

Avaliação comparativa da latência e da duração do cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem e com vasoconstritor em anestesia terminal infiltrativa¹

Eduardo Giordano de BARROS^a, Iris Malagoni MARQUEZ^b,
Darceny ZANETTA-BARBOSA^b

^aMestre em Odontologia, Área de Concentração de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Faculdade de Odontologia, UFU, 38400-902 Uberlândia - MG

^bProfessores Titulares da Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial e Implantodontia da Faculdade de Odontologia, UFU, 38400-902 Uberlândia - MG

Barros EG, Marquez IM, Zanetta-Barbosa D. Comparative study of the latency period and duration of levobupivacaine 0.5% plain and with vasoconstrictor in maxillary infiltrative anesthesia. Rev Odontol UNESP. 2006; 35(2): 165-170.

Resumo: Este estudo avaliou comparativamente o período de latência e a duração do cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor e com epinefrina 1:200.000 (NOVABUPI[®]) após anestesia terminal infiltrativa na maxila. As injeções com as duas soluções foram realizadas no mesmo canino superior escolhido previamente pelo voluntário, de forma aleatória, em um estudo triplo-cego, anestesia essa feita com intervalo de, no mínimo, 48 horas. O período de latência e a duração da anestesia pulpar foram analisados pelo teste de sensibilidade elétrico (Fabricante Analytic Technology, USA), e o tempo de duração em tecidos moles foi relatado pelo voluntário. Os resultados obtidos revelaram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) em relação à adição do vasoconstritor, quanto à duração da anestesia pulpar ($p = 0,0004$) e a duração em tecidos moles ($p = 0,0019$), porém, com relação ao período de latência, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,6547$). Concluiu-se que ambas as soluções foram eficazes na perda da sensibilidade dos tecidos duros e moles e a adição de epinefrina 1:200.000 prolongou o tempo de duração do cloridrato de levobupivacaína 0,5%.

Palavras-chave: *Levobupivacaína; teste elétrico; vasoconstritor.*

Abstract: The purpose of this study was to comparatively evaluate the time of latency and duration of two types of levobupivacaine 0.5%: plain and with epinephrine 1:200.000, in maxillary infiltrative anesthesia. The infiltration anesthetics were performed in the vestibule in the upper canine chosen at random by the volunteer in a triple-blind study. The chosen tooth was anesthetized with both anesthetic solution in two sessions with a minimum interval of 48 hours. The time of latency and duration of pulpar anesthesia were analysed by electric pulp tester (Analytic Technology, USA) and the soft tissue duration was noted by the volunteer. The results showed statistical significant difference ($p < 0.05$) when there was vasoconstrictor addition in time of pulpar ($p = 0.0004$) and soft tissue ($p = 0.0019$) anesthesia; however, no significant difference was obtained in latency period ($p = 0.6547$). It was concluded that both solutions were effective in obtaining anesthesia for hard and soft tissues and the addition of 1:200.000 epinephrine prolonged the duration of anesthesia.

Keywords: *Levobupivacaine; electric pulp tester; vasoconstrictor.*

Introdução

Pesquisas vêm sendo realizadas na busca de uma substância anestésica que apresente melhores propriedades farmacológicas. O cloridrato de levobupivacaína foi recentemente desenvolvido como um anestésico de longa

duração, testado experimental e clinicamente, demonstrando eficiência similar à do composto racêmico da bupivacaína, porém com menor toxicidade ao sistema nervoso central e cardiovascular^{3,6,12,13,15,18,21}. Esse anestésico foi aprovado pelo

¹Resumo de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em Odontologia, Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia.

US Food and Drugs Administration (FDA) em março de 1999, sendo comercializado em vários países para anestesia peridural e raquimedular.

O cloridrato de levobupivacaína é um anestésico do grupo amida, composto quimicamente de 1-butil-2',6'-pípecolilxilidida, sintetizado a partir da bupivacaína racêmica. Sua molécula possui um grupo amina, uma cadeia intermediária e uma extremidade lipofílica. Sua união às proteínas é superior a 97%, sua metabolização acontece no fígado pelo sistema citocromo P450 e sua excreção se dá pela urina (71%) e pelas fezes (24%) em 48 horas^{9,10,16}.

