



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

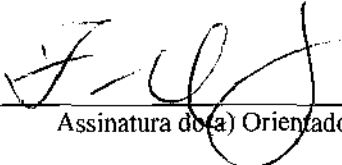
Monografia de Final de Curso

Aluno: Gustavo Henrique Rodrigues da Silva

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo (FOP/Unicamp)

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Beatriz G. Bottoli (IQ/Unicamp)

2006


Assinatura do(a) Orientador

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

TCC 293

Gustavo Henrique Rodrigues da Silva

**DETERMINAÇÃO DE METILPARABENO EM ANESTÉSICOS LOCAIS
ODONTOLÓGICOS**

**Monografia Apresentada ao Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de
Piracicaba – UNICAMP, para a obtenção do Diploma de Cirurgião Dentista.**

Orientador: Francisco Carlos Groppo

Co-Orientadora: Carla Beatriz G. Bottoli (IQ/Unicamp)

Piracicaba 2006

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que sem Ele me dando as graças nada seria.

Meus agradecimentos ao Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo e Dr. Rogério Motta, pela oportunidade da realização desse trabalho.

A Prof. Dra. Carla Beatriz G. Bottolli, do instituto de Química, por toda dedicação dispensada para a realização desse trabalho, bem como pelo seu entusiasmo em pesquisar.

Aos meus Pais e amigos, pela força nos momentos difíceis.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Página

Tabela 1	% de metilparabeno encontrada nos diferentes tubetes disponíveis no mercado brasileiro.....	15
Figura 1	Estrutura anestésicos locais.....	06
Figura 2	Cromatograma obtido de uma amostra de anestésico local odontológico. Condições cromatográficas: acetonitrila:água 75:25 (v/v) pH 4,5, vazão: 1 mL.min ⁻¹ , coluna Novapack C8, 10µm. Detecção UV, 257 nm.....	13
Figura 3	Curva analítica dos padrões de metilparabeno.....	14

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	04
1. INTRODUÇÃO.....	05
1.1 Histórico.....	05
1.2 Estrutura e característica dos anestésicos locais.....	06
1.2.1 Efeito do pKa.....	06
1.2.2 Efeito do pH.....	07
1.2.3 Coeficiente de partição.....	07
1.2.4 Conceito de Potência.....	07
1.3 Mecanismo de ação, metabolismo, biotransformação e excreção.....	08
1.4 Composição da formulações anestésicas locais odontológicas.....	10
1.5 Reações alérgicas.....	10
2. OBJETIVO.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3.1. Condições cromatográficas.....	12
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO.....	15
6. CONCLUSÕES.....	17
7. REFERÊNCIAS.....	18

RESUMO

Reações de hipersensibilidade aos sais anestésicos são raras. Entretanto, os pacientes podem ser alérgicos a outros componentes adicionados às soluções anestésicas, tais como os conservantes. No Brasil, ao contrário de muitos países, conservantes como o metilparabeno são utilizados na maioria das soluções anestésicas para evitar alterações químicas devido a possíveis contaminantes microbiológicos. O presente estudo teve como objetivo determinar a presença e a concentração de metilparabeno em tubetes anestésicos encontrados no mercado brasileiro empregando-se a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Foram avaliados 12 produtos comerciais de diferentes sais anestésicos em embalagens plásticas ou de vidro. Nos tubetes em que foi detectada a presença de metilparabeno, as concentrações variaram de 0,01% a 0,16%. A partir dos resultados pode ser constatado que: 1) As concentrações de metilparabeno variaram entre os fabricantes e seus valores não são indicados nos rótulos ou bulas; 2) As concentrações de metilparabeno não tem significado preventivo antimicrobiano, pois os tubetes anestésicos são de uso único; 3) Altas concentrações de metilparabeno podem provocar reações alérgicas, embora o fabricante não faça referência sobre o produto. Considerando que a quantidade de metilparabeno em anestésicos locais odontológicos não é especificada nas embalagens e não é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é importante que os profissionais sejam informados da presença do metilparabeno em soluções anestésicas locais.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A anestesia local é definida como um bloqueio reversível da condução nervosa, determinando perda das sensações sem alteração do nível de consciência (FERREIRA, 1999). A procura por substâncias que pudessem amenizar a sensação dolorosa vem desde a Antigüidade, onde já se conhecia o ópio (suco da papoula). Antes da descoberta dos anestésicos, também era utilizado a asfixia temporária do paciente na qual se provocava uma isquemia cerebral e um desmaio momentâneo (se necessário dava-se uma pancada na cabeça do paciente, atordoando-o). Nessa última opção, caso este procedimento não resolvesse, o paciente era vigorosamente imobilizado pelos membros por quatro auxiliares e o cirurgião poderia realizar o seu esperado trabalho (MARZOLA, 2001).

