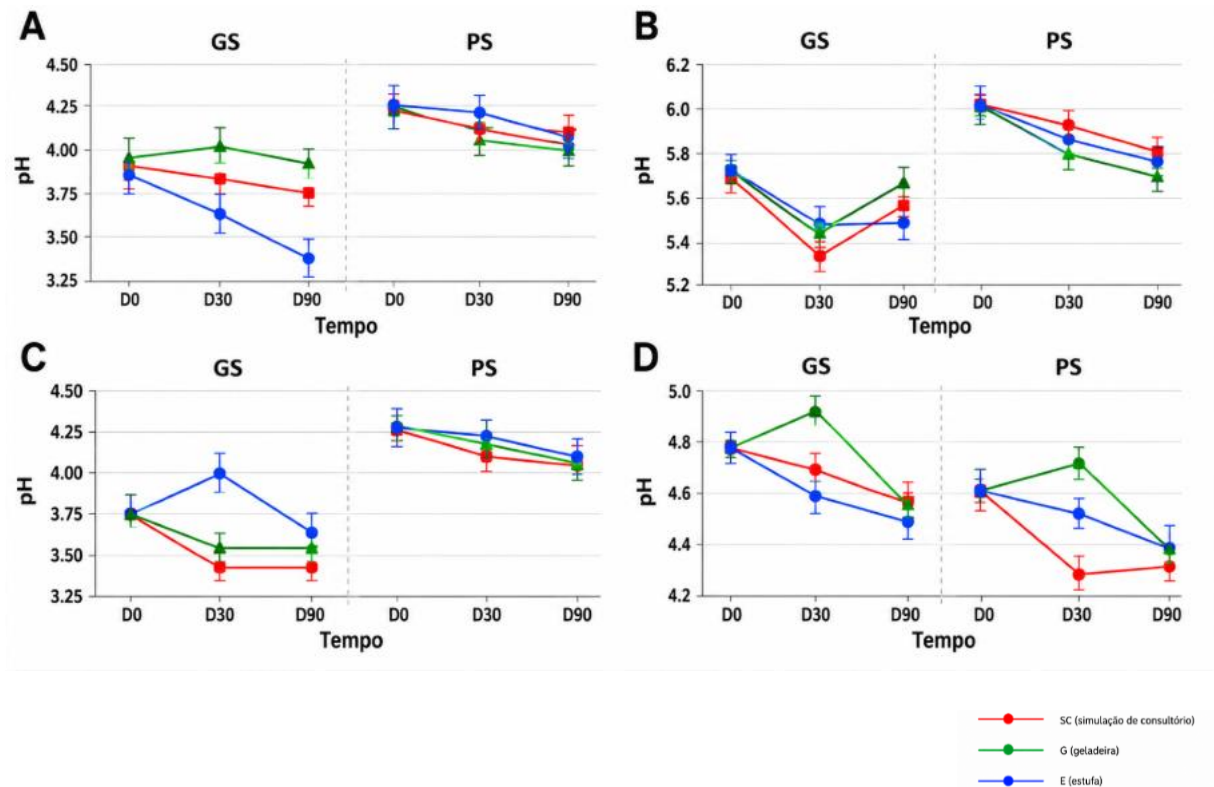
**Tabela 3: Resultados da comparação dos valores médios de pH entre os grupos PS e GS para cada solução anestésica armazenada nas categorias ambiente de consultório, geladeira e estufa em D30 e D90.**

| Geladeira               |           |        |           |         |
|-------------------------|-----------|--------|-----------|---------|
| Soluções                | D30       |        | D90       |         |
|                         | Diferença | p-     | Diferença | p-valor |
|                         | (PS – GS) | valor  | (PS – GS) |         |
| SA1                     | +0,20     | 0,0006 | +0,19     | <0,001  |
| SA2                     | +0,33     | <0,001 | +0,15     | <0,001  |
| SA3                     | +0,57     | <0,001 | +0,54     | <0,001  |
| SA4                     | -0,18     | 0,0021 | -0,13     | 0,019   |
| Estufa                  |           |        |           |         |
| Soluções                | D30       |        | D90       |         |
|                         | Diferença | p-     | Diferença | p-valor |
|                         | (PS – GS) | valor  | (PS – GS) |         |
| SA1                     | +0,42     | <0,001 | +0,33     | <0,001  |
| SA2                     | +0,31     | <0,001 | +0,30     | <0,001  |
| SA3                     | +0,25     | <0,001 | +0,53     | <0,001  |
| SA4                     | -0,11     | 0,050  | -0,15     | 0,030   |
| Ambiente de consultório |           |        |           |         |
| Soluções                | D30       |        | D90       |         |
|                         | Diferença | p-     | Diferença | p-valor |
|                         | (PS – GS) | valor  | (PS – GS) |         |

|     |       |        |       |        |
|-----|-------|--------|-------|--------|
| SA1 | +0,31 | <0,001 | +0,30 | <0,001 |
| SA2 | +0,41 | <0,001 | +0,20 | 0,0038 |
| SA3 | +0,56 | <0,001 | +0,55 | <0,001 |
| SA4 | -0,36 | <0,001 | -0,22 | 0,0016 |