A levobupivacaína tem maior potencial terapêutico e vantagens clínicas sobre a lidocaína quando usadas para analgesia pós-operatória em extrações de 3º molares impactados²⁰ e representa uma alternativa satisfatória para indivíduos que apresentam contra-indicação ao uso de vasoconstritores, além de melhorar o controle inicial da dor pós operatória¹¹.

No Brasil, o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor e o com epinefrina 1:200.000 (NOVABUPI® - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda), estão sendo comercializados em frascos de 20 mL para anestesia local infiltrativa, peridural e raquimedular.

O propósito do presente trabalho foi avaliar comparativamente o período de latência, o tempo de anestesia pulpar e o tempo de anestesia em tecidos moles do Cloridrato de levobupivacaína a 0,5% sem e com vasoconstritor (epinefrina 1:200.000) em anestesia terminal infiltrativa.

Material e método

Foram selecionados 17 voluntários saudáveis, de ambos os gêneros (8 masculino e 9 feminino), sem discriminação de raça, com idade entre 18 e 30 anos (média de 24 anos e 6 meses), normotensos, não fumantes, sem uso de medicação (exceto contraceptivo oral), sem relatos de problemas sistêmicos, livres de problemas periodontais, periapicais, cárie ou restaurações no canino superior direito e esquerdo, e sem estar em tratamento ortodôntico.

Para esta pesquisa, foi solicitado à empresa Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda que acondicionasse os anestésicos em tubetes odontológicos (1,8 mL), sendo 50 tubetes de solução anestésica de Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor e 50 tubetes de Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (NOVABUPI® - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda). Os tubetes foram numerados de 0 a 100 aleatoriamente e decodificados em X e Y (50 grupo X e 50 grupo Y) pelo fabricante. Um colaborador recebeu os tubetes numerados e a ficha informativa sobre quais números eram do grupo X ou grupo Y e separou dois tubetes, um de cada grupo, para cada voluntário, sem ter informação de qual era com ou sem vasoconstritor. O pesquisador recebeu os

tubetes (dois para cada voluntário, previamente separados) sem ter conhecimento de qual solução era X ou Y e de qual solução era com ou sem vasoconstritor, porém, com a certeza de que a mesma substância não estaria sendo repetida em um mesmo voluntário. O voluntário tinha as mesmas informações do operador. Este estudo foi considerado triplo-cego.

O aparelho utilizado foi o "Vitality Scanner" (Analytic Technology), ativado por bateria. Esse aparelho funciona como teste de sensibilidade elétrica^{5,7}, emitindo impulsos elétricos com aumento gradual variando de 0 a 300 V (correspondendo à escala digital de 0 a 80 do aparelho) e corrente de 0,08 mA, caracterizados por 10 pulsos com distância de 6 m/seg entre cada um e 65 m/seg entre um pulso e outro²⁴. A medida do estímulo foi verificada no aparelho através da intensificação da corrente elétrica emitida até a percepção pelo paciente. O eletrodo foi posicionado sobre o terço médio da coroa dental do canino, com o voluntário segurando o fio terra.

O limiar basal de cada voluntário foi utilizado como controle e foi obtido após 6 registros prévios utilizando esse aparelho, com intervalo de 2 minutos entre cada medição, sendo utilizada a média dos registros.

Foi utilizada injeção anestésica terminal infiltrativa suprapariosteal vestibular na região de canino superior direito ou esquerdo, aplicada com seringa tipo carpule (Duflex) e agulha curta 30 G (BD®). A anestesia foi realizada, após os cuidados de assepsia e antisepsia com digluconato de clorexidina 0,12%, por um único cirurgião-dentista treinado. A solução foi injetada durante um período de aproximadamente 2 minutos para garantir maior segurança e menor trauma. A técnica anestésica foi realizada sem anestesia tópica prévia da mucosa superficial, e o volume de solução injetada foi de um tubete anestésico (1,8 mL). Na 1ª sessão foi injetado um tubete anestésico (X ou Y) na região de canino superior direito ou esquerdo, conforme escolha do voluntário. Na 2ª sessão, com intervalo mínimo de 48 horas, foi injetado o outro tubete anestésico no mesmo dente escolhido na 1ª sessão.