NIEMAN, em 1860, utilizou o primeiro anestésico local na Medicina e Odontologia que foi a cocaína, isolada da *Erytroxylon coca*. No ano de 1880, Von Srep desenvolveu um estudo de suas propriedades farmacológicas. Os benefícios da cocaína foram bastante apreciados e logo passou a ser administrada com eficácia em vários procedimentos médicos e odontológicos. Várias pesquisas tiveram início à procura de substitutos sintéticos para a cocaína até que Ein Horn, em 1905, sintetizou a procaína, que deu início à descoberta dos anestésicos locais utilizados até hoje (ARMONIA, 2003).

Os anestésicos do grupo das amidas substituíram com sucesso os anestésicos do grupo éster, que foram gradualmente abandonados devido ao seu potencial alergênico. Atualmente os ésteres 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 casos de alergia estão possivelmente relacionados aos conservantes ou antioxidantes adicionados às soluções (HAAS, 2002).

1.2 Estrutura e característica dos anestésicos locais

Pode-se dividir a molécula do anestésico local em três partes: um grupamento amínico secundário ou terciário que confere às moléculas hidrossolubilidade. Outro, aromático que concede às moléculas propriedades lipofílicas que são essenciais para a sua penetração nas fibras nervosas. Por último, unindo essas duas partes, uma cadeia intermediária que é importante em dois aspectos. Primeiramente, fornece a separação espacial necessária entre as extremidades lipofílica e hidrofílica e também a ligação química entre os dois grupamentos, servindo como base para a classificação dos anestésicos locais em dois grupos: os ésteres (-COO) e as amidas (-NHCO-). A cadeia intermediária é de grande relevância, já que há grandes diferenças no grau de alergenicidade, na potência e no metabolismo, quando comparamos os dois grupos de fármacos (TORTAMANO, 2001).

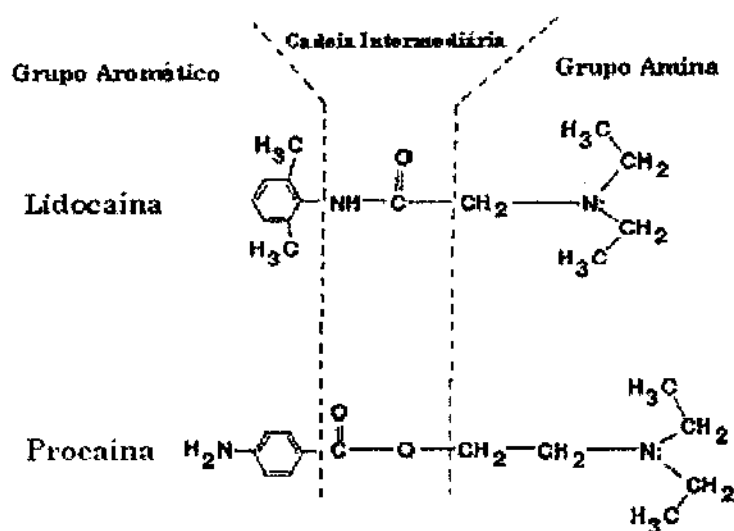


Figura 1 : Estrutura anestésicos locais

1.2.1 Efeito do pKa

O pKa é o pH onde um determinado fármaco encontra-se 50% em sua forma ionizada e 50% em sua forma não ionizada. Em valores acima de um determinado pKa,

predominam as formas não ionizadas (apolares, lipofílicas) e abaixo deste valor, predominam as formas ionizadas (polares, hidrofílicas). Os anestésicos locais são bases fracas. São em regra, preparados na forma de sal de ácido clorídrico, melhorando a hidrossolubilidade e a estabilidade em meio aquoso. Uma vez injetado, é rapidamente neutralizado por tampões dos tecidos e uma fração iônica é convertida depende primariamente do pKa do anestésico local e do pH do tecido circundante. Somente a forma não ionizada pode se difundir rapidamente para o interior dos nervos (axoplasma). Quanto maior for a lipofilia e o pKa, maior é a tendência para o anestésico se concentrar dentro do meio interno. Quanto mais lipofílico, melhor penetração, mais potência e menor tempo de latência. Se os metabólitos dos anestésicos forem ácidos fracos ($pK_a < 7$) serão facilmente eliminados pelo rim => menor toxicidade, menor duração e menor latência.

1.2.2 Efeito do pH

Quanto mais próximo do pKa de um determinado anestésico local for o pH do meio circundante, mais rápido será o início do efeito da droga. O processo inflamatório diminui pH tecidual (acidez deve-se ao uso das vias energéticas redutoras primitivas: acidose láctica), causando “aprisionamento” do anestésico no espaço extra-celular, tornando a droga muito menos efetiva.