Além das diferenças observadas entre os materiais dos tubetes, a análise temporal do pH demonstrou comportamentos distintos entre as soluções anestésicas ao longo do tempo armazenamento (Figura 6). De modo geral, houve uma tendência de acidificação progressiva das soluções com o passar do tempo, independentemente do tipo de acondicionamento, sendo este fenômeno mais acentuado nos tubetes armazenados em estufa (37 °C), categoria que apresentou a maior redução nos valores de pH.

Na solução A1, observou-se que os tubetes do grupo GS apresentaram redução significativa do pH ao longo do tempo de armazenamento, especialmente entre D0 e D90 ( $p<0,001$ ) e D30 e D90 ( $p<0,001$ ). Em contrapartida, nos tubetes do grupo PS da mesma solução não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos avaliados ( $p>0,05$ ). Na solução A2, verificou-se redução significativa do pH entre o tempo inicial (D0) e os demais períodos de armazenamento (D30 e D90) ( $p<0,001$ ) em ambos os materiais. Nos tubetes do grupo PS, a diminuição do pH ocorreu de forma progressiva ao longo do tempo, enquanto no grupo GS observou-se um discreto aumento do pH entre D30 e D90 ( $p>0,05$ ) embora os valores tenham permanecido abaixo do controle inicial. A análise da solução A3 revelou, nos tubetes do grupo GS, diferenças significativas entre D0 e D90 ( $p<0,001$ ), bem como entre D30 e D90 ( $p<0,001$ ), indicando redução progressiva do pH ao longo do armazenamento. No grupo PS, a redução foi significativa entre D0 e D90 ( $p<0,001$ ), sem diferenças nos períodos intermediários. Na solução A4, observou-se uma redução consistente ao longo do tempo de armazenamento em ambos os materiais, sendo este declínio significativamente mais acentuado nos tubetes do grupo GS ( $p<0,05$ ) (Figura 6).



**Figura 6 (A- D): Gráficos de interação comparando as médias de pH das soluções anestésicas entre os grupos GS e PS ao longo do tempo e sob diferentes condições de armazenamento. (A)- Solução A1; (B)- Solução A2; (C)- Solução A3; (D)- Solução A4.**

## 5 DISCUSSÃO

A análise da estabilidade do pH dos anestésicos locais apresenta importância para averiguar a qualidade da solução anestésica a ser utilizada na prática clínica. Uma vez que estes fármacos são fundamentais para o controle da dor através do bloqueio dos canais de sódio, dependendo diretamente do equilíbrio do pH da própria solução e do meio para sua eficácia e segurança. (Aulestia-viera; Braga; Borsatti, 2018; Pope; Brown, 2020). O pH está relacionado diretamente com a constante de dissociação do anestésico ( $pK_a$ ), que permeiam o equilíbrio na biodisponibilidade das formas ionizadas ou não ionizadas no meio em que o anestésico foi injetado. Dessa forma, quando o pH do meio (tecido mole do paciente) estiver similar ao valor de  $pK_a$ , haverá maior proporção de forma não ionizada para se difundir mais facilmente através da membrana celular do neurônio, o que também irá proporcionar o início de ação mais rápido (Malamed, 2021). Em contrapartida, a ocorrência de um pH do meio mais ácido (processos inflamatórios e/ou infecciosos) influenciará na dificuldade de dissociação entre as formas ionizadas e as não (desequilíbrio com predominância de forma ionizada), reduzindo a efetividade da anestesia local ou até falha clínica (Malamed, 2021).

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a influência do material do tubete e das diferentes condições de armazenamento sobre o comportamento do pH de soluções anestésicas locais utilizadas em Odontologia. Os resultados demonstraram que a solução de Cloridrato de mepivacaína 3% sem vasoconstritor (A2) manteve os maiores valores de pH e uma estabilidade elevada em todas as condições de armazenamento avaliadas, o que se alinhou com a literatura (Malamed, 2021) em que as soluções sem vasoconstritor possuem o pH mais próximo ao fisiológico (entre 5,5 e 7,0). Em contraste, as soluções associadas a vasoconstritores como a epinefrina apresentam um pH mais ácido, essa acidez é uma exigência técnica dos fabricantes para retardar a oxidação do vasoconstritor (Malamed, 2021). Clinicamente, essa baixa acidez já foi apontada na literatura como a principal responsável pela sensação de ardência ou queimação relatada pelos pacientes durante a injeção tecidual do anestésico (Calatayud; Saraghi, 2024). Considerando os resultados de equivalência obtidos pelo teste TOST, pode-se hipotetizar que a diferença estatística encontrada entre os valores de pH, independentemente da variável analisada, pode não apresentar um impacto clínico tão significativo, uma vez que as soluções anestésicas ainda permanecem dentro de um grau de aceitabilidade em relação aos limites de referência (material suplementar 2). Essa discrepância

estatística sugere ser por uma variabilidade inerente de algum tipo de degradação química, a qual é condicionada diretamente pelo tipo de armazenamento e pelo tempo de permanência nessas condições.