Após a anestesia, foi utilizado o teste elétrico para sensibilidade pulpar para verificação dos parâmetros da anestesia: período de latência, eficácia (que produz o efeito desejado) e duração da anestesia pulpar.

O tempo de latência, período compreendido entre o final da injeção até a ausência de resposta ao estímulo máximo (80), foi medido após o primeiro minuto e, posteriormente, em intervalos de 2 minutos até o voluntário não responder mais ao estímulo máximo do aparelho. A anestesia pulpar correspondeu ao período em que o dente não respondeu ao estímulo máximo (após duas medições consecutivas com intervalo de 2 minutos) até voltar a responder ao estímulo do aparelho. Para a obtenção dessa medida, o dente foi estimulado a cada 10 minutos. A anestesia parcial correspondeu ao período em que o voluntário relatou sensibilidade no

dente, no entanto, sem alcançar a média do limiar basal. A anestesia em tecidos moles foi relatada pelo paciente no momento que voltou a sensibilidade na mucosa e na pele da região (subjativa).

Somente após concluída a pesquisa, a empresa Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda relatou que a substância "X" era o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 e que a substância "Y" era o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor.

Resultado

Foram avaliados o tempo de latência, de anestesia pulpar e anestesia parcial e a duração dos anestésicos, conforme demonstrado nas Tabelas 1 e 2.

Para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X), o período médio de latência foi de 3,35 minutos, com desvio padrão de 1,45 minuto, e, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y), foi de 3,50 minutos, com desvio padrão de 1,32 minuto (Tabela 3).

O tempo médio de anestesia pulpar foi de 54,70 minutos, com desvio padrão de 23,48 minutos, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X); no entanto, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y), foi de 25 minutos, com desvio padrão de 11,72 minutos (Tabela 3).

A Tabela 3 mostra que o tempo médio de anestesia parcial foi de 55,29 minutos com desvio padrão de

34,48 minutos, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X) e, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y), foi de 57,50 minutos, com desvio padrão de 24,87 minutos.

Os tecidos moles apresentaram tempo médio de duração de 11,23 horas, com desvio padrão de 2,92 horas, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X) e de 9,05 horas, com desvio padrão de 2,35 horas, para o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 sem vasoconstritor (Y), conforme demonstrado na Tabela 3.

Análise estatística dos resultados

Para a análise estatística dos resultados desta pesquisa foi utilizado teste não-paramétrico uma vez que as distribuições foram não-normais.

Com o objetivo de verificar a existência ou não de diferenças significantes entre os resultados obtidos com o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X) e com o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y) pelos 17 indivíduos, foi aplicado o teste de Wilcoxon²³ aos valores relativos a Tempo de Latência, Anestesia Parcial, Anestesia Pulpar e Duração da Anestesia.

O nível de significância foi estabelecido em 0,05 em uma prova bilateral. Os resultados estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 1. Resultados obtidos após avaliação do anestésico Cloridrato de Levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1: 200.000 (X)

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Latência (minutos)	Anestesia Pulpar (minutos)	Anestesia Parcial (minutos)	Duração (horas)
01	F	18	1	30	60	7
02	M	27	3	60	60	13
03	F	24	1	110	80	15
04	F	25	3	70	90	13
05	F	24	1	50	30	13
06	F	28	3	40	30	7
07	F	22	3	70	40	13
08	M	25	5	20	90	5
09	M	20	3	30	20	9
10	F	25	5	60	150	11
11	M	30	5	70	50	12
12	M	28	5	20	20	14
13	M	29	3	70	60	14
14	F	24	3	80	50	12
15	M	25	5	40	10	8
16	F	22	3	50	30	13
17	M	21	5	60	70	12