1.2.3 Coeficiente de partição

Coloca-se o anestésico num meio com 2 fases: aquosa e lipofílica; agita-se e mede-se a quantidade dissolvida. Este coeficiente vai nos informar sobre a maior ou menor lipofilia do anestésico. Quanto maior for a lipofilia, mais curto será o período de latência (tempo decorrido entre administração e efeito).

1.2.4 Conceito de Potência

Capacidade da molécula em interferir na estrutura e de inibir o funcionamento dos canais iônicos. Relacionada com a ligação às proteínas e com a lipofilia de um determinado composto. Quanto maior for a ligação às proteínas plasmáticas menor será a potência e menor a sua

toxicidade; Quanto maior for a lipofilia (coeficiente de partição), maior será a potência (melhor penetração); Quanto maior a fração não ionizada, maior é a facilidade de penetração => maior potência (menor latência).

1.3 Mecanismo de ação, metabolismo, biotransformação e excreção

A anestesia local determina abolição de funções autonômicas e sensitivo-motoras. O comprometimento da condução em fibras periféricas obedece à determinada sequência, em que primeiramente se bloqueiam as autonômicas, depois as responsáveis pelas sensibilidades térmica, dolorosa e tátil, a seguir as relacionadas à pressão e vibração e por último, as proprioceptivas e motoras. Essa sequência depende do diâmetro, porção e da mielinização das fibras nervosas. A recuperação das funções nervosas se dá na ordem inversa (FERREIRA, 1999). Um bom agente anestésico deve apresentar baixa toxicidade sistêmica; não deve ser irritante aos tecidos e também não causar lesão permanente às estruturas nervosas. O tempo para início da anestesia deve ser o mais curto possível e a duração de ação suficiente para a realização do procedimento cirúrgico, com ação reversível (MALAMED, 2004).

De acordo com ARMONIA (2001), os anestésicos locais além de realizarem o bloqueio da condução nervosa, também interferem na função de todos os órgãos nos quais ocorrem condução ou transmissão de impulsos nervosos. Assim sendo, exercem ação sobre o sistema nervoso central (SNC), gânglios autonômicos, função neuromuscular e em todos os tipos de fibras musculares. No SNC, o estímulo é seguido de depressão idêntica à causada pelos anestésicos gerais, nos quais doses extremamente altas prejudicam a função respiratória, podendo levar a óbito por asfixia. A duração da anestesia é determinada pelo grau de ligação protéica. Os anestésicos que apresentam grande afinidade ao componente protéico do nervo têm menos probabilidade de se difundirem do local da injeção e serem absorvidos pela circulação sistêmica (RANALI; VOLPATO, 1990). Apesar de essas drogas serem bases fracas, as preparações farmacêuticas (sais de hidrócloro) são levemente ácidas, com pH variando de 4,5 a

6,0 nos tubetes odontológicos, sendo que esta acidez aumenta a estabilidade das soluções anestésicas. Uma vez injetados nos tecidos, com pH mais alcalino ($\text{pH} = 7,4$), há tamponamento ácido, liberando base em forma não-ionizada, passível de ser absorvida. Devido à instabilidade e à reduzida solubilidade, quando em solução estes são comercializados na forma de sais hidrossolúveis, geralmente cloridratos (TORTAMANO, 2001).

É de relevância no que se refere à absorção, que essas substâncias, quando injetadas nos tecidos moles exerçam uma ação farmacológica nos vasos sanguíneos da área. Todos apresentam algum grau de vasoatividade, sendo na maioria vasodilatadoras. A exceção é a cocaína, que também é a única substância que tem uma significativa absorção pelo trato gastrointestinal, quando administrada por via oral. Após absorvidos pela corrente sanguínea, os anestésicos locais são distribuídos para todos os tecidos do corpo, apresentando uma meia-vida que vai de alguns minutos a algumas horas, dependendo da droga empregada. Os órgãos e áreas altamente perfundidos, como o cérebro, fígado, rins, pulmões e baço, apresentam inicialmente maiores níveis sanguíneos do anestésico do que aqueles menos perfundidos.

Quanto à biotransformação há uma relativa diferença entre os anestésicos do tipo éster e os do tipo amida. Enquanto os primeiros são hidrolisados por colinesterases plasmáticas, os segundos são metabolizados por enzimas microssomais hepáticas, tendo uma maior duração de efeito que aqueles. Faz-se exceção a tetracaína (tipo éster), cujo efeito é mais prolongado. O metabolismo do anestésico local é importante, pois a toxicidade geral da droga depende do equilíbrio entre a velocidade de absorção para a corrente sanguínea no local da injeção e a velocidade em que ela é removida do sangue, através dos processos de absorção tecidual e metabolismo.