Uma preocupação relevante é a falta de consonância entre os limites de pH estabelecidos pela literatura e pelos fabricantes. Observou-se, por exemplo que a solução anestésica A2 no grupo GS apresentou valores abaixo do limite do fabricante, embora estivesse dentro da faixa relatada pela literatura (Malamed, 2021). Já a solução anestésica A4 no Brasil parece respeitar apenas os limites do fabricante, situando-se abaixo dos padrões da literatura internacional (Malamed, 2021). Essas discrepâncias ressaltam a necessidade de maior rigor e padronização nas especificações técnicas e no controle desses medicamentos pelos órgãos reguladores.

Quanto a influência do material do tubete, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, com o grupo PS apresentando, na maioria das soluções, valores de pH ligeiramente superiores aos tubetes do grupo GS, o que sugere que a anestesia poderá ter uma tendência de ser mais dolorosa para os tubetes de sólido amorfo nessas soluções anestésicas, sendo ao contrário apenas na solução A4, onde a diferença entre os grupos PS e GS encontrou-se com resultados negativos no decorrer do tempo e em todas as formas de armazenamento, sugerindo que, para esse fármaco específico o tubete de polímero sintético poderia gerar maior desconforto na injeção. Algo que merece atenção nos dados encontrados é a possível degradação da epinefrina (catecolamina) nas soluções A1 e A3 nos tubetes do grupo GS, o que poderia comprometer a eficácia do efeito de vasoconstrição desejado dessas soluções. Adicionalmente, ressalta-se o risco de instabilidade do metilparabeno adicionado nas soluções anestésicas para conferir atividade antibacteriana (Reichert, 2004).

Embora o tubete de sólido amorfo seja considerado pela literatura de melhor qualidade, razão pela qual a maioria das soluções anestésicas locais são acondicionadas nesse tipo de recipiente, os tubetes de polímero sintético são utilizados em alguns países pelo seu menor custo, apesar de apresentarem desvantagens como a permeabilidade do ar e oxigênio (Calatayud; Saraghi, 2024). Essa permeabilidade pode acelerar a oxidação dos sulfitos presentes como antioxidantes, transformando-os em sulfato com a liberação de prótons, o que reduz o pH das soluções ao longo do tempo (Hondrum e Ezellz, 1996). Entretanto, os resultados encontrados no presente trabalho divergem parcialmente com o que é descrito na literatura, uma vez que os tubetes de polímero sintético, na maioria das soluções, apresentaram valores de pH superiores aos tubetes de sólido amorfo. Esses achados sugerem que outros fatores além da

permeabilidade do material, podem influenciar a estabilidade química das soluções anestésicas, como características específicas da formulação, processo de fabricação, interação entre os componentes químicos e condições de armazenamento.

Nos resultados encontrados nesse estudo, a tendência geral sugeriu que o armazenamento em geladeira (2 °C a 8 °C) apresentou maior preservação dos valores de pH, enquanto a estufa (37 °C) e a simulação de consultório mostraram maior tendência à acidificação das soluções anestésicas, sendo que os tubetes armazenados na estufa foram os que mais sofreram a redução do pH (Figura 6). Esses achados corroboram com os resultados encontrados por Ramacciato (2003), nos quais o autor relata que o armazenamento refrigerado é o método mais eficaz para manter as características físico-químicas originais e que a exposição dessas soluções a temperaturas elevadas acelera a degradação delas.

Diante da acidez apresentada pelas soluções anestésicas locais, tem sido levantada a discussão sobre o tamponamento com bicarbonato de sódio na prática odontológica moderna (Cepeda et al., 2010). Estudos indicam que elevar o pH da solução imediatamente antes da injeção pode aumentar a disponibilidade da forma ativa do anestésico (RN), reduzindo significativamente a dor à injeção e o tempo de latência (Calatayud; Saraghi 2024; Malamed 2021; Stewart et al., 1990). Embora essa prática seja comum em cirurgia plásticas e dermatológicas, ela ainda encontra resistência na odontologia devido ao uso de tubetes previamente preenchidos de anestésico local, contudo, novas tecnologias de misturas automatizadas permitem a realização desse tamponamento de forma precisa (Frank; Lalonde 2012; Malamed 2021). Faz-se necessário, portanto, o desenvolvimento de pesquisas clínicas que avaliem o impacto dessa associação e sua real efetividade em bloqueios de nervos mais profundos (tronculares), que são rotineiros na prática odontológica, mas pouco frequentes em outras especialidades médicas, garantindo que a elevação do pH aumente o conforto para o paciente sem comprometer a profundidade da anestesia.

