



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

IRIS GODOI DE BARROS

**“EFEITO DA ALCALINIZAÇÃO DA EMLA SOBRE A
SENSIBILIDADE À DOR NA PELE”**

PIRACICABA

2020

IRIS GODOI DE BARROS

**“EFEITO DA ALCALINIZAÇÃO DA EMLA SOBRE A
SENSIBILIDADE À DOR NA PELE”**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas como parte
dos requisitos exigidos para obtenção do título de
Cirurgião Dentista.

Orientador: Doutorando Klinger de Souza Amorim

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO
PELA ALUNA IRIS GODOI DE BARROS E ORIENTADA
PELO DOUTORANDO KLINGER DE SOUZA AMORIM.

PIRACICABA

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

B278e Barros, Iris Godoi de, 1996-
 Efeito da alcalinização da EMLA sobre a sensibilidade à dor na pele / Iris Godoi de Barros. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

 Orientador: Klinger de Souza Amorim.
 Coorientador: Francisco Carlos Groppo.
 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

 1. Alcalinização. 2. Limiar da dor. 3. Combinação Lidocaína e Prilocaína. I. Amorim, Klinger de Souza, 1990-. II. Groppo, Francisco Carlos, 1966-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Alkalinization

Pain threshold

Lidocaine, Prilocaine drug combination

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 27-11-2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Marcio e Dirce, ao meu irmão, Fillipe, e às minhas avós, Celina e Ciomara, por toda força, apoio, carinho e compreensão dados para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Marcio e Dirce, e ao meu irmão Fillipe, que sempre estiveram ao meu lado desde o começo, me incentivando nas horas de dificuldades e me apoiando em tudo o que precisava, sempre com muito amor, paciência e compreensão.

Ao meu namorado, Pedro Pesenato, por permanecer ao meu lado durante esses 5 anos de Faculdade, mesmo com toda distância, sempre me dando força e apoio em todos os momentos que precisei e sempre vibrando com todas as minhas vitórias.

Às minhas amigas, Mariana Moreno, Marcela Mory, Paola Frizzo, Barbara Dafferner, Isabela Teixeira, Giulia Pellicari e Isabella Reis, que estiveram comigo antes e durante toda a Faculdade, me apoiando e me incentivando em todos os momentos de dificuldades, e mesmo com toda distância permaneceram do meu lado torcendo sempre por mim.

À minha amiga Lívia Guimarães, por ter se tornado uma das pessoas que mais marcaram minha graduação, por ter dividido meus melhores momentos durante esses cinco anos e por ser uma das minhas maiores companheiras de vida e de moradia.

À Ana Vitória Missiato, por dividir além de momentos a casa comigo, sempre permanecendo ao meu lado e dividindo momentos incríveis.

À minha dupla de coração, que esteve comigo desde o primeiro dia de Faculdade e esteve em alguns dos momentos em que mais precisei na graduação e na vida, Giovanna Mantovani.

Ao meu amigo, Bruno Cazotti, por ter se tornado uma das pessoas mais especiais que conheci na graduação, sempre me escutando e me apoiando em todos os momentos.

À Juliana Guarda, que permaneceu do meu lado me ajudando na vida, na graduação e foi de grande importância para esse projeto, se tornando uma das pessoas mais importantes que já conheci.

À Julia Polisel, por no decorrer desses cinco anos ter se tornado uma das melhores pessoas que já conheci e por ter permanecido ao meu lado em muitos momentos marcantes

Às minhas amigas, Amanda Coli e Julia Gaspar, que estiveram do meu lado em todos os momentos bons e ruins que presenciei na graduação, sendo essenciais para esses cinco anos de graduação.

Aos meus amigos que me conquistaram nesses cinco anos que estou em Piracicaba e se tornaram uma família para mim, Leticia Sandoli, Mariana Gusmão, Amanda Okamoto, Lucas Almeida, Maria Luiza Svicero, João Pedro Marcatto, Marília Soares, Vitória Simões, Nathalia Reiche, Janaina Cardoso, Matheus Nunes, João Samogin.

Ao meu professor Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo e ao meu orientador doutorando Klinger de Souza Amorim por toda ajuda, paciência, dedicação e disposição em colaborar com a evolução do meu projeto e com meu aprendizado.

À instituição Pibic por todo auxílio dado durante a realização desse projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 119644/2019-3 quota 2019/2020.

Aos meus pacientes de graduação, que confiaram em mim e permitiram meu aprendizado, aos meus professores de graduação que foram de fundamental importância para obtenção de meu título como Cirurgião-Dentista para FOP-UNICAMP e à instituição Faculdade de Odontologia de Piracicaba, por toda estrutura e esforço para os melhores ensinamentos.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi estudar o efeito de alcalinização da formulação tópica composta de lidocaína/prilocaína ambas 2,5% (EMLA) sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea, medida por microagulhas. Foram testadas duas formulações, F1 constituída por um gel à base de Aristoflex®AVC com EMLA e F2 composta por F1 adicionada de bicarbonato de sódio 8,5%. Foi confeccionado um gabarito e foram aplicadas 1g em cada antebraço em 5 das 6 áreas demarcadas e a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal. Depois foram ocluídas com filme de PVC. Após 20min, microagulhas (Dermapen 1,5mm) foram pressionadas no primeiro segmento de 2cm e a cada 10min em outro, no qual os voluntários classificaram a dor pela Escala Analógica Visual. A regressão linear mostrou que o anestésico com bicarbonato reduziu a EAV ao longo do tempo ($p=0,0079$). Houve pequenas diferenças de 30min até 60min, onde a adição do bicarbonato melhorou o efeito dos anestésicos. Para diminuição de 50% dos valores basais, ambas formulações apresentaram tempo de latência similares. Ocorreu maior tendência de falha do efeito para aquela sem bicarbonato, quando a diferença para o tempo basal era maior. Houve tendência de diminuição do tempo de latência com bicarbonato. Houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos considerando a duração do efeito para a diferença de EAV de 75% ($p<0,0001$), 90% ($p=0,0041$), mas não para 50% ($p=0,0758$). Concluímos que as formulações apresentaram bom efeito analgésico, aumentando com o tempo. A alcalinização melhorou a resposta analgésica da formulação composta pela mistura de lidocaína/prilocaína 2,5%.

Palavras-chave: Alcalinização. Limiar da dor. Combinação Lidocaína e Prilocaína.

ABSTRACT

The objective of this work was to study the alkalization effect of the topical formulation composed of lidocaine/prilocaine both 2.5%(EMLA) on the threshold of sensitivity to cutaneous pain, measured by microneedles. Two formulations were tested, F1 consisting of a gel based on Aristoflex®AVC with EMLA and F2 composed of F1 plus 8.5% sodium bicarbonate. A template was made and 1g was applied to each forearm in 5 of the 6 demarcated areas and the 6th was reserved for baseline sensitivity measurement. Then they were occluded with PVC film. After 20min, microneedles(Dermapen 1.5mm) were pressed in the first 2cm segment and every 10min in another, in which the volunteers classified the pain using the Visual Analogue Scale. Linear regression showed that the anesthetic with bicarbonate reduced VAS over time ($p=0.0079$). There were small differences from 30min to 60min, where the addition of bicarbonate improved the effect of anesthetics. To decrease 50% of baseline values, both formulations had similar latency times. There was a greater tendency for the effect to fail for the one without bicarbonate, when the difference for baseline time was greater. There was a tendency to decrease the latency time with bicarbonate. In fact, there were statistically significant differences between the groups considering the duration of the effect for the difference in VAS of 75%($p<0.0001$), 90%($p=0.0041$), but not for 50% ($p=0,0758$). We concluded that the formulations had a good analgesic effect, increasing with time. Alkalinization improved the analgesic response of the formulation composed of the 2.5% lidocaine/prilocaine mixture.