Em relação à excreção, os rins são os órgãos excretores primários tanto para os anestésicos locais quanto para seus metabólitos. Doenças renais significativas representam uma contra-indicação relativa à administração de anestésicos locais, já que os rins podem ser

incapazes de eliminar do sangue o anestésico original ou seus principais metabólitos, resultando em um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos desse composto e um aumento no potencial de toxicidade (MALAMED, 2004).

1.4 Composição das formulações anestésicas locais odontológicas

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). Nas soluções com vasoconstritores simpatomiméticos são adicionados antioxidantes, principalmente os bissulfitos de sódio ou potássio (HONDRUM & SENG, 1992). Estes antioxidantes são usados para aumentar a estabilidade da solução, prolongando assim a vida útil das mesmas (BENNET, 1989). O bissulfito de sódio, por exemplo, 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). Entretanto, os antioxidantes podem provocar reações alérgicas, as quais têm sido amplamente relatadas na Literatura (CAMPBELL *et al.*, 2001).

Outro componente adicionado em muitas soluções anestésicas brasileiras é o metilparabeno, que também é utilizado em produtos cosméticos e alimentos. A função primordial desta substância é atuar como um bacteriostático e manter a esterilidade da solução anestésica (HAAS, 2002).

1.5 Reações alérgicas

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).

Entretanto, os ésteres mostraram uma alta incidência de reações alérgicas causadas pelo seu metabólito, o ácido para-aminobenzóico (PABA), originado por hidrólise no plasma (EGGLESTON & LUSH, 1996).

Assim como os anestésicos do grupo éster, o metilparabeno também tem como metabólito o ácido para-aminobenzóico (PABA), uma substância altamente alérgica e que tem sido relacionada a diversos casos de hipersensibilidade (CASHMAN & WARSHAW, 2005). Devido a esta característica, o uso do metilparabeno foi proibido em tubetes odontológicos pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em meados da década de 80 (MALAMED, 2003). Atualmente alguns estudos mostraram a presença de metilparabeno em tumores de mama, sugerindo a possibilidade de o metilparabeno ter potencial carcinogênico (DARBRE, 2004).

2. OBJETIVO

Desta forma o objetivo desse trabalho foi analisar produtos comerciais de anestésicos locais odontológicos encontrados no mercado brasileiro para quantificação de metilparabeno e assim avaliar a faixa de concentração utilizado pelas indústrias brasileiras.

3.MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 12 marcas comerciais de soluções de diferentes anestésicos locais comerciais para uso odontológico adquiridas no mercado brasileiro, de janeiro de 2005 até março de 2006. Do total das amostras, 4 marcas analisadas foram constituídas por tubetes de vidro e 8 marcas por tubetes de plástico. Os diferentes lotes das marcas comerciais foram adquiridos em diferentes cidades do estado de São Paulo. (Piracicaba, Campinas e São Paulo).

Foi preparada uma solução padrão estoque de 100 mg/L de metilparabeno em água. A partir desta solução foram preparadas soluções padrões de trabalho de 1, 5, 10, 15, 20, 25 mg/L, para a confecção da curva analítica.

Acetonitrila grau HPLC (Mallinckrodt, Rio de Janeiro, Brasil), água Milli-Q, Millipore (Bedford, USA), ácido acético PA (Merck, Rio de Janeiro), foram usadas para preparar a fase móvel. A acetonitrila e água usadas para preparar a fase móvel foram filtradas em membrana de 0.22 μm e desgaseificadas antes do uso. O padrão de metilparabeno foi Sigma-Aldrich.

As amostras de anestésicos foram preparadas retirando 1 mL do tubete e diluindo em balão de 10 mL. Para os tubetes das amostras 6 e 10, foi feita a diluição em balão de 100 mL.

3.1. Condições cromatográficas

A separação cromatográfica foi realizada com um cromatógrafo bomba Waters 510, uma válvula de injeção Rheodyne (Cotati, USA) Model 7125 e um detector Waters 486 UV-Vis (257 nm). A fase móvel utilizada foi acetonitrila:água 75:25 (v/v) pH 4,5 ajustado com ácido acético na vazão de 1,0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A coluna utilizada foi a Novapack tipo C8 (150 mm x 3,9 mm d.i.), com partículas de 10 μm e o volume de injeção foi de 10 μL . A aquisição e tratamento de dados foi realizado pelo programa ChromPerfect for Windows, version 3.52, and Report Write Plus da Justice Innovations (Mountain View, USA). Todas as injeções foram feitas em triplicata.

O limite de quantificação do instrumento (LQ) foi determinado a partir dos parâmetros equação da curva analítica. $\text{LQ} = 10s/S$, onde, s é o desvio padrão da curva e S é o coeficiente angular.