Entre as limitações desse estudo, a principal foi a impossibilidade de realizar a análise química dos componentes por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A CLAE é o método mais sensível e confiável para quantificar a perda exata de concentração do sal anestésico e do vasoconstritor ao longo do tempo (Ramacciato, 2003), embora a variação do pH seja um importante indicativo de estabilidade química, não é possível afirmar quais componentes da solução sofreram maior ou menor degradação, mas o presente estudo auxiliaria a sinalizar uma possível forma correta de armazenamento. Entretanto, a discrepância identificada entre os limites de pH dos fabricantes e os padrões da literatura

internacional, aliada à falta de equivalência sistemática em certas formulações, sinaliza uma possível lacuna na farmacovigilância em nosso país. Propõe-se que futuros estudos preencham essa lacuna por meio de análises quantitativas detalhadas e avaliações clínicas de longo prazo, contribuindo para o estabelecimento de normas regulatórias mais rigorosas e para a melhoria dos padrões de qualidade das soluções anestésicas no mercado brasileiro

Este estudo oferece subsídios valiosos para que os órgãos governamentais e as empresas farmacêuticas aprimorem a fiscalização e a orientação técnica aos comerciantes quanto ao armazenamento dessas soluções durante toda a cadeia logística, especialmente no que tange ao transporte. É recomendável que as empresas verifiquem rigorosamente o condicionamento térmico durante a logística e orientem os comerciantes a não trabalharem com estoques volumosos por períodos prolongados, garantindo que os tubetes permaneçam em condições de temperatura mais amenas até a dispensação final. No âmbito clínico, os resultados alertam o cirurgião-dentista sobre a importância de manter a precaução no armazenamento correto em seu ambiente de trabalho, priorizando a refrigeração para preservar a estabilidade físico-química da solução e retardar processos de acidificação

## 6 CONCLUSÃO

O presente trabalho conclui que a temperatura e o material do tubete são fatores determinantes para a preservação de integridade química dos anestésicos locais. O armazenamento em ambiente refrigerado demonstrou ser o método mais eficaz para manter os valores de pH mais estáveis. Em relação ao material dos tubetes, verificou-se que os tubetes de polímero sintético apresentaram valores de pH ligeiramente superiores e mais estáveis para maioria das soluções, diferenciando-se apenas na solução contendo prilocaína com felipressina no qual os tubetes de sólido amorfo demonstraram uma capacidade superior de manter o pH mais elevado e estável ao longo do tempo de armazenamento. Dessa forma, recomenda-se que o cirurgião dentista priorize o armazenamento refrigerado e que as empresas e distribuidores aprimorem o controle térmico em toda a cadeia logística para garantir a máxima qualidade e segurança do produto final.

## REFERÊNCIAS

- BAHAR, E.; YOON, H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. **Medicina**, Basel, v. 57, n. 8, p. 782, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57080782>.
- CALATAYUD, J; SARAGHI, M. Local anesthesia in dentistry: a locoregional approach. **1. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell**, 2024
- CEPEDA, M. S. *et al.* Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], n. 12, p. CD006581, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006581.pub2>.
- FRANK, S. G.; LALONDE, D. H. How acidic is the lidocaine we are injecting, and how much bicarbonate should we add? **Canadian Journal of Plastic Surgery**, Oakville, v. 20, n. 2, p. 71-73, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/229255031202000207>.
- FRANKHUIJZEN, R. **Lokale anesthesie in de tandheelkunde**. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-90-368-0231-4>.
- GRAHAM, D. J.; JASELSKIS, B.; MOORE, C. E. Development of the glass electrode and the pH response. **Journal of Chemical Education**, Washington, v. 90, n. 3, p. 345-351, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/ed300246x>.
- HONDRUM, S. O.; EZELL, J. H. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. **Anesthesia Progress**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 85-91, 1996.
- HSU, J. **Multiple Comparisons: Theory and Methods**. 1. ed. New York: Chapman and Hall/CRC, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1201/b15074>.

JIN, Q. *et al.* Biomedical question answering: A survey of approaches and challenges. **ACM Computing Surveys**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 1-36, 2022. DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.05281>.

LEVENE, H. Robust tests for equality of variances. *In*: OLKIN, I. (ed.). **Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling**. Stanford: Stanford University Press, 1960. p. 278-292.

MALAMED, S. F. **Manual de anestesia local**. Tradução de Karina Carvalho *et al.* 7. ed. Rio de Janeiro: GEN | Guanabara Koogan, 2021.