Key words: Pain Threshold. Alkalinization. Lidocaine, Prilocaine Drug Combination.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
3 PROPOSIÇÃO	18
4 MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1 Seleção de voluntários	19
4.2 Desenvolvimento da pesquisa	20
4.3 Confeccção dos géis	21
4.4 Aplicação	23
4.5 Análise de dados	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	35
Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio	35
Anexo 2 – Comitê de Ética em Pesquisa	36

1 INTRODUÇÃO

Diversos procedimentos realizados na pele, tais como biópsias, operações pequenas e cirurgias estéticas, podem promover dor. A anestesia local da região do procedimento ajuda a reduzir a ansiedade e o estresse dos pacientes. No entanto, a injeção de anestésicos locais pode ser extremamente dolorosa, podendo piorar a ansiedade do paciente e ainda promover edema da região, distorcendo a visão do cirurgião (Kaweski e Committee, 2008).

Além dos procedimentos cirúrgicos, o número de procedimentos cosméticos também aumentou muito nas últimas décadas. Entre estes procedimentos podem se destacar o laser para depilação, remoção de tatuagens e rejuvenescimento, curetagem, eletrocoagulação, crioterapia, preenchimentos injetáveis (aplicação de toxina botulínica, escleroterapia) e "peelings" químicos requerem muitas vezes o uso de anestésicos locais para o conforto do paciente (Monteiro, 2008).

Os anestésicos tópicos promovem a perda reversível da sensibilidade, por meio do bloqueio dos impulsos nervosos nas terminações livres da derme, permitindo a realização dos diversos procedimentos com segurança e menos estresse aos pacientes (Sawyer et al., 2009).

Por ser uma barreira, a pele dificulta o acesso dos anestésicos locais (AL) as terminações nervosas na região subcutânea, para exercer sua ação. Para que os AL consigam agir na pele, as composições tópicas devem conter relativamente altas concentrações do anestésico, em comparação as formulações injetáveis, para atingir a mesma potência. Além disso, essas formulações necessitam contato prolongado com a superfície da pele (30-60 min) para atingir efeito anestésico e, em geral, requerem a oclusão ou aplicação em adesivos, para aumentar a penetração.

A mistura eutética dos AL lidocaína e prilocaína (ambos a 2,5%), comercialmente chamada de EMLA®, é uma das formulações tópicas para uso dermatológico mais utilizado, com eficácia e segurança comprovadas (Sawyer et al., 2009). A eficácia da EMLA é decorre da menor temperatura de fusão dos anestésicos quando associados, permitindo assim absorção mais completa. Esta formulação promove analgesia satisfatória para inúmeros procedimentos dermatológicos como punção venosa e inserção de cateter (Fetzer, 2002), biópsia por aspiração em nódulos da tireóide (Gursoy et al., 2007), punção na medula (Koscielniak-Nielsen et al., 1998), destruição de lesão superficial em pele através de eletrocirurgia (Carter et al., 2006), biópsia ou curetagem excisional e eletrocirurgia (Gupta e

Sibbald, 1996) e como anestesia tópica para a realização de anestesia raquidiana (Sharma et al., 1996).

No entanto, a EMLA necessita ser aplicada com curativo oclusivo durante 1 a 2 horas para ter eficácia anestésica (Tadicherla e Berman, 2006). Já nos casos de procedimentos mais dolorosos como enxertos de pele, é recomendado no mínimo 2 horas de aplicação prévia ao procedimento (Lähteenmäki et al., 1988). Segundo o fabricante, o efeito máximo é atingido após a aplicação de 2 a 3 horas e pode se prolongar por até 2 horas após a sua remoção (AstraZeneca, 2005).

A demora no tempo de latência é uma desvantagem significativa para esta formulação tópica, pois se torna inconveniente tanto para o médico como para o paciente, especialmente na área de pediatria, onde tempo prolongado de tratamento contribui para o aumento da ansiedade do paciente (Castilho, 1999). Além disso, a presença de prilocaína na composição requer cuidado com relação à dose, pois a mesma pode causar metemoglobinemia. Uma vez que essa está relacionada à dose e à massa corporal do paciente, crianças pequenas podem estar mais sujeitas a esse efeito tóxico (Malamed, 2013).

A latência e a eficácia anestésica podem ser influenciadas pela quantidade de moléculas do agente anestésico em sua fase lipossolúvel. Duas formas do anestésico local coexistem em equilíbrio em uma solução: A forma de base livre do fármaco, ativa (RN), lipossolúvel, não ionizada e não “carregada”; e a forma catiônica (RNH⁺), ionizada, “carregada”, que não é lipossolúvel. Somente a forma não ionizada, RN, consegue atravessar a membrana nervosa e exercer ação anestésica (Malamed, 2013; Warren et al., 2017).

A quantidade de cada forma em uma solução varia com o pH de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch. Em um pH de 3,5 uma solução de cloridrato de Lidocaína apresenta 99,996% da droga em sua fase ionizada, não lipossolúvel (RNH⁺) e somente 0,004% em sua forma não ionizada, lipossolúvel (RN). Então, nesse pH, somente uma pequena quantidade do anestésico local estará disponível para agir imediatamente após a injeção. Para compensar, o próprio organismo começa a realizar o tamponamento desse meio, o que leva tempo e está então relacionado diretamente com o início de ação do anestésico local (Malamed, 2013).

No cloridrato de lidocaína, por exemplo, o aumento no pH (de 3,5 para aproximadamente 7,4) da solução por adição de bicarbonato de sódio possibilita um incremento de aproximadamente 6000 vezes da fase não ionizada imediatamente à injeção.

Esta fase não ionizada é lipossolúvel e capaz de atravessar a membrana do axônio para realizar o bloqueio dos canais de sódio pelo interior da membrana levando ao efeito de bloqueio da condução nervosa (Malamed, 2013). Embora haja evidências na literatura quanto a alcalinização dos anestésicos locais para injeção, somente um ensaio clínico foi feito até o presente. Este comparou o uso de lidocaína gel 2% tamponada com bicarbonato de sódio e não tamponada em cistoscopias em homens e apresentaram resultados promissores para a alcalinização do gel comercial de lidocaína a 2% tanto para a latência quanto em relação ao conforto e aceitação dos pacientes (Li et al., 2016).

Uma formulação tópica considerada ideal deve promover anestesia em poucos minutos, quando aplicada na pele intacta e apresentar duração de ação prolongada (Tadicherla e Berman, 2006). Diversos estudos recentes visam atingir esses objetivos, buscando essa formulação ideal (Wang e Black, 2013; Barbosa et al., 2013).

Atualmente é crescente o interesse pelo desenvolvimento de produtos e técnicas capazes de aumentar a absorção de fármacos e cosméticos através da pele, como por exemplo, pela aplicação de ativos na forma de géis (Nnamani et al., 2013), emulsões e nanoemulsões (Ren et al., 2014; Lu et al., 2014) e vesículas lipídicas (Vázquez-González et al., 2014).

2 REVISÃO DA LITERATURA

M. Franz-Montan et al. (2016) relatou que a anestesia tópica é bastante utilizada na odontologia para diminuir a dor causada pela inserção da agulha, porém, muitas vezes não se obtém muito sucesso com as formulações disponíveis no mercado. Existem diversos agentes anestésicos no mercado, e entre eles, a mistura eutética de lidocaína e prilocaína (creme EMLA) que é mais projetada para pele, porém também usada na mucosa oral. O estudo observou que existe uma variedade de técnicas que visam melhorar e aumentar a permeação do anestésico nos tecidos, para ter uma melhor eficácia ou até mesmo promover anestesia superficial. A autora relata a necessidade de um bom conhecimento sobre a estrutura da mucosa oral, para que se desenvolva uma formulação tópica bem sucedida. Por fim, o estudo conclui a importância da continuação de ensaios clínicos in vivo para obtenção de uma formulação segura e eficaz, como se tem para pele.

El-Fakahany et al. (2015) promoveu uma pesquisa sobre microagulhamento fracionário, um procedimento dermatológico estético. Na pesquisa foi utilizado o creme anestésico EMLA (Prilocaína + Lidocaína a 2,5%) do lado tratado com microagulhamento e anestesia sozinha do outro lado não tratado. Foi utilizado um instrumento Dermapen com agulha variando de 0,25mm a 2,5mm de profundidade. Cinco gramas do EMLA foram aplicados em cada face (tratada e não tratada). O estudo relatou que houve uma maior dificuldade na penetração do anestésico na região não tratada. Os autores chegaram a conclusão de que o microagulhamento melhorou e aumentou a perfusão transdérmica da droga anestésica, pois ela ajuda a contornar o estrato córneo melhorando a penetração pela pele, e conseqüentemente reduziu a dor durante o tratamento estético, ou seja, em procedimentos estéticos minimamente invasivos a associação do microagulhamento fracionado com o anestésico tópico podem ter uma analgesia mais eficiente.