Tabela 2. Resultados obtidos após avaliação do anestésico Cloridrato de Levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y)

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Latência (minutos)	Anestesia Pulpar (minutos)	Anestesia Parcial (minutos)	Duração (horas)
01	F	18	5	10	30	6
02	M	27	3	20	80	8
03	F	24	1	30	40	13
04	F	25	3	40	80	11
05	F	24	1	20	80	9
06	F	28	3	20	30	9
07	F	22	3	40	30	8
08	M	25	5	10	30	4
09	M	20	3	10	30	8
10	F	25	5	20	100	11
11	M	30	5	40	60	11
12	M	28	0	0	0	10
13	M	29	3	40	60	12
14	F	24	3	40	90	11
15	M	25	5	10	30	6
16	F	22	3	20	70	9
17	M	21	5	30	80	8

Tabela 3. Média e desvio padrão das variáveis analisadas em relação aos anestésicos Cloridrato de Levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1: 200.000 (X) e Cloridrato de Levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y)

Variáveis Analisadas	Média X	Desvio Padrão	Média Y	Desvio Padrão
Tempo de Latência (minutos)	3,35	1,45	3,50	1,32
Anestesia Pulpar (minutos)	54,75	23,48	25,00	11,72
Anestesia Parcial (minutos)	55,29	34,48	57,50	24,87
Duração da Anestesia (horas)	11,23	2,92	9,05	2,35

De acordo com os resultados demonstrados na Tabela 4, foram encontradas diferenças significantes entre os resultados obtidos com o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X) e com o Cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Y) em relação às variáveis Anestesia Pulpar e Duração da Anestesia, sendo os valores medianos mais elevados os relativos ao Cloridrato de levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (X).

Discussão

O estímulo elétrico vem sendo utilizado para avaliação anestésica em odontologia desde 1946¹; portanto, para avaliar a eficiência anestésica do cloridrato de levobupivacaína

Tabela 4. Probabilidades associadas aos valores de t, encontradas quando da aplicação do teste de Wilcoxon aos valores relativos às variáveis analisadas

Variáveis Analisadas	Mediana X	Mediana Y	Probabilidades
Tempo de Latência	3	3	0,6547
Anestesia Pulpar	60	20	0,0004*
Anestesia Parcial	50	60	0,7120
Duração da Anestesia	12	9	0,0019*

*p < 0,05

0,5%, foi empregado o mesmo estímulo. É considerado um método preciso e reprodutível, pois mimetiza as respostas nervosas funcionais, como preconizam Chambers² e Dreven et al.⁷. Ao se posicionar o eletrodo sobre a coroa dental, o aparelho digital *pulp tester* (Analytic Technology, USA) aumenta automaticamente a intensidade da corrente elétrica emitida⁴ até causar a sensação descrita pelos voluntários como formigamento, pulsação, vibração, queimação ou dor⁵.

Segundo Malamed¹⁴, a adição de uma droga vaso-ativa prolongará a duração da anestesia pulpar e dos tecidos moles, clinicamente eficaz para a maioria dos anestésicos locais. Relatou, ainda, que a anestesia pulpar e dos tecidos rígidos

com lidocaína a 2% dura aproximadamente 10 minutos e que a adição de adrenalina 1:100.000 ou 1:200.000 prolonga essa duração para 60 minutos, enquanto a adição de um vasoconstritor à bupivacaína não aumenta significativamente a sua duração anestésica. De acordo com os achados de McLeod, Burke¹⁷, a bupivacaína parece não requerer a adição de epinefrina para prolongar seu efeito ou reduzir a acumulação sistêmica. Sendo a levobupivacaína um anestésico de longa duração originado da bupivacaína, a adição de um vasoconstritor resultaria em pouca interferência no tempo de duração. No entanto, nossa pesquisa verificou que houve diferença estatisticamente significativa entre levobupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 e levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor quanto à duração da anestesia em tecidos moles e à duração da anestesia pulpar em anestesia terminal infiltrativa. Os nossos achados estão de acordo com os de Malamed¹⁴, pelos quais a atividade vasodilatadora do sal anestésico parece ter afetado a duração da anestesia. A adição de uma substância vasoconstritora parece diminuir a perfusão sanguínea retardando sua absorção que, conseqüentemente, será menor em relação à quantidade de anestésico a ser utilizado e também à sua toxicidade.