MEECHAN, J. G.; DONALDSON, D.; KOTLICKI, A. The effect of storage temperature on the resistance to failure of dental local anesthetic cartridges. **Journal of the Canadian Dental Association**, Ottawa, v. 61, p. 143-144, 1995.

MIROSHNYCHENKO, A. *et al.* Injectable and topical local anesthetics for acute dental pain: 2 systematic reviews. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 154, n. 1, p. 53-64.e14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2022.10.014>.

MOORTHY, A. P.; MOORTHY, S. P.; O'NEIL, R. A study of pH of dental local anesthetic solutions. **British Dental Journal**, London, v. 157, n. 11, p. 394-395, 1984.

PERLEY, G. A. pH response of glass electrodes. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 21, n. 5, p. 559-562, 1949. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac60029a007>.

RAMACCIATO, J. C. Avaliação da estabilidade química das soluções anestésicas locais comerciais e das propriedades físicas dos tubetes sob diferentes condições de armazenamento. 2003. Tese (Doutorado em Odontologia) - **Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba**, 2003. DOI: <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2003.299551>.

RAZALI, N. M.; WAH, Y. B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. **Journal of Statistical Modeling and Analytics**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 21-33, 2011.

REICHERT, M. G.; BUTTERWORTH, J. Local anesthetic additives to increase stability and prevent organism growth. **Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management**, v. 8, p. 106-109, 2004. DOI: 10.1053/j.trap.2004.03.003.

SETNIKAR, I. Ionization of bases with limited solubility: investigation of substances with local anesthetic activity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 55, p. 1190-1195, 1990.

STEWART, J. H. *et al.* Neutralized lidocaine with epinephrine for local anesthesia-II. **Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, New York, v. 16, p. 942-945, 1990.

TUKEY, J. W. **The problem of multiple comparisons**. Princeton: Princeton University, 1953.

ZINK, W.; STEINFELDT, T.; WIESMANN, T. Stocktaking of local anesthetics 2020. **Der Anaesthetist**, [S. l.], v. 69, n. 3, p. 167-176, 2020

**Material suplementar 1 -Teste de normalidade de Shapiro–Wilk para os valores de pH no tempo D0, segundo formulação anestésica e material do cartucho.**

| <b>Formulação</b>   | <b>Material</b> | <b>W</b> | <b>p-valor</b> | <b>Interpretação</b> |
|---------------------|-----------------|----------|----------------|----------------------|
| Mepivacaína s/ vaso | PS              | 0,919    | 0,4227         | Normal               |
| Mepivacaína c/ vaso | PS              | 0,867    | 0,1406         | Normal               |
| Lidocaína c/ vaso   | PS              | 0,969    | 0,8937         | Normal               |
| Prilocaina c/ vaso  | PS              | 0,931    | 0,5228         | Normal               |
| Mepivacaína s/ vaso | GS              | 0,887    | 0,2190         | Normal               |
| Mepivacaína c/ vaso | GS              | 0,911    | 0,3621         | Normal               |
| Lidocaína c/ vaso   | GS              | 0,946    | 0,6753         | Normal               |
| Prilocaina c/ vaso  | GS              | 0,934    | 0,5509         | Normal               |

**Nota:** W: estatística do teste de Shapiro–Wilk; p: valor de p associado ao teste. Valores de  $p > 0,05$  indicam ausência de evidência de desvio da normalidade.

**Material suplementar 2 – Equivalência dos valores de pH das soluções anestésicas segundo formulação, material, tempo e condição de armazenamento avaliada pelo teste TOST**

| <b>Formu<br/>lacao</b>     | <b>Mate<br/>rial</b> | <b>Te<br/>mp<br/>o</b> | <b>Condi<br/>cao</b> | <b>Fonte</b>   | <b>n</b> | <b>Mé<br/>dia<br/>±<br/>DP</b> | <b>lim<br/>_inf</b> | <b>lim_<br/>sup</b> | <b>p_lim<br/>_inf</b> | <b>p_lim<br/>_sup</b> | <b>Concl<br/>usão<br/>TOST</b> |
|----------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------|----------|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D0                     | Contro<br>le         | Fabric<br>ante | 8        | 5,7<br>2 ±<br>0,0<br>2         | 4.5                 | 6.8                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D0                     | Contro<br>le         | Mala<br>med    | 8        | 5,7<br>2 ±<br>0,0<br>2         | 5.5                 | 6.0                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Consul<br>tório      | Fabric<br>ante | 8        | 5,4<br>7 ±<br>0,0<br>9         | 4.5                 | 6.8                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Consul<br>tório      | Mala<br>med    | 8        | 5,4<br>7 ±<br>0,0<br>9         | 5.5                 | 6.0                 | 0,822                 | <0,00<br>1            | Não<br>equiva<br>lente         |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Gelade<br>ira        | Fabric<br>ante | 8        | 5,5<br>1 ±<br>0,1<br>2         | 4.5                 | 6.8                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Gelade<br>ira        | Mala<br>med    | 8        | 5,5<br>1 ±<br>0,1<br>2         | 5.5                 | 6.0                 | 0,382                 | <0,00<br>1            | Não<br>equiva<br>lente         |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Estufa               | Fabric<br>ante | 8        | 5,5<br>5 ±<br>0,0<br>4         | 4.5                 | 6.8                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D30                    | Estufa               | Mala<br>med    | 8        | 5,5<br>5 ±<br>0,0<br>4         | 5.5                 | 6.0                 | 0,007                 | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D90                    | Consul<br>tório      | Fabric<br>ante | 8        | 5,6<br>0 ±<br>0,0<br>9         | 4.5                 | 6.8                 | <0,00<br>1            | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS                   | D90                    | Consul<br>tório      | Mala<br>med    | 8        | 5,6<br>0 ±<br>0,0<br>9         | 5.5                 | 6.0                 | 0,007                 | <0,00<br>1            | Equiva<br>lente                |