P. Bjerring e L. Arendt-Nielsen em 1990 realizaram um estudo para determinar a profundidade e a duração da analgesia em pele para inserção da agulha após a aplicação tópica de creme EMLA. Os testes foram feitos nos antebraços em diferentes tempos de aplicação, cobertos com um curativo de oclusão impermeável de plástico. Após os tempos determinados (30, 60, 90 e 120 minutos), os curativos e o creme foram retirados, e a agulha foi inserida perpendicularmente, em intervalos de 30 minutos até 4 horas após a remoção desse creme (EMLA). Por fim, observaram que com o aumento do tempo de aplicação (120 minutos), maiores eram as profundidades da inserção da agulha, ou seja, após a remoção do creme EMLA, a analgesia aumentou e progrediu para camadas mais profundas da pele. Além disso, foi relatado que o limite sensorial era maior quando se esperava um tempo

depois da remoção do creme EMLA e não quando era aplicado imediatamente após a remoção.

Koren, G (1989) realizou um estudo sobre anestésias tópicas em pele, relatando que muitas foram documentadas como ineficazes, devido às baixas concentrações da forma ativa (não ionizada) da droga na pele e da sua má absorção na derme. Diferentes tentativas para aumentar essas concentrações da forma não ionizada para melhor a penetração e absorção foram realizadas, como a produção de emulsão de óleo em água e a adição de solventes orgânicos, porém que ocasionaram uma ausência na analgesia cutânea e uma irritação local, respectivamente, impedindo a aplicação clínica. Tem-se a produção de uma mistura eutética de lidocaína e a prilocaína (EMLA), que quando em contato com a pele, de acordo com o autor, as gotas da droga são dissolvidas, levando a uma maior taxa de liberação dos ingredientes ativos. Há estudos em animais que avaliaram que as emulsões de lidocaína ou prilocaína sozinhas foram menos eficientes que uma mistura de ambas, ou seja, a EMLA obteve bons resultados e se mostrou vantajosa em diversos procedimentos, principalmente dermatológicos, como cirurgia de pele superficial. O estudo então, concluiu que nos próximos anos, a EMLA terá um crescimento substancial na área clínica.

K.S. Amorim et al. (2020) realizaram um ensaio clínico para promover uma anestesia tópica na mucosa palatina para a realização de extração de molares superiores. Um dos motivos para a realização desse estudo é o medo que os pacientes sentem no momento da injeção da anestesia local, portanto, o uso de anestésicos tópicos antes da inserção da agulha é uma estratégia para a redução desse desconforto. Um dos anestésicos tópicos que vem mostrando resultados positivos atualmente é a mistura eutética de lidocaína e prilocaína, ambos a 2,5% (EMLA), indicada principalmente, para procedimentos em pele. O estudo propôs o uso de lipossomas, camadas polares ligadas a camadas apolares, formando bicamadas semelhantes às membranas celulares, muitas vezes utilizados como transportadores de drogas, pois possibilitam uma liberação regrada do anestésico, prologando a duração do efeito anestésico. Foram produzidas formulações lidocaína/prilocaína a 2,5% e géis lipossomal de lidocaína/prilocaína também a 2,5%, e observaram que ambas as formulações são eficazes, mas viu-se que a lipossomal obteve 100% de sucesso anestésico. Concluíram, portanto, que o ensaio clínico foi de grande valia, pois, pela primeira vez, uma formulação de anestésico tópico permitiu a extração de molares sem a necessidade do uso de injeção.

Catchlove, R (1972) estudou sobre a influência do CO₂ e pH na ação do anestésico local através de testes aplicados em nervos da rã sem bainha e com bainha. Uma das observações feitas por ele foi que o dióxido de carbono e o anestésico local,

quando aplicados juntos, levaram a um bloqueio muito maior do que se aplicados de forma isolada. Além de que, o efeito máximo foi atingido quando o pH era relativamente alto (7,3), ou seja, mais alcalino. Portanto, com o estudo o autor chegou a conclusão de que o CO_2 potencializa e favorece a ação das drogas anestésicas locais em alguns casos: efeito depressor do dióxido de carbono diretamente no axônio; anestésico local concentrado dentro do tronco nervoso; e quando anestésico local era convertido em cátion ativo (forma ativa) através do efeito no pH no local de ação dentro do nervo.

Li H et al. (2016) analisaram o efeito do tamponamento do gel de lidocaína com bicarbonato de sódio (NaHCO_3) como anestésico tópico no procedimento de Citoscopia em homens, um procedimento considerado doloroso. Normalmente utiliza-se a lidocaína gel como anestésico tópico, porém há relatos de pacientes que ainda sentem dor durante o parto uretral. Foram divididos dois grupos, onde o grupo 1 recebeu um gel de 10mL de lidocaína com carbocaina a 2% tamponada com 1mL de solução salina a 0,9% e o grupo 2 1mL de solução de bicarbonato de sódio a 5%. Observou-se que a adição do bicarbonato aumentou significativamente o pH (7,2), enquanto a adição da solução salina não mostrou efeito. Relatou-se também que os pacientes do grupo 2 sentiram somente um leve desconforto durante o procedimento, enquanto os pacientes do grupo 1 uma dor moderada a grave. Concluíram, então, que o aumento do pH facilita a difusão da lidocaína, elevando a concentração da forma ativa da droga anestésica nos tecidos, aumentando seu efeito e sua duração. Além disso, também foi concluído que a alcalinização do gel com NaHCO_3 levou a um início mais rápido da analgesia.

S. Malamend (2011) realizou um estudo relatando a importância da anestesia local na odontologia para controle da dor. Porém, o autor também relata algumas desvantagens dessas drogas, como a dor causada no momento da sua injeção e o início do seu efeito ser de forma não tão rápida. Por isso, o estudo compreendeu que o tamponamento anestésico pode melhorar essas desvantagens, pois um pH muito baixo pode produzir uma lesão em tecido mole com a injeção, aumentando a dor pós-injeção e demorar um tempo para que comece a fazer efeito. O anestésico local possui duas formas iônicas em equilíbrio: a forma não ionizada, ou seja, é a parte ativa da droga (lipossolúvel) e a forma ionizada, que não é solúvel em lipídeos, no qual somente a forma não ionizada atravessa a membrana nervosa. O autor conclui que o tamponamento da droga anestésica, leva ao aumento do seu pH, e conseqüentemente aumenta a quantidade da forma ativa da droga, o que traz muitas vantagens clínicas, como uma diminuição da dor no momento da injeção e o início do efeito da anestesia se torna mais rápido.

Weilbach et al. (2017) analisaram a eficácia de das formulações anestésicas e alguns aditivos para a anestesia tópica. Um deles é o EMLA, porém, a prilocaína presente nessa droga é um agente indutor de metemoglobina, portanto há limitações quanto ao seu uso, principalmente em bebês. Os autores dissertam que a lidocaína e prilocaína apresentam características físico-químicas similares (baixos valores de pKa, por exemplo), e ambas possuem um início rápido de ação. Quando as formulações anestésicas são aplicadas transdêrmicamente, a condição da pele, que apresenta barreiras de penetração, além do pH, influenciam no início do seu efeito e duração. Isso acontece, pois os anestésicos locais possuem propriedades lipofílicas que agilizam a passagem pelo estrato córneo, enquanto que as propriedades hidrofílicas possibilitam e facilitam a passagem pelas camadas da derme. O estudo realizou um teste nos antebraços com uso de agulhas, no qual foram aplicados o creme EMLA e outro anestésico contendo lidocaína (5%, 10%, 20%) com aditivos por 20, 40 e 60 minutos. Os autores concluíram que somente o creme contendo lidocaína 20% pode ser usado como uma alternativa para o EMLA, quando necessário (tiver algum tipo de limitação), pois apresentou um efeito semelhante ao que o creme EMLA possui.