Prisco, Milwauakee¹⁹, obtiveram período de latência entre 4 e 7 minutos para bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000. Foster, Markham⁹ e Ivani et al.¹² constataram que, para a levobupivacaína, o período de latência variou de 5 a 10 minutos. No entanto, nosso trabalho encontrou tempo médio de latência de 3,50 minutos para a levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor e de 3,35 minutos para levobupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000, ambos para anestesia pulpar (tecido ósseo). Henry Neto¹¹, encontrou o período de latência médio de 3,70 minutos, porém para tecidos moles.

Malamed¹⁴ relatou que a duração da anestesia pulpar pela bupivacaína 0,5% é de 90 a 180 minutos, e Rood et al.²⁰ encontraram 200 minutos. Na literatura não há relatos sobre a duração anestésica pulpar da levobupivacaína, apenas da bupivacaína. Nosso estudo encontrou diferença estatisticamente significativa entre a levobupivacaína 0,5% sem e com vasoconstritor, sendo a média de duração de 25 e 54,75 minutos respectivamente.

Feldmann, Nordenram⁸, em sua pesquisa, obtiveram tempo médio de duração anestésica da bupivacaína 0,5% em tecidos moles de 5,31 horas. Henry Neto¹¹ encontrou, em seu estudo, que o tempo médio de duração do efeito anestésico da levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor, em anestesia de bloqueio regional, para tecidos moles foi de 7,50 horas. Já Foster, Markham⁹ encontraram média de duração de 9 horas em anestesia epidural e 17 horas no bloqueio do plexo braquial. Nossa pesquisa obteve média de duração de 9,05 horas para a levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor e 11,23 horas para a mesma solução anestésica com adição de epinefrina 1:200.000 em anestesia terminal infiltrativa. Essa variação pode ter ocorrido em função do

tipo de técnica anestésica utilizada: bloqueio regional, bloqueio troncular e terminal infiltrativa. A levobupivacaína, em todos os trabalhos revisados, demonstrou ser um anestésico de longa duração, com tempo superior a 7 horas e de acordo com Galindo¹⁰; Malamed¹⁴, o grau de ligação protéica da molécula do anestésico é responsável pela duração do mesmo. McClellan, Spencer¹⁶ relataram que a ligação nas proteínas pela levobupivacaína é de 97%, superior aos 65% e 75% da lidocaína e mepivacaína, respectivamente, descritos por Malamed¹⁴.

Henry Neto¹¹ concluiu que a levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor representa uma alternativa satisfatória para indivíduos que apresentam contra-indicação ao uso de anestésico com vasoconstritor. Rood et al.²⁰ sugeriram que a levobupivacaína possui índices terapêuticos e vantagens sobre a lidocaína quando usada para analgesia pós-operatória. No entanto, os resultados desta pesquisa mostraram que a opção pelo anestésico de longa duração sem vasoconstritor pode não ter a duração desejada para procedimentos em tecidos duros. Foi observado que a adição de vasoconstritor interfere de forma significativa na duração da anestesia para os tecidos pulpar e ósseo. Além do que, a quantidade utilizada nos tubetes odontológicos parece ser segura desde que usada de forma correta e sem abuso. A sua administração deverá ser cuidadosa, através de aspiração prévia e aplicação lenta de quantidades mínimas desejáveis da droga, evitando-se injeção intravascular inadvertida. Porém, existem contra-indicações absolutas para o uso de vasoconstritores, as quais poderão ser abolidas no futuro após pesquisas com novos agentes anestésicos e vasoconstritores.