|                            |    |     |                 |                |   |                        |     |     |            |            |                        |
|----------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|------------------------|-----|-----|------------|------------|------------------------|
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | 5,6<br>3 ±<br>0,0<br>6 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | 5,6<br>3 ±<br>0,0<br>6 | 5.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | 5,5<br>7 ±<br>0,0<br>7 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | 5,5<br>7 ±<br>0,0<br>7 | 5.5 | 6.0 | 0,009      | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Fabric<br>ante | 8 | 6,0<br>0 ±<br>0,0<br>4 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Mala<br>med    | 8 | 6,0<br>0 ±<br>0,0<br>4 | 5.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | 0,500      | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | 5,8<br>8 ±<br>0,0<br>6 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | 5,8<br>8 ±<br>0,0<br>6 | 5.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | 5,8<br>4 ±<br>0,1<br>1 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | 5,8<br>4 ±<br>0,1<br>1 | 5.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | 0,002      | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | 5,8<br>6 ±<br>0,0<br>5 | 4.5 | 6.8 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | 5,8<br>6 ±<br>0,0<br>5 | 5.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |

|                            |    |     |                 |                |   |                 |     |     |          |          |                        |
|----------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|-----------------|-----|-----|----------|----------|------------------------|
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | $5,80 \pm 0,11$ | 4.5 | 6.8 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | $5,80 \pm 0,11$ | 5.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | $5,79 \pm 0,14$ | 4.5 | 6.8 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | $5,79 \pm 0,14$ | 5.5 | 6.0 | $<0,001$ | 0,001    | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | $5,80 \pm 0,10$ | 4.5 | 6.8 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína s/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | $5,80 \pm 0,10$ | 5.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D0  | Contro<br>le    | Fabric<br>ante | 8 | $3,72 \pm 0,26$ | 4.0 | 4.5 | 0,992    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D0  | Contro<br>le    | Mala<br>med    | 8 | $3,72 \pm 0,26$ | 3.3 | 5.5 | 0,001    | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | $3,52 \pm 0,11$ | 4.0 | 4.5 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | $3,52 \pm 0,11$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | $3,54 \pm 0,12$ | 4.0 | 4.5 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | $3,54 \pm 0,12$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |

|                            |    |     |                 |                |   |                 |     |     |          |          |                        |
|----------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|-----------------|-----|-----|----------|----------|------------------------|
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | $3,96 \pm 0,21$ | 4.0 | 4.5 | 0,694    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D30 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | $3,96 \pm 0,21$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | $3,50 \pm 0,06$ | 4.0 | 4.5 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | $3,50 \pm 0,06$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | $3,53 \pm 0,13$ | 4.0 | 4.5 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | $3,53 \pm 0,13$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | $3,57 \pm 0,10$ | 4.0 | 4.5 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | $3,57 \pm 0,10$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Fabric<br>ante | 8 | $4,25 \pm 0,15$ | 4.0 | 4.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Mala<br>med    | 8 | $4,25 \pm 0,15$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | $4,08 \pm 0,15$ | 4.0 | 4.5 | 0,089    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | $4,08 \pm 0,15$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |

|                            |    |     |                 |                |   |                        |     |     |            |            |                        |
|----------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|------------------------|-----|-----|------------|------------|------------------------|
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | 4,1<br>1 ±<br>0,1<br>2 | 4.0 | 4.5 | 0,019      | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | 4,1<br>1 ±<br>0,1<br>2 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | 4,2<br>1 ±<br>0,0<br>7 | 4.0 | 4.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | 4,2<br>1 ±<br>0,0<br>7 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | 4,0<br>5 ±<br>0,0<br>5 | 4.0 | 4.5 | 0,020      | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | 4,0<br>5 ±<br>0,0<br>5 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | 4,0<br>7 ±<br>0,0<br>7 | 4.0 | 4.5 | 0,012      | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | 4,0<br>7 ±<br>0,0<br>7 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | 4,0<br>5 ±<br>0,0<br>8 | 4.0 | 4.5 | 0,079      | <0,00<br>1 | Não<br>equiva<br>lente |
| Mepiva<br>caína c/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | 4,0<br>5 ±<br>0,0<br>8 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Lidocaí<br>na c/<br>vaso   | GS | D0  | Contro<br>le    | Fabric<br>ante | 8 | 3,9<br>5 ±<br>0,2<br>2 | 3.3 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Lidocaí<br>na c/<br>vaso   | GS | D0  | Contro<br>le    | Mala<br>med    | 8 | 3,9<br>5 ±<br>0,2<br>2 | 2.8 | 5.5 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |

|                   |    |     |              |            |   |                 |     |     |          |          |             |
|-------------------|----|-----|--------------|------------|---|-----------------|-----|-----|----------|----------|-------------|
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Consulatório | Fabricante | 8 | $3,84 \pm 0,09$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Consulatório | Mala med   | 8 | $3,84 \pm 0,09$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Geladeira    | Fabricante | 8 | $3,99 \pm 0,13$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Geladeira    | Mala med   | 8 | $3,99 \pm 0,13$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Estufa       | Fabricante | 8 | $3,76 \pm 0,09$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D30 | Estufa       | Mala med   | 8 | $3,76 \pm 0,09$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Consulatório | Fabricante | 8 | $3,80 \pm 0,10$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Consulatório | Mala med   | 8 | $3,80 \pm 0,10$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Geladeira    | Fabricante | 8 | $3,92 \pm 0,18$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Geladeira    | Mala med   | 8 | $3,92 \pm 0,18$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Estufa       | Fabricante | 8 | $3,52 \pm 0,12$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | GS | D90 | Estufa       | Mala med   | 8 | $3,52 \pm 0,12$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |

|                   |    |     |             |            |   |                 |     |     |          |          |             |
|-------------------|----|-----|-------------|------------|---|-----------------|-----|-----|----------|----------|-------------|
| Lidocaína c/ vaso | PS | D0  | Controle    | Fabricante | 8 | $4,23 \pm 0,10$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D0  | Controle    | Mala med   | 8 | $4,23 \pm 0,10$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Consultório | Fabricante | 8 | $4,15 \pm 0,27$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Consultório | Mala med   | 8 | $4,15 \pm 0,27$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Geladeira   | Fabricante | 8 | $4,19 \pm 0,10$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Geladeira   | Mala med   | 8 | $4,19 \pm 0,10$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Estufa      | Fabricante | 8 | $4,18 \pm 0,06$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D30 | Estufa      | Mala med   | 8 | $4,18 \pm 0,06$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D90 | Consultório | Fabricante | 8 | $4,09 \pm 0,22$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D90 | Consultório | Mala med   | 8 | $4,09 \pm 0,22$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D90 | Geladeira   | Fabricante | 8 | $4,11 \pm 0,05$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |
| Lidocaína c/ vaso | PS | D90 | Geladeira   | Mala med   | 8 | $4,11 \pm 0,05$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente |

|                    |    |     |             |            |   |                 |     |     |          |          |                 |
|--------------------|----|-----|-------------|------------|---|-----------------|-----|-----|----------|----------|-----------------|
| Lidocaína c/ vaso  | PS | D90 | Estufa      | Fabricante | 8 | $4,11 \pm 0,04$ | 3.3 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Lidocaína c/ vaso  | PS | D90 | Estufa      | Mala med   | 8 | $4,11 \pm 0,04$ | 2.8 | 5.5 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D0  | Controle    | Fabricante | 8 | $4,78 \pm 0,04$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D0  | Controle    | Mala med   | 8 | $4,78 \pm 0,04$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não equivalente |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Consultório | Fabricante | 8 | $4,70 \pm 0,06$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Consultório | Mala med   | 8 | $4,70 \pm 0,06$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não equivalente |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Geladeira   | Fabricante | 8 | $4,92 \pm 0,12$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Geladeira   | Mala med   | 8 | $4,92 \pm 0,12$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não equivalente |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Estufa      | Fabricante | 8 | $4,65 \pm 0,12$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D30 | Estufa      | Mala med   | 8 | $4,65 \pm 0,12$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não equivalente |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D90 | Consultório | Fabricante | 8 | $4,59 \pm 0,09$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equivalente     |
| Prilocaina c/ vaso | GS | D90 | Consultório | Mala med   | 8 | $4,59 \pm 0,09$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não equivalente |