M. Velasco et al. (2004) avaliaram o efeito induzido da alcalinização na atividade anestésica de lidocaína. Em relação às anestésias locais, há um grande interesse nos efeitos do pH na efetividade e na duração do seu efeito, pois, conforme o pH aumenta, mais permeável à membrana celular e à outras barreiras de difusão o anestésico se torna. Os autores realizaram esse teste para observar a atividade anestésica da lidocaína comercial alcalinizada com algumas substâncias, entre elas, o bicarbonato de sódio 5%. Foram realizados testes em animais, no qual uma das injeções foi cloridrato de lidocaína a 2% com bicarbonato de sódio a 5%, em comparação com algumas outras preparações de lidocaína. Por fim, chegaram à conclusão que a alcalinização aumentou a potência e a duração do bloqueio do nervo motor. Além disso, concluíram também que o bicarbonato de sódio aumenta a potência da lidocaína em comparação com a preparação de lidocaína alcalinizada com hidróxido de sódio 10%, e também aumenta a concentração de CO₂, que se difunde no axônio (como um ácido), favorecendo a formação da forma ativa da droga anestésica.

Diante do exposto a alcalinização das formulações anestésicas tópicas pode influenciar o efeito da anestesia com base na maior disponibilidade de moléculas dos agentes anestésicos na sua forma não ionizada imediatamente a aplicação.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da alcalinização da formulação tópica composta de lidocaína 2,5%/prilocaína 2,5% (comercialmente chamada de EMLA) sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea, a qual foi medida por microagulhas (Dermaroller Derma System 540 Agulhas 1,5 mm).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP e, está aprovado sobre o número do protocolo 92256518.9.0000.5418.

4.1 Seleção de voluntários

Foram convidados a participar do estudo alunos dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba que, após serem informados sobre as condições da pesquisa pelos pesquisadores responsáveis, se dispuseram a participar livremente da mesma e preencheram todos os requisitos de saúde geral e bucal necessários. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão

- idade entre 18 e 35 anos, classificados como sadios por meio da anamnese;

Critérios de exclusão

- gestantes;
- fumantes;
- evidência de disfunção orgânica ou desvio clinicamente significativo do normal;
- história de doença psiquiátrica que possa comprometer a capacidade de fornecer consentimento por escrito;
- história de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool;
- história de utilização contínua de analgésicos ou anti-inflamatórios;
- história de utilização de analgésicos ou anti-inflamatórios na última semana previamente ao estudo.

A participação de voluntários que não necessitam de tratamento, ao invés de voluntários sob tratamento odontológico, foi justificada pela necessidade de se fazer um estudo controlado. Durante o decorrer do estudo os voluntários que necessitaram fazer uso de medicação que poderia interferir com os resultados da pesquisa foram excluídos da mesma.

Previamente ao experimento, os voluntários responderam a um questionário sobre suas condições gerais de saúde. Em seguida, foram submetidos a exame bucal, avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca, sendo agendados para as sessões experimentais aqueles que apresentaram valores normais dos parâmetros avaliados, atenderam aos requisitos expostos acima e que tiveram interesse em participar da pesquisa.

Então foram selecionados 40 indivíduos saudáveis (20 homens e 20 mulheres). Durante o decorrer da pesquisa os voluntários não puderam fazer uso de medicamentos, exceto as voluntárias que faziam uso de contraceptivos orais. Os indivíduos receberam toda a informação relativa à pesquisa (objetivos, riscos, contribuição esperada e metodologia empregada) e, se de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução no 466/2012 do CONEP/MS, sabendo que poderiam deixar de participar da pesquisa a qualquer momento. Por fim, foram selecionados 20 mulheres e 20 homens, sendo no total 40 voluntários.

4.2 Desenvolvimento da pesquisa

Avaliação da sensibilidade dolorosa na derme sadia

Este teste foi realizado pela pressão de um conjunto de microagulhas (Dermapen Agulhas 1,5 mm) na derme de voluntários sadios (Figura 1). Visando preservar a integridade das agulhas, um conjunto de agulhas foi utilizado para cada voluntário.



Figura 1 – Aparelho Dermapen com agulhas de 1.5mm.

Então foi delimitada por meio de um gabarito, confeccionado com acetato rígido e transparente, uma área total de 12 cm x 3 cm na pele da face volar de cada antebraço, distante 5 cm do punho (Figura 2).



Figura 2 – Gabarito confeccionado com acetato rígido e transparente, com uma área total de 12x3cm, distante 5cm do punho.

Essa área total foi dividida em 6 áreas de 2 x 3 cm (Figura 2), nas quais as microagulhas foram pressionadas firmemente contra a pele em cada segmento de 2 cm após a aplicação dos tratamentos. O 6º segmento foi utilizado como controle, não recebendo nenhuma formulação anestésica tópico.

4.3 Confeção dos géis

Foi feito o gel com o ativo em concentrações habituais para uso direto sem bicarbonato de sódio, um gel com o ativo em concentração dobrada e um gel somente com bicarbonato de sódio 17%, sem droga anestésica para posterior mistura, desta forma utilizando-se proporções iguais de ambos os géis, as concentrações finais da droga anestésica e do bicarbonato de sódio atingiram a concentração inicialmente proposta neste projeto.

O gel de Aristoflex® AVC à base de lidocaína e prilocaína foi preparado de acordo com sugestão do fabricante PharmaSpecial. A Tabela 1 mostra os componentes que foram utilizados para confecção do gel de Aristoflex® AVC contendo 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína, sem bicarbonato de sódio. O preparo do gel consistiu na mistura dos ingredientes da fase 1 (Figura 3), seguida da pulverização da fase 2 sob agitação moderada (Figura 4) até obtenção de um gel cristalino (Figura 5).

Tabela 1. Componentes utilizados no preparo dos géis de Aristoflex® AVC (continua).

Componente	Quantidade	Função
FASE 1		
Metilparabeno	0,2%	Conservante
Propilenoglicol	5%	Solvente e umectante
Glicerina	3%	Agente umectante e emoliente
Prilocaína	2,5%	Anestésico local
Lidocaína	2,5%	Anestésico local
Água deionizada	Q.s.p. 100%	Solvente
FASE 2		
Aristoflex® AVC	2,5%	Gelificante



Figura 3 – mistura dos ingredientes na fase 1.



Figura 4 – pulverização da fase 2 sob agitação moderada.



Figura 5 – consistência final do gel e colocação no recipiente escolhido.

Para a confecção do gel de EMLA com bicarbonato a 8,5% (Malamed, 2011), uma 3ª fase foi utilizada, como mostra a Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Componentes a serem utilizados no preparo dos géis com bicarbonato.

Componente	Quantidade	Função
FASE 1		
Metilparabeno	0,2%	Conservante
Propilenoglicol	5%	Solvente e umectante
Glicerina	3%	Agente umectante e emoliente
Prilocaína	2,5%	Anestésico local
Lidocaína	2,5%	Anestésico local
Água deionizada	Q.s.p. 100%	Solvente
FASE 2		
Aristoflex® AVC	2,5%	Gelificante
FASE 3		
Bicarbonato de sódio	8,5%	Agente alcalinizador

Também foram confeccionados os géis com o ativo em concentrações dobradas, como mostrado na Tabela 3 abaixo.

Tabelas 3. Componentes a serem utilizados no preparo dos géis com concentração dos ativos dobrada.

Componente	Quantidade	Função
FASE 1		
Metilparabeno	0,2%	Conservante
Propilenoglicol	5%	Solvente e umectante
Glicerina	3%	Agente umectante e emoliente
Prilocaina	5%	Anestésico local
Lidocaína	5%	Anestésico local
Água deionizada	Q.s.p. 100%	Solvente
FASE 2		
Aristoflex® AVC	2,5%	Gelificante

O gel somente com bicarbonato de sódio 17% foi confeccionado com os componentes da Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Componentes utilizados no preparo dos géis somente com bicarbonato de sódio 17%.