4. RESULTADOS

Com a finalidade de facilitar a interpretação dos resultados e devido à concentração do sal anestésico ser expressa em porcentagem, as concentrações obtidas de metilparabeno foram expressas nas tabelas também na forma de porcentagem (Tabela 1). A curva de calibração e o cromatograma de uma amostra de anestésico local são mostrados na figura 1.

Foi verificado que as concentrações de metilparabeno nos produtos analisados variaram de 0,01% a 0,16%. Metade das amostras (50%) apresentou uma concentração de metilparabeno de 0,01%. Em apenas 3 marcas comerciais (25%) não foi detectada a presença de metilparabeno, ou esta se apresentou menor que o limite de quantificação.

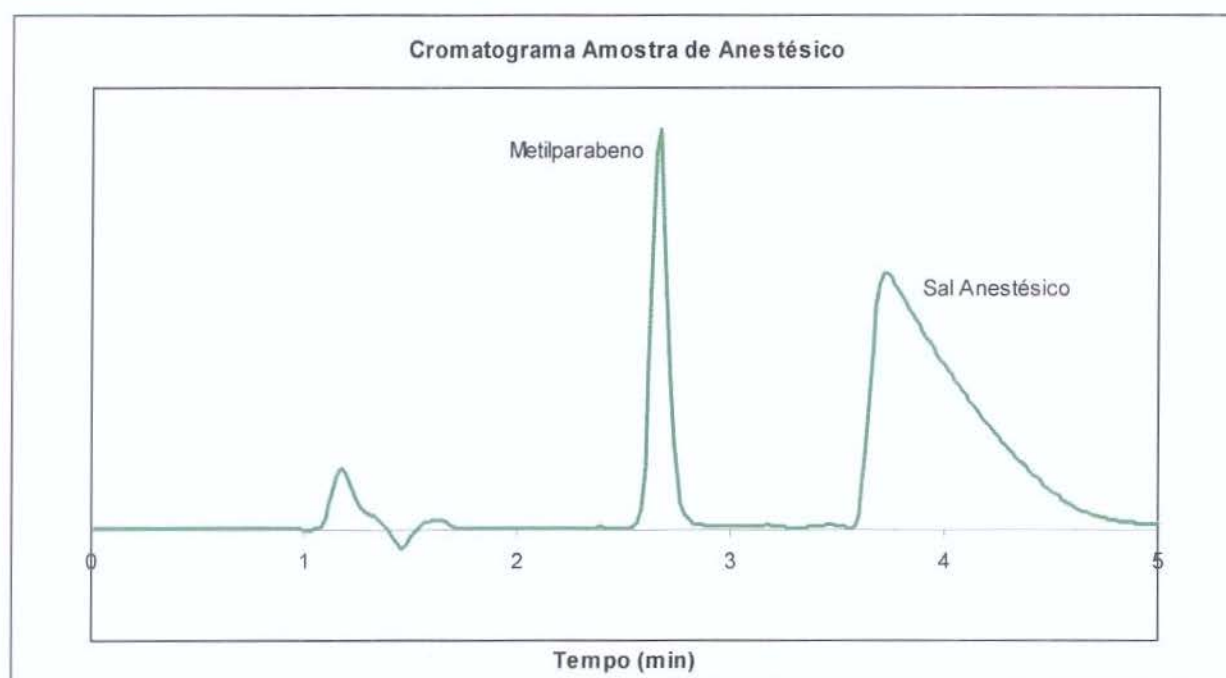


Figura 2: Cromatograma obtido de uma amostra de anestésico local odontológico. Condições cromatográficas: acetonitrila:água 75:25 (v/v) pH 4,5, vazão: 1 mL . min⁻¹, coluna Novapack C8, 10µm. Detecção UV, 257 nm.