Para esta pesquisa utilizamos, de forma didática, para melhor visualização e apresentação dos resultados, a média e desvio padrão do tempo de latência, da anestesia parcial e anestesia pulpar e da duração da anestesia, apesar de não serem indicadores utilizados em testes não-paramétricos nos quais a distribuição é não-normal, de acordo com Shapiro, Wilk²² e Siegel²³.

Conclusão

De acordo com os resultados analisados, pôde-se concluir que a adição de epinefrina (1:200.000) ao Cloridrato de levobupivacaína 0,5% em anestesia terminal infiltrativa:

- não interferiu no período de latência da solução;
- prolongou o tempo de duração da anestesia pulpar;
- prolongou o tempo de duração anestésica em tecidos moles.

Referências

1. Bjorn H. Electrical excitation of teeth. Swed Dent J. 1946;39(Suppl):6-100 apud Dreven LJ, Reader A, Beck M, Meyers WJ, Weaver J. Evaluation of an electric pulp

- tester as a major of analgesia in human vital teeth. *J Endod.* 1987;13:233-8.
2. Chambers IG. The role and methods of pulp testing in oral diagnosis: a review. *Int Endod J.* 1982;15:1-15.
 3. Chang DHT, Ladd LA, Wilson KA, Gelgor L, Mather LE. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg.* 2000;91:671-9.
 4. Cooley RL, Robison SF. Variables associated with electric pulp testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;50:66-73.
 5. Cooley RL, Stilley L, Lubow RM. Evaluation of digital pulp tester. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:437-42.
 6. Cristwood RW. Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Safety.* 2002;25:153-63.
 7. Dreven LJ, Reader A, Beck M, Meyers WJ, Weaver J. Evaluation of an electric pulp tester as a major of analgesia in human vital teeth. *J Endod.* 1987;13:233-8.
 8. Feldmann G, Nordenran A. Marcaine in oral surgery, a clinical comparative study with carbocaine. *Acta Anesthesiol Scand.* 1966;23:410-3.
 9. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as local anaesthetic *Drugs.* 2000;59:551-79.
 10. Galindo MA. Levobupivacaina, anestésico local de acción prolongada, con menor cardio y neurotoxicidad. *Col Anests.* 2000;28:231-5.
 11. Henry Neto MDE. Análise do efeito clínico do comportamento do cloridrato de levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (NOVABUPI®) na extração de terceiros molares inferiores não irrompidos [Dissertação de Mestrado]. Uberlândia: Faculdade de Odontologia da UFU; 2003.
 12. Ivani G, Borghi B, Van Oven H. Levobupivacaine. *Mi-nerva Anesthesiol.* 2001; 67(9):20-3.
 13. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg.* 1999;89:1027-9.
 14. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.
 15. Mather LE, Chang DHT. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics – is there a safer choice? *Drugs.* 2001;61:333-42.
 16. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs.* 1998;56:355-62.
 17. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia.* 2001;56:331-41.
 18. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparation of the eletrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg.* 2000;90:1308-14.
 19. Pricco DF, Milwaukee W. An evaluation of bupivacaine for regional nerve block in oral surgery. *J Oral Surg.* 1977;35:126-9.
 20. Rood JP, Coulthard P, Snowdon AT, Gennery BA. Safety and efficacy of levobupivacaine for postoperative pain relief after the surgical removal of impacted third molars: a comparison with lignocaine and adrenaline. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40:491-6.
 21. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Aesthesiology.* 1999;90:1698-703.
 22. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test normality. *Biometrika.* 1965; 52: 591-611.
 23. Siegel S. *Estatísticas não paramétrica, para as ciências do comportamento.* São Paulo: Ed. McGraw-Hill do Brasil; 1975.
 24. Soares PCO. Avaliação de parâmetros cardiovasculares pré, trans e pós anestesia local em pacientes normotensos [Dissertação de Mestrado]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia da UNICAMP; 2002.