Componente	Quantidade	Função
FASE 1		
Metilparabeno	0,2%	Conservante
Propilenoglicol	5%	Solvente e umectante
Glicerina	3%	Agente umectante e emoliente
Água deionizada	72,3%	Solvente
Bicarbonato de sódio	17%	Agente alcalinizador
FASE 2		
Aristoflex® AVC	2,5%	Gelificante

Após a confecção de todos os géis, eles foram armazenados em bisnagas e identificados com adesivos (Figura 6).



Figura 6 – local escolhido para o armazenamento dos géis.

4.4 Aplicação

Um grama de cada formulação (Figura 7) foi aplicado nos antebraços direito e esquerdo (definido por sorteio prévio) em 5 das 6 áreas previamente demarcadas, sendo a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal (Figura 8).



Figura 7 – um grama de gel para a aplicação em um dos segmentos.



Figura 8 – Aplicação do gel em 5 segmentos.

Uma vez aplicadas, as formulações foram ocluídas por meio de filme de PVC (Figura 9). Após o período de 20 minutos, as microagulhas foram pressionadas firmemente contra a pele no primeiro segmento de 2 cm.



Figura 9 – oclusão das formulações por meio de filme PVC.

As microagulhas foram aplicadas novamente a cada 10 minutos em um novo segmento de 2 cm. Em cada utilização das microagulhas, os voluntários classificavam a dor por meio de uma Escala Analógica Visual (EAV), como mostrado na Figura 10.

A EAV consiste de uma linha de 10 cm, sem demarcações, contendo os números 0 (zero) e 10 (dez), respectivamente nas extremidades esquerda e direita. Os voluntários foram instruídos a marcar com um traço vertical, sua sensibilidade dolorosa, sabendo que 0 significa nenhuma dor e 10 a pior dor possível. A distância medida entre o

ponto 0 e a demarcação feita pelo voluntário é a intensidade da dor expressa em valor numérico.

A escala analógica visual pode ser considerada como método fidedigno e sensível na avaliação de dor crônica (Joyce et al., 1975; Jensen et al., 1986) e na medida da dor em experimentos com anestésicos locais (Malamed et al., 2000). Segundo Kremer et al. (1981) as limitações desta escala referem-se a pacientes com incoordenação motora e àqueles com problemas psicológicos, que apresentam dificuldade de entendimento. Esta dificuldade de compreensão da escala analógica visual também foi relatada por Jensen et al. (1986) à medida que aumentava a idade dos pacientes. Entretanto, por não ser limitada, a escala analógica visual oferece maior sensibilidade nos resultados.

A escolha da Escala Analógica Visual para este trabalho baseou-se no fato de que todos os voluntários apresentaram nível de instrução semelhante e compatível com o entendimento dela, além de não apresentarem limitações físicas ou psicológicas.

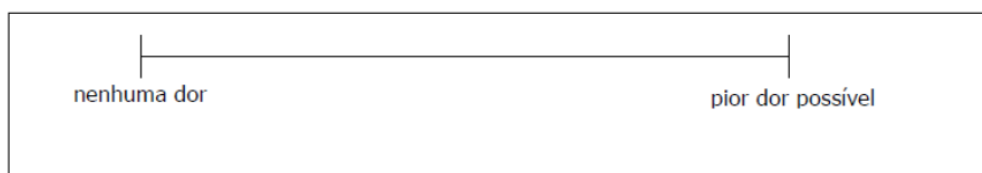


Figura 10 – Escala Analógica Visual (EAV).

Por fim, ao concluir a participação no estudo, os voluntários foram questionados quanto a preferência por uma das formulações aplicadas.

4.5 Análise de dados

O sucesso da anestesia de cada formulação foi comparado por meio do teste log-rank. Os resultados das EAVs foram submetidos ao teste two-way ANOVA (Tukey) ou Friedman.

O nível de significância para todos os testes foi de 5% e o software utilizado foi o GraphPad Prism 7.0.

5 RESULTADOS

Foram observados 40 voluntários, sendo 20 do sexo feminino e 20 do sexo masculino. Não houve diferenças estatisticamente significantes para os valores basais de EAV entre os sexos (Kruskal-Wallis, $p=0,2710$) e, assim, os dados de EAV foram computados de forma indistinta quanto ao sexo.

O Gráfico 1 mostra o efeito dos dois tratamentos na percepção de dor, medida pela EAV, ao longo do tempo.

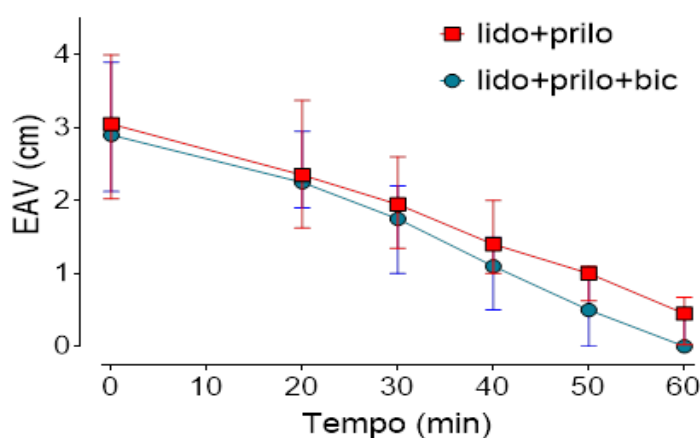


Gráfico 1 – Mediana (desvio interquartilico) das medidas de EAV tomadas ao longo do tempo, em função dos dois grupos estudados. Lido+prilo = lidocaína a 2,5% + prilocaína a 2,5%; lido+prilo+bic = lidocaína a 2,5% + prilocaína a 2,5% + bicarbonato a 17%.

A regressão linear mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as das curvas ($p=0.0079$), sendo que a formulação com bicarbonato mostrou maior redução da EAV ao longo do tempo. De fato, a Tabela 5 abaixo mostra as diferenças, embora pequenas, ocorreram a partir dos 30 minutos e se mantiveram até os 60 minutos, sendo que a adição do bicarbonato melhorou o efeito da mistura dos anestésicos locais.

Tabela 5. Medidas de EAV em função dos tempos e grupos observados.

	EAV mediana (1º - 3º quartis)		p (Wilcoxon)
	Lido+prilo	Lido+prilo+bic	
Basal	3.1 (2-4)	2.9 (2.1-3.9)	0.2195
20 min	2.5 (1.8-3.7)	2.3 (1.9-3)	0.1508
30 min	2 (1.4-2.6)	1.8 (1-2.2)	0.0468
40 min	1.4 (1-2)	1.1 (0.5-1.5)	0.0015
50 min	1 (0.6-1.1)	0.5 (0-1)	0.0003
60 min	0.5 (0-0.7)	0 (0-0.4)	0.0003

A Tabela 6 abaixo mostra a latência do efeito considerando 50%, 75% ou 90% da diferença entre os valores de EAV basais com aqueles obtidos cada tempo.

Tabela 6 – Número absoluto de indivíduos em função do tempo latência observado, para as diferenças entre os valores de EAV basais com aqueles obtidos cada tempo (50%, 75% ou 90%).

Diferença entre os valores de EAV basal e obtido						
Latência (min)	50%		75%		90%	
	lido+prilo	lido+prilo+bic	lido+prilo	lido+prilo+bic	lido+prilo	lido+prilo+bic
10	4	4	0	1	0	1
20	4	11	2	2	1	0
30	20	16	5	8	0	3
40	10	9	6	18	5	10
50	2	0	21	10	11	18
Não anestesiado	0	0	6	1	23	8

A Tabela 6 acima revela que para uma diminuição da ordem de 50% dos valores basais, ambos os anestésicos apresentaram tempo de latência similares. Entretanto, houve maior tendência de falha do efeito para a formulação sem bicarbonato, quando a diferença para o tempo basal era maior (75% e 90%). Assim, houve tendência de diminuição do tempo de latência quando o bicarbonato era adicionado.

De fato, a Tabela 7 revela que houve diferenças estatisticamente significantes (teste dos sinais) entre os grupos considerando a duração do efeito para a diferença de EAV de 75% ($p < 0,0001$) e 90% ($p = 0,0041$), mas não para 50% ($p = 0,0758$).