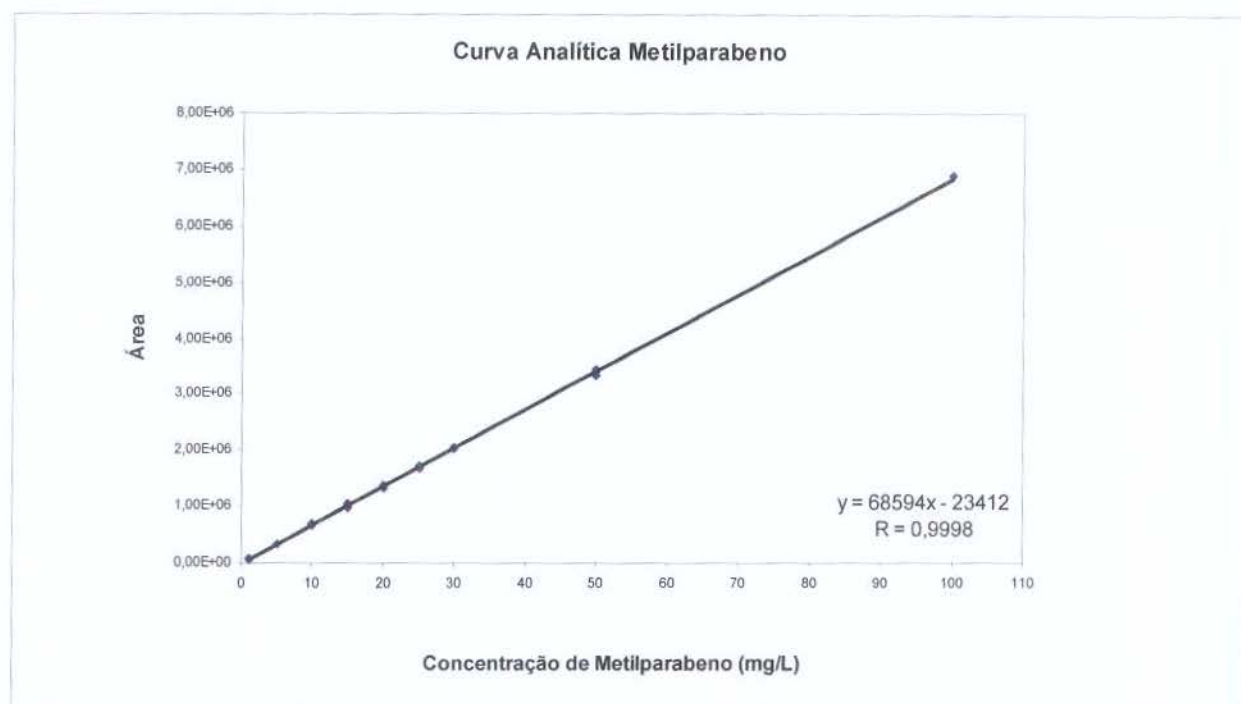


Figura 3: Curva analítica dos padrões de metilparabeno.

Embora o metilparabeno tenha sido detectado em todas as marcas de anestésicos locais comercializadas em tubetes plásticos, ao verificarmos as bulas dos medicamentos analisados foi observado que em algumas delas não é citada a adição e nem a concentração de metilparabeno na solução. Em relação às marcas comercializadas em tubetes de vidro, apenas 1 marca apresentou metilparabeno em sua composição, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1: % de metilparabeno encontrada nos diferentes tubetes disponíveis no mercado brasileiro. O limite de quantificação obtido (LQ) foi de 470 µg/L.

Fabricante	Anestésico	Material do Tubete	% de metilparabeno no tubete	C.V. (%) ¹
1	Lidostesin 100	Plástico	0,01	0,77
2	Lidostesin 50	Plástico	0,01	0,66
3	Lidostesina 3%	Plástico	0,01	4,36
4	Mepivalem 3%	Plástico	0,01	3,96
5	Lidostesina 3 % com Noradrenalina	Plástico	0,01	3,79
6	Novocol 100	Plástico	0,11	1,45
7	Cirucaina (bupivacaína 0,54%, Epinefrina 1:200.000)	Plástico	0,01	0,44
8	Lidocaína 2% Epinefrina 1:200.000	Vidro	<LQ	-
9	Articaine 4 % com Epinefrina 1:100.000	Vidro	<LQ	-
10	Prilonest 3 %	Vidro	0,16	2,06
11	Scandicaine 2 %	Vidro	<LQ	-
12	Citocaina 3%	Plástico	0,07	7,88

¹ O coeficiente de variação (CV) também é conhecido como estimativa do desvio padrão relativo (RSD).

Ao verificar as bulas das verificou que dentre os fabricantes analisados, nenhum mencionou a quantidade de metilparabeno adicionado. Um fabricante não menciona a adição de metilparabeno, porém foi encontrado metilparabeno em suas amostras, outros 2 fabricantes mencionam a adição de metilparabeno como sendo parte do veículo aquoso.

5. DISCUSSÃO

O metilparabeno é uma das substâncias que compõe a classe dos parabenos, sendo comumente utilizado como preservativos em muitos produtos cosméticos, alimentos e produtos farmacêuticos. Tem provado ser um efetivo agente antimicrobiano e, nos anestésicos locais odontológicos, a função primordial desta substância é atuar como um bacteriostático e manter a esterilidade da solução anestésica (HAAS, 2002).