|                           |    |     |                 |                |   |                |     |     |          |          |                        |
|---------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|----------------|-----|-----|----------|----------|------------------------|
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | $4,5 \pm 0,12$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | GS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | $4,5 \pm 0,12$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | $4,5 \pm 0,08$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | GS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | $4,5 \pm 0,08$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Fabric<br>ante | 8 | $4,6 \pm 0,07$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D0  | Contro<br>le    | Mala<br>med    | 8 | $4,6 \pm 0,07$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | $4,3 \pm 0,04$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | $4,3 \pm 0,04$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | $4,7 \pm 0,06$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | $4,7 \pm 0,06$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | $4,5 \pm 0,09$ | 3.5 | 6.0 | $<0,001$ | $<0,001$ | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D30 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | $4,5 \pm 0,09$ | 5.5 | 7.0 | 1,000    | $<0,001$ | Não<br>equiva<br>lente |

|                           |    |     |                 |                |   |                        |     |     |            |            |                        |
|---------------------------|----|-----|-----------------|----------------|---|------------------------|-----|-----|------------|------------|------------------------|
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Fabric<br>ante | 8 | 4,3<br>8 ±<br>0,2<br>1 | 3.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Consul<br>tório | Mala<br>med    | 8 | 4,3<br>8 ±<br>0,2<br>1 | 5.5 | 7.0 | 1,000      | <0,00<br>1 | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Fabric<br>ante | 8 | 4,4<br>2 ±<br>0,1<br>8 | 3.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Gelade<br>ira   | Mala<br>med    | 8 | 4,4<br>2 ±<br>0,1<br>8 | 5.5 | 7.0 | 1,000      | <0,00<br>1 | Não<br>equiva<br>lente |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Fabric<br>ante | 8 | 4,4<br>2 ±<br>0,0<br>2 | 3.5 | 6.0 | <0,00<br>1 | <0,00<br>1 | Equiva<br>lente        |
| Prilocaí<br>na c/<br>vaso | PS | D90 | Estufa          | Mala<br>med    | 8 | 4,4<br>2 ±<br>0,0<br>2 | 5.5 | 7.0 | 1,000      | <0,00<br>1 | Não<br>equiva<br>lente |

**Nota:** TOST = teste de equivalência. A equivalência foi considerada quando  $p_{\text{inf}} < 0,05$  e  $p_{\text{sup}} < 0,05$ . GS = Sólido amorfo; PS = Polímero sintético; Controle = condição inicial (D0). Os limites de equivalência foram definidos a partir das faixas de pH descritas pelo fabricante e por Malamed. Valores de p menores que 0,001 foram apresentados como <0,001.

## ANEXO A – Declaração de colaboração

### DECLARAÇÃO DE COLABORAÇÃO

Eu **Fabiana Ourique da Silva**, professora do **Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora**, declaro que estou ciente e de acordo em colaborar com a pesquisa intitulado “**Avaliação da estabilidade química de anestésicos locais armazenados em tubetes de vidro e plástico**”, de autoria da discente landra Mara de Melo Resende, sob responsabilidade do pesquisador “Daniel Amaral Alves Marlière”.

Juiz de Fora, 12 de setembro de 2025.

Documento assinado digitalmente  
 **FABIANA OURIQUE DA SILVA**  
Data: 12/09/2025 10:57:53-0300  
verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Fabiana Ourique da Silva

(Assinatura)

## ANEXO B – Declaração de infraestrutura



Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituto de Ciências Biológicas  
Departamento de Bioquímica  
Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas – PROTEILAB

### DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA

Eu **Fabiana Ourique da Silva** na qualidade de responsável pelo **Departamento de Bioquímica**, autorizo a realização do projeto de pesquisa intitulada “**Avaliação da estabilidade química de anestésicos locais armazenados em tubetes de vidro e plástico**”, de autoria da discente **Iandra Mara de Melo Resende** e coordenado pelo professor **Daniel Amaral Alves Marlière**, junto ao Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas (PROTEILAB), localizado no Departamento de Bioquímica, no Instituto de Ciências Biológicas/UFJF, coordenado pelas professoras Dra. Priscila de Faria Pinto e Dra. Fabiana Ourique da Silva. DECLARO que este laboratório apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa, com conjunto de práticas, equipamentos e instalações voltados à prevenção, minimização ou eliminação dos riscos inerentes às atividades de pesquisa, visando a saúde humana, a prevenção do meio ambiente e a qualidade dos resultados, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 441/11, 466/12 e a portaria 2.201/11 do Conselho Nacional de Saúde).

Juiz de Fora, 12 de setembro de 2025.

Documento assinado digitalmente  
 **FABIANA OURIQUE DA SILVA**  
Data: 30/09/2025 10:50:26-0300  
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

---

Profa. Dra. Fabiana Ourique da Silva  
Chefe do Departamento de Bioquímica