Tabela 7 – Número absoluto de indivíduos em função do tempo de duração do efeito anestésico observado, para as diferenças entre os valores de EAV basais com aqueles obtidos cada tempo (50%, 75% ou 90%).

Diferença entre os valores de EAV basal e obtido						
Duração (min)	50%		75%		90%	
	lido+prilo	lido+prilo+bic	lido+prilo	lido+prilo+bic	lido+prilo	lido+prilo+bic
Não anestesiado	0	0	6	1	23	8
10	2	0	21	10	11	18
20	11	9	6	18	5	10
30	20	16	5	8	0	3
40	3	11	2	2	1	0
50	4	4	0	1	0	1

6 DISCUSSÃO

Atualmente existem diversos métodos para que a dor do paciente seja amenizada no momento do procedimento, que pode levar ao aumento do medo e consequentemente da ansiedade. O mais conhecido e utilizado é a anestesia local, porém ela é realizada através de uma injeção, o que para muitos indivíduos já gera uma demasiada ansiedade por apresentarem medo de agulhas. Essa injeção de anestésicos locais pode ser extremamente dolorosa, podendo piorar a ansiedade do paciente e ainda promover edema da região, distorcendo a visão do cirurgião (Kaweski e Committee, 2008). Portanto, para amenizar a dor inserção da agulha e da injeção de anestésicos locais existem os anestésicos tópicos. Nesse sentido, os anestésicos locais de uso tópico atuam como preparação da mucosa para aliviar o efeito introdutor da agulha em infiltrações anestésicas (Silva et al., 2019).

Os principais anestésicos tópicos são: a benzocaína, a lidocaína e, mais recentemente, o EMLA. Entre os anestésicos tópicos, o creme anestésico EMLA® (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) é dos mais estudados e utilizados na prática clínica (de Santé, 2005; Batalha, 2010). O EMLA é uma mistura eutética entre AL lidocaína e prilocaína, ambos com uma concentração de 2,5%, e é uma das anestésias tópicas mais utilizadas na área dermatológica. Já foi usado de maneira eficaz intraoralmente. Entretanto, não foi concebido para administração intraoral, de modo que não contém substâncias flavorizantes e tem sabor amargo (Malamed, 2013).

A benzocaína é um anestésico do tipo éster e, conforme Malamed (2013), possui uma maior probabilidade de reação alérgica, embora que pequenas, do que os anestésicos do tipo amida (lidocaína).

Cada vez mais vemos o aumento nos procedimentos realizados em peles, sejam eles, laser para depilação, tatuagem ou remoção da mesma, curetagem, preenchimentos injetáveis, entre outros procedimentos realizados por agulhas que muitas vezes requerem o uso de anestésicos para dar um maior conforto ao paciente. A epiderme exerce importante função de barreira à penetração de medicamentos tópicos, incluindo os anestésicos. Ela é formada basicamente por lipídeos e água, que são componentes que dificultam a difusão dos anestésicos em direção à derme. Quanto mais próximo o pKa do agente do pH da pele, maior a quantidade de base formada e, portanto, melhor a penetração (Froes et al., 2010). Para que o agente anestésico penetre de uma forma mais eficaz e tenha um efeito mais rápido pode realizar uma alcalinização dos anestésicos locais. Conforme Malamed (2013), a elevação do pH (alcalinização) de uma solução anestésica

local acelera o início de sua ação, aumenta sua eficácia clínica e torna sua infiltração mais confortável.

Como a sensação de dor é muito subjetiva e individual, é difícil de ser medida. Utilizamos o método da escala analógica visual (EAV) que é o método mais usado e aceito em estudos de dor em seres humanos, pois oferece uma série de vantagens. Existem variações individuais consideráveis na dor avaliada que resultam em uma avaliação quantitativa difícil (Lee et al., 2018). Então, Pereira e Sousa (1988) relatam que, diante da subjetividade, complexidade e multidimensionalidade da experiência dolorosa, o primeiro desafio no combate à dor inicia-se na sua mensuração. A EAV consiste em uma linha horizontal com 10 centímetros de comprimento, assinalada em uma de suas extremidades a classificação “SEM DOR” e, na outra, a classificação “DOR MÁXIMA” (Ciena et al., 2008). Assim, o paciente faz um traço no local onde representa a intensidade da dor que ele sentiu, de acordo com essa classificação, no qual, um traço mais próximo do zero deveria representar menor dor do que os traços próximos da outra extremidade. Com isso, é possível deduzir que a dor provocada pelas microagulhas de 1,5 mm e relatada por meio da EAV foi de baixa intensidade, na maioria absoluta dos voluntários. A escolha dessas agulhas foi baseada no ponto de vista ético, pois, caso fossem maiores, poderiam causar uma injúria na pele dos pacientes. Já se mostrou que agulhas maiores que 1,5 mm produzem injúria profunda na pele (Lima et al., 2013).

Portanto, dependendo do procedimento clínico a ser realizado, se ele for de menor invasividade e que necessitam de um início de efeito mais rápido, para amenizar a dor através de uma analgesia simples, poderia ser aceitável. Nesse contexto, as formulações propostas poderiam ser utilizadas clinicamente. O EMLA e outros agentes devem ser aplicados na forma de curativo oclusivo durante no mínimo 1 hora para apresentarem eficácia anestésica (Tadicherla e Berman, 2006), pois a oclusão é um fator que aumenta a permeabilidade à penetração do anestésico por aumentar a temperatura e a hidratação do extrato córneo (Koay e Orengo, 2002).

Embora a lidocaína tenha longo histórico de utilização como agente para a anestesia tópica, foram observados apenas dois estudos mostrando o efeito do bicarbonato na atividade anestésica tópica da lidocaína. Li et al. (2016) mostraram que homens submetidos à cistoscopia mostraram menor dor com o gel de lidocaína a 2% adicionado de bicarbonato a 5% do que a mesma formulação não alcalinizada. Nakayama et al. (2001) mostraram que alcalinização da lidocaína (8,4% de bicarbonato de sódio e lidocaína a 1% - proporção de 1:10) também foi efetiva na atenuação da dor à infiltração cutânea e na inserção da agulha peridural. No presente estudo, a adição do bicarbonato mostrou que

houve redução da EAV ao longo do tempo, melhorando o efeito da mistura dos anestésicos locais. Além disso, foi observado que houve uma maior tendência de falha do efeito para formulação sem o bicarbonato, quando a diferença para o tempo basal era maior (75% e 90%), ou seja, houve tendência de diminuição do tempo de latência quando o bicarbonato era adicionado. Foi observada uma diminuição de 90% dos valores basais da EAV com adição de bicarbonato em 50% dos voluntários com 40 minutos e em 90% dos voluntários com 50 minutos. Desta forma a partir de 40 ou 50 minutos, a formulação com bicarbonato poderia ser utilizada com eficácia em procedimento com agulhas em derme sadia.

O Emla® tem segurança e eficácia comprovadas (Froes et al., 2010) e esse anestésico local é uma alternativa efetiva à infiltração anestésica convencional para procedimentos cirúrgicos superficiais na pele íntegra, sendo especialmente útil em crianças para remoção de molusco contagioso (Maia e Marcus, 1992). Outros estudos demonstraram que é seguro o uso dos anestésicos tópicos comercialmente disponíveis, desde que sejam respeitadas as doses recomendadas (Froes et al., 2010). O EMLA penetra na pele intacta, sendo utilizado com sucesso como anestésico tópico em procedimentos superficiais na pele (Sunderraj et al., 1991), punções lombares (Kapelushnik et al., 1990), acesso arterial (Smith et al., 1990) e punção venosa em adultos e crianças (Hallén et al., 1985). Infelizmente, essa formulação saiu do comércio no Brasil, sem que haja previsão de volta. Assim, a busca por novos agentes que sejam eficazes para promover tanto a anestesia local quanto a analgesia na pele íntegra deve ser estimulada. Nesse sentido, novos estudos deverão ser realizados com base nos dados apresentados aqui.

3 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que ambas as formulações apresentaram efeito analgésico, o qual aumentou ao longo do tempo. O estímulo doloroso produzido pelas agulhas de 1,5 mm foi de baixa intensidade, o que pode ter prejudicado a mensuração do efeito analgésico. No entanto, a alcalinização melhorou a resposta analgésica da formulação composta pela mistura de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5% e apresentou uma diminuição no tempo de latência e na tendência de falha anestésica da formulação tamponada.