Os parabenos são permitidos como preservativos em alimentos, mesmo acima de 0,1 %, e a quantidade diária de ingestão de parabenos por humanos foi estimada em 4 a 6 mg/kg (ELDER, 1984). Em cosméticos, os parabenos são permitidos em concentrações de até 1%. Segundo Soni (2005), a administração subcutânea de metilparabeno em doses maiores que 165 mg/kg resulta em cansaço passageiro, ataxia e depressão respiratória, em ratos. Mason (1971) reportou que uma administração de metilparabeno causou adenocarcinoma mamário em ratos. Em 1988, Routledge reportou pela primeira vez o potencial osteogênico dos parabenos. Em 2004, Darble fez a dosagem de parabenos em tumores mamários humanos, onde descobriu que o metilparabeno é o parabeno que estava em maior concentração nesse tipo de tumor, representando 62% do total de parabenos encontrado na análise.

Muitos casos de dermatite por contato alérgico e alguns casos de urticária por contato, angioedema localizado e broncoespasmo a parabenos tem sido publicados (SANCHES-PEREZ, 2006). Em pacientes com prévia sensibilização a parabenos, a dermatite de contato sistêmica foi reportada depois da administração de medicação por via sistêmica contendo parabenos. Assim como os anestésicos do grupo éster, o metilparabeno também tem como metabólito o ácido para-aminobenzóico (PABA), uma substância altamente alergênica e que tem sido relacionada a diversos casos de hipersensibilidade (CASHMAN & WARSHAW, 2005).

O uso do metilparabeno foi proibido em tubetes odontológicos nos Estados Unidos em meados da década de 80 (MALAMED, 2003). Entretanto, no Brasil esta substância vem sendo amplamente utilizada em tubetes odontológicos, principalmente nas marcas comerciais que são envasadas em tubetes plásticos, como demonstrado no presente estudo.

Todas as soluções anestésicas locais envasadas em tubetes de plástico avaliados neste estudo, demonstraram a presença de metilparabeno. Sua utilização, neste caso, é baseada na atividade antimicrobiana do conservante e na maior porosidade do tubete plástico, o qual tem uma maior possibilidade de contaminação interna, visto que materiais poliméricos, como o

plástico, têm certa porosidade. O que explica essa porosidade é o fato do espaço entre as macromoléculas do polímero ser relativamente grande. Isso confere baixa densidade ao polímero. Em outras palavras: esses materiais apresentam alta permeabilidade a gases, que varia conforme o tipo de plástico. A principal consequência deste fato é a limitação dos plásticos como material de embalagem, que fica patente no prazo de validade mais curto de bebidas acondicionadas em garrafas tipo PET (MANO, 1985). Portanto, o uso de metilparabeno em tubetes plásticos seria explicado apenas pela tentativa em aumentar o prazo de validade das soluções e em tubetes de vidro seria desnecessária sua adição devido à ausência porosidade deste material.

Além disso, como o tubete anestésico odontológico é descartável e de uso único, a adição do metilparabeno seria desnecessária, sendo sua utilização justificável apenas para frascos multidoses, como ocorre em medicina.

Portanto, com os resultados obtidos no presente estudo, consideramos que um maior controle de qualidade é necessário no Brasil, com o propósito de padronizar ou abolir a concentração de metilparabeno das soluções, uma vez que foram observadas diferentes concentrações do conservante nas diferentes marcas avaliadas. Além disso, foi observado que uma marca comercial envasada em tubete de vidro apresentou a maior concentração de metilparabeno dentre todas as avaliadas, o que não justifica o seu uso considerando a maior segurança do tubete de vidro.

6. CONCLUSÕES

As quantidades de metilparabeno nos anestésicos não são controladas e são adicionadas quantidades aleatórias de fabricante para fabricante. Por isso, é claro a falta de uma legislação que regulamente esta adição. Apesar da quantidade adicionada de metilparabeno ser muito menor que o LD₅₀ do metilparabeno, ou seja, não haverá toxicidade por quantidade de produto injetado, o

metilparabeno é uma das principais causas de reações alérgicas de anestésicos locais e muitas vezes o cirurgião dentista não é informado sobre a presença deste produto.

Não há pesquisas em literatura informando da necessidade de inclusão de metilparabeno em tubetes de plástico, já que o tubete é um produto de uso único.

Nos tubetes de vidro analisados, exceto o que contém prilocaína, não foi encontrado a presença de metilparabeno e, por isso, estas marcas de anestésicos transmitem maior segurança ao cirurgião-dentista quanto à prevenção de reações alérgicas. Portanto quando há dúvida se o paciente tem ou não hipersensibilidade ao metilparabeno é conveniente utilizar um anestésico embalado em tubetes de vidro. Vale a pena ressaltar que sabendo que tubetes de vidro não necessitam de metilparabeno e das recentes pesquisas quanto ao seu potencial osteogênico, por motivos preventivos seria interessante o cirurgião dentista utilizar-se apenas de tubetes de vidro.