REFERÊNCIAS *

AstraZeneca. [acesso 2018 Abril 20]. Disponível em:

https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Emla_Paciente.pdf.

Barbosa RM, Silva CMG da, Bella TS, Araújo DR de, Marcato PD, Durán N, Paula E de. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers containing the local anesthetic dibucaine designed for topical application [Internet]. Journal of Physics: conference series. 2013 ; 429(1): 012035-1 - 012035-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/429/1/012035>.

Carter EL, Coppola CA, Barsanti FA. A randomized, double-blind comparison of two topical anesthetic formulations prior to electrodesiccation of dermatosis papulosa nigra. *Dermatol Surg*. 2006 Jan;32(1):1-6. doi: 10.1111/1524-4725.2006.32000

Castillo, J. Topical anesthetic formulation. United States patent US EP1073401A1. 1999.

Ciena AP, Gatto R, Pacini VC, Picanço VV, Magno IM, Loth EA. Influence of pain intensity on the unidimensional scales responses of pain measurement in an elderly and young adults population. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 29, n. 2, p. 201-212, jul./dez. 2008.

Fetzer SJ. Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic: a meta-analysis. *Nurs Res*. 2002 Mar-Apr;51(2):119-24. doi: 10.1097/00006199-200203000-00008.

Froes GC, Ottoni FA, Gontijo G. Anestésicos tópicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(2):111-16.

Gupta AK, Sibbald RG. Eutectic lidocaine/prilocaine 5% cream and patch may provide satisfactory analgesia for excisional biopsy or curettage with electrosurgery of cutaneous lesions. A randomized, controlled, parallel group study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Sep;35(3 Pt 1):419-23. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90608-8.

Gursoy A, Ertugrul DT, Sahin M, Tutuncu NB, Demirer AN, Demirag NG. The analgesic efficacy of lidocaine/prilocaine (EMLA) cream during fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):691-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02802.

Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986 Oct;27(1):117-26. doi: 10.1016/0304-3959(86)90228-9.

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975 Aug 14;8(6):415-20. doi: 10.1007/BF00562315.

Kaweski S; Plastic Surgery Educational Foundation Technology Assessment Committee. Topical anesthetic creams. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Jun;121(6):2161-5. doi: 10.1097/PRS.0b013e318170a7a4.

Koay J, Orenge I. Application of local anesthetics in dermatologic surgery. *Dermatol Surg*. 2002 Feb;28(2):143-8. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01126.

Koscielniak-Nielsen Z, Hesselbjerg L, Brushøj J, Jensen MB, Pedersen HS. EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia*. 1998 Dec;53(12):1218-22. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00608.

Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*. 1981 Apr;10(2):241-8. doi: 10.1016/0304-3959(81)90199-8.

Lähteenmäki T, Lillieborg S, Ohlsén L, Olenius M, Strömbeck JO. Topical analgesia for the cutting of split-skin grafts: a multicenter comparison of two doses of a lidocaine/prilocaine cream. *Plast Reconstr Surg*. 1988 Sep;82(3):458-62. doi: 10.1097/00006534-198809000-00015.

Li H, Cheng Y, Li J, Chen Y, Yuan J, Yang S, Shi H et al. NaHCO₃-Buffered Lidocaine Gel for Outpatient Rigid Cystoscopy in Men. *J Perianesth Nurs*. 2016 Apr;31(2):154-7. doi: 10.1016/j.jopan.2014.05.014.

Lu T, Wei H, Yang X, Li J, Wang X, Zhang T. Microemulsion-controlled synthesis of one-dimensional Ir nanowires and their catalytic activity in selective hydrogenation of o-chloronitrobenzene. *Langmuir*. 2015 Jan 13;31(1):90-5. doi: 10.1021/la5040307.

Maia MA. Skin topical anesthesia with an euthetic mixture of local anesthetics: study in superficial surgical procedures. *Rev. bras. Anesthesiol*. 1992 Abril; 42(2):161-4. tab, graf.

Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc*. 2000 May;131(5):635-42. doi: 10.14219/jada.archive.2000.0237

Malamed SF. Buffering Local Anesthetics in Dentistry. *The Pulse*, v. 44, n. 1, p. 7–9, 2011.

Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 6.ed. Saint Louis: Elsevier; 2013.

Monteiro E.O. Anestésicos tópicos. *Rev. Brasileira Med*. 2008 Ago; 65(n. esp.):12-8.

Nnamani PO, Kenechukwu FC, Dibua EU, Ogbonna CC, Monemeh UL, Attama AA. Transdermal microgels of gentamicin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013 Jun;84(2):345-54. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.11.015.

Pereira LV, Sousa FA. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão [Measurement and assessment of postoperative pain: a short review]. *Rev Lat Am Enfermagem.* 1998 Jul;6(3):77-84. Portuguese. doi: 10.1590/s0104-11691998000300010.

Piccinni C, Gissi DB, Gabusi A, Montebugnoli L, Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul;117(1):52-6. doi: 10.1111/bcpt.12357.

Ren Q, Deng C, Meng L, Chen Y, Chen L, Sha X, et al. In vitro, ex vivo, and in vivo evaluation of the effect of saturated fat acid chain length on the transdermal behavior of ibuprofen-loaded microemulsions. *J Pharm Sci.* 2014 Jun;103(6):1680-91. doi: 10.1002/jps.23958.

Sawyer J, Febbraro S, Masud S, Ashburn MA, Campbell JC. Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth.* 2009 Feb;102(2):210-5. doi: 10.1093/bja/aen364.

Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE, Lowe K. EMLA cream effectively reduces the pain of spinal needle insertion. *Reg Anesth.* 1996 Nov-Dec;21(6):561-4.

Silva F, Tuorto F, Vasconcellos I, Silva O, Resende R. Effectiveness of anesthetic topical in dentistry: literature review. *Odonto* 2019; 27 (54): 1-10.

Tadicherla S, Berman B. Percutaneous dermal drug delivery for local pain control. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar;2(1):99-113.

Vázquez-González ML, Bernad R, Calpena AC, Domènech O, Montero MT, Hernández-Borrell J. Improving ex vivo skin permeation of non-steroidal anti-inflammatory drugs: enhancing extemporaneous transformation of liposomes into planar lipid bilayers. *Int J Pharm.* 2014 Jan 30;461(1-2):427-36. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.12.009.

Wang X, Black L. Ex vivo percutaneous absorption of ketamine, bupivacaine, diclofenac, gabapentin, orphenadrine, and pentoxifylline: comparison of versatile cream vs. reference cream. *Int J Pharm Compd.* 2013 Nov-Dec;17(6):520-5.

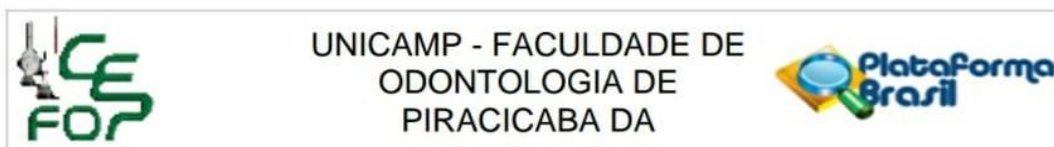
Warren VT, Fisher AG, Rivera EM, Saha PT, Turner B, Reside G, et al. Buffered 1% Lidocaine With Epinephrine Is as Effective as Non-Buffered 2% Lidocaine With Epinephrine for Mandibular Nerve Block. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jul;75(7):1363-1366. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.045.

ANEXOS

Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio

ORIGINALITY REPORT			
18%	17%	4%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	repositorio.unicamp.br Internet Source	6%	
2	www.institutoippo.com.br Internet Source	4%	
3	docslide.us Internet Source	1%	
4	www.surgicalcosmetic.org.br Internet Source	1%	
5	Fernanda Britto de Melo Silva, Fernanda Ramalho Tuorto, Isabelly Pereira Vasconcellos, Olívio Cesar de Melo Silva et al. "Eficácia do anestésico tópico em odontologia: Revisão de literatura", Odonto, 2020 Publication	1%	
6	www.uel.br Internet Source	1%	
7	pesquisa.bvsalud.org Internet Source	1%	
Cristina Saragiotto Caldas, Cristiane de Cássia			
8	Bergamaschi, Guilherme de Menezes Succi, Rogério Heládio Lopes Motta et al. "Clinical evaluation of different epinephrine concentrations for local dental anesthesia", Revista Dor, 2015 Publication	<1%	
9	www.scielo.mec.pt Internet Source	<1%	
10	docplayer.com.br Internet Source	<1%	
11	doczz.net Internet Source	<1%	
12	worldwidescience.org Internet Source	<1%	
13	repositorio.unesp.br Internet Source	<1%	
14	ubithesis.ubi.pt Internet Source	<1%	
15	Poonam Negi, Bhupinder Singh, Gajanand Sharma, Sarwar Beg, Kaisar Raza, Om Prakash Katara. "Phospholipid microemulsion-based hydrogel for enhanced topical delivery of lidocaine and prilocaine: QbD-based development and evaluation", Drug Delivery, 2014 Publication	<1%	
16	teses.usp.br Internet Source	<1%	
17	www.redalyc.org Internet Source	<1%	
18	Juliana de Oliveira Marcatto, Eduardo Carlos Tavares, Yerkes Pereira e Silva. "Anestesia tópica em recém nascidos prematuros: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica", Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2010 Publication	<1%	
19	issuu.com	<1%	o.c.

Anexo 2 – Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da alcalinização de géis de lidocaína a 4%/articaína a 4% e EMLA sobre a sensibilidade à dor na pele

Pesquisador: Francisco Carlos Groppo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92256518.9.0000.5418

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.831.164

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil

METODOLOGIA:

Delineamento da pesquisa: Trata-se de Ensaio clínico triplo cego, cruzado, randomizado, transversal, que envolverá 40 participantes, alunos do curso de Graduação e Pós – Graduação da FOP-UNICAMP, com idade entre 18 e 35 anos, classificados como sadios por meio da anamnese, que passarão por duas sessões de avaliação da sensibilidade dolorosa por aplicação de quatro tipos de anestésicos tópicos. Este teste será realizado pela pressão de um conjunto de microagulhas (Dermaroller Derma System 540 Agulhas 1,5 mm) na derme. Serão estabelecidos 4 grupos de avaliação com 10 participantes para cada grupo/teste (Lidoarti, Lidoarti emla, Lidoarti alcalinizado, Emla alcalinizado). O estudo será desenvolvido (coleta de dados) no consultório da área da Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Departamento de Ciências Fisiológicas da FOP-UNICAMP.

Critério de Inclusão: idade entre 18 e 35 anos, classificados como sadios por meio da anamnese.

Critério de Exclusão: gestantes;- fumantes;- evidência de disfunção orgânica ou desvio clinicamente significativo do normal;- história de doença psiquiátrica que comprometa a capacidade de fornecer consentimento por escrito;- história de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool;- história de utilização contínua de analgésicos ou anti-inflamatórios;

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA



Continuação do Parecer: 2.831.164

EMLA aumentam seu efeito anestésico?

OBJETIVO PRIMÁRIO: estudar o efeito da alcalinização de formulações tópicas compostas por lidocaína 4%/articaína 4% ou EMLA sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea, a qual será medida por microagulhas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que "O presente estudo apresenta como desconforto associado a aplicação de micro agulhas (Dermaroller Derma System 540 Agulhas 1,5 mm) a possibilidade de leve eritema e prurido momentâneos inerentes ao uso do sistema Dermaroller já disponível no mercado comercial. Esses sintomas apresentam resolução espontânea e não necessitam de intervenção por parte dos pesquisadores. Quanto aos agentes anestésicos, o estudo não apresenta maiores riscos que as formulações disponíveis comercialmente no Brasil. O agente utilizado neste estudo que apresenta a menor dosagem máxima é a lidocaína, no entanto as concentrações utilizadas neste estudo estão aquém de outras disponíveis em formulações tópicas no mercado, como por exemplo a lidocaína 10%(Malamed, 2013)".

Pendência 2 (atendida em 16/08/18)- Quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que "Além de não oferecer risco grave aos voluntários, este estudo tem como benefício a possibilidade de apresentar um anestésico tópico eficaz para uso em derme sadia". Em adição à informação anterior, os pesquisadores informaram que a pesquisa "não oferece benefício direto ao voluntário, por se tratar de pessoas saudáveis sem necessidade de tratamento".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Quanto ao modo de abordagem dos participantes da pesquisa para a obtenção do TCLE os pesquisadores informaram que "Os possíveis participantes serão convidados a participar do estudo por meio de convites realizados pelas alunas Juliana Battaglia Guarda e Godoi de Barros".

Quanto à justificativa para participação de grupos vulneráveis os pesquisadores informaram que "A participação de alunos de graduação e pós-graduação da FOP justifica-se pelo fato da maioria deles já ter sido submetida à aplicação de anestesia local, com utilização de anestésico tópico e local, em várias ocasiões, tendo portanto, conhecimento sobre possíveis efeitos adversos decorrentes desses fármacos, como a hipersensibilidade. Além disso, os mesmos apresentam condições de saúde geral homogênea, com nível de instrução semelhante e capazes de entender os procedimentos do estudo. Entretanto, a fim de evitar indisponibilidade do voluntário, só serão aceitos no estudo alunos estejam com horários disponíveis para a realização da pesquisa".

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

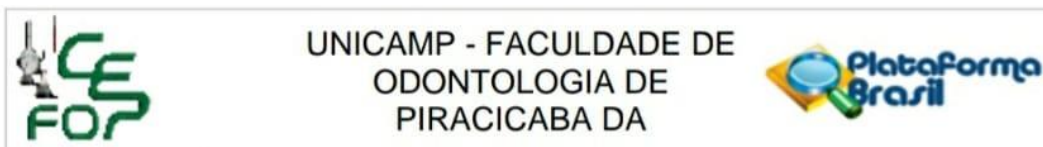
UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.831.164

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4TCLE.pdf	04/08/2018 15:45:07	Klinger de Souza Amorim	Aceito
Folha de Rosto	1Folhaderosto.pdf	26/06/2018 11:01:51	Klinger de Souza Amorim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PIRACICABA, 20 de Agosto de 2018

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador)

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

Anexo 3 – Iniciação Científica



Universidade Estadual de Campinas
Pró-Reitoria de Pesquisa
Programas de Iniciação Científica e Tecnológica
www.prp.unicamp.br | Tel. 55 19 3521-4891

PARECER SOBRE RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES

Bolsista: IRIS GODOI DE BARROS – RA 175006

Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) FRANCISCO CARLOS GROPPPO

Projeto: "Efeito da alcalinização da EMLA sobre a sensibilidade à dor na pele"

Bolsa: PIBIC/CNPq

Processo: 119644/2019-3

Vigência: 01/08/2019 a 31/08/2020

PARECER

Este projeto faz parte de um projeto maior que visa o desenvolvimento de formulações anestésicas tópicas a serem utilizadas na derme saudável. O objetivo do presente projeto foi estudar o efeito da alcalinização de uma formulação tópica composta de lidocaína 2,5%/prilocaína 2,5% (EMLA) sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea avaliada por método por microagulhas. Em que pese não haver menção sobre o cálculo do tamanho da amostra, o estudo foi desenvolvido com 40 voluntários com idade entre 18 e 35 anos, cujos dados foram coletados, avaliados por métodos estatísticos adequados e os resultados apresentados na forma de textos e tabelas bem elaboradas. A discussão aborda objetivamente a variável estudada, e os autores puderam concluir que a alcalinização melhorou pouco a resposta analgésica da formulação composta pela mistura de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%. Considero que a pesquisa foi conduzida a bom termo e o relatório cuidadosamente apresentado.

Conclusão do Parecer:

● Aprovado

Pró-Reitoria de Pesquisa, 10 de novembro de 2020.


Mirian Cristina Marcançola
PRP / PIBIC - Unicamp
Matr. 299062