7. REFERÊNCIAS

1. Kokubu, M.; Oda, K.; Shinya, N.; Detection of serum IgE antibody specific for local anesthetics and methylparaben; *Anesth Prog.*; 1989; 36; 186-7.
2. Soni, M. G.; Carabin, I. G.; Burdock, G. A.; Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens); *Food Chem. Toxicol.*; 2005, 43, 985-1015
3. Malamed, S. F.; Allergy and toxic reactions to local anesthetics; *Dent. Today.*; 2003, 22(4), 114-6, 118-21.
4. Luebke, N.H.; Walker, J.A.; Discussion of sensitivity to preservatives in anesthetics; *JADA*; 1978, 97, 656-657.
5. Sesson, M.; Groningsson, K.; Liquid chromatographic determination of felypressin using a column-switching technique and post-column derivatization; *J. Chromatogr.*; 1996, 521, 141-147.

6. Krummen, K., Frei, R.W.; Quantitative analysis of nonapeptides in pharmaceutical dosage forms by high-performance liquid chromatography; *J Chromatogr.*; 1977, 21, 429-36.
7. Ribani, M.; Bottoli, C.B.G; Collins, C.H.; Jardim, I.C.S.F.; Melo, L.F.C.; Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos; *Quim. Nova*; 2004, 5, 771-780.
8. Manna, L.; Bertocchi, L. V.; Bardocci, A.; Development and validation of a reversed-phase liquid chromatographic method for the assay of in aqueous humor samples; *J. Pharm. Biomed. Anal.*; 2002, 29 (6), 1121-1126.
9. Storms, M.L., Stewart, J.T.; Stability-indicating HPLC assays for the determination of prilocaine and procaine drug combinations; *J. Pharm. Biomed. Anal.*; 2002, 30(1), 49-58.
10. Klein, J.; Fernandes, D.; Gazarian, M.; Kent, G.; Koren, G.; Simultaneous determination of lidocaine, prilocaine and the prilocaine metabolite o-toluidine in plasma by high-performance liquid chromatography; *J Chromatogr B Biomed Appl.*; 1994, 22, 83-8.
11. Eggleston, S.T.; Lush, L.W.; Understanding allergic reactions to local anesthetics; *The Annals of Pharmacotherapy*; 1996, 30, 851-857.
12. Darbre , P. D.; Aljarrah, A.; Miller, W. R.; Coldham, N. G.; Sauer, M. J.; Pope, G. S.; Concentrations of parabens in human breast tumours; *Journal of Applied Toxicology*; 2004, 1, 5-13.
13. Pugazhendhi, D.; Pope, G. S.; Darbre , P. D.; Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines; *Journal of Applied Toxicology*, 2005, 25, 301 – 309
14. Golden, R.; Gandy, J.; Vollmer, G.; A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health; *Critical Reviews in Toxicology*, 2005, 35, 435 – 458.
15. Fry, B.W., Ciarlone, A.E.; Concentrations of vasoconstrictor in local anesthetics change during storage in cartridge heaters; *J. Dent. Res.*; 1980, 59(7), 1163.

16. Fry, B.W., Ciarlone, A.E; Storage at body temperature alters concentration of vasoconstrictor in local anesthetics; J. Dent. Res.;1980, 59(6),1069.
17. Berkun,Y.; Ben-Zvi, A; Levy, Y.; Galili D.; Shalit, M.; Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients; Ann. Allergy Asthma Immunol.; 2003, 91, 342–345.
18. Sasseville, D.; Hypersensitivity to preservatives; Dermatologic Therapy; 2004, 17, 251–263.
19. Sanchez-Perez, J.; Diez, M.B.; Perez, A.A.; Diez, Y. D. J. G.; Allergic and systemic methylparaben; Contact Dermatitis; 2006, 54, 117–118.
20. Byford, J.R.; Shaw, L.E.; Drew, M.G.; Pope, G.S.; Sauer, M.J.; Darbre, P.D.; Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells; J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.; 2002, 80(1), 49-60.
21. Al-nasser, B.; Local toxicity of local anaesthetics – experimental data apply to clinical manifestations; Anaesthesia; 2002, 57, 1236-1237.
22. Araújo, L. M. T.; Amaral, J. L. G.; Alergia à lidocaína. Relato de caso. Revista Brasileira de Anestesiologia; 2004, 54, 672-676.
23. Brkovic, B.; Torodovic, L.; Stojic, D. Comparison of clonidine and epinephrine: anaesthesia for lower third molar surgery; Int. J. Oral Maxillofacial Surg.; 2004, 34, 401-406.
24. DEF. Dicionário de especialidades farmacêuticas 2004/05. 33. Editora Rio de Janeiro, Editora de Publicações Científicas. 2004.
25. Malamed, S.F.; Manual de anestesia local; Editora Guanabara Koogam; 2001; Quarta edição.
26. MANO, E.B.; Introdução aos Polímeros. Editora Edgard Blücher Ltda., São Paulo, 1985.