



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

JULIANA BATTAGLIA GUARDA

**EFEITO DA ALCALINIZAÇÃO DE UM GEL DE LIDOCAÍNA A 4%  
E ARTICAÍNA A 4% SOBRE A SENSIBILIDADE À DOR NA PELE**

PIRACICABA

2020

**JULIANA BATTAGLIA GUARDA**

**EFEITO DA ALCALINIZAÇÃO DE UM GEL DE LIDOCAÍNA A 4%  
E ARTICAÍNA A 4% 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 PELO(A) ALUNO(A) JULIANA BATTAGLIA GUARDA E ORIENTADO(A) PELO(A) DOUTORANDO KLINGER DE SOUZA AMORIM.

PIRACICABA

2020

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

G931e Guarda, Juliana Battaglia, 1997-  
Efeito da alcalinização de um gel de lidocaína a 4% e articaína a 4% sobre a sensibilidade à dor na pele / Juliana Battaglia Guarda. – 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. Anestésicos locais. 2. Alcalinização. 3. Farmacologia. 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:**

Local anesthetics

Alkalinization

Pharmacology

**Titulação:** Cirurgião-Dentista

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

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Deusdedit e Sandra, ao meu irmão, André, e ao meu namorado, Marcus, por todo apoio, força, carinho e compreensão dados para que eu chegasse até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 165799/2018-8.

Agradeço aos meus pais, Deusdedit e Sandra, ao meu irmão André e ao meu namorado Marcus, que sempre estiveram ao meu lado dando apoio, me ajudando a manter a calma e acreditando em mim, sempre com paciência e muito amor.

À minha amiga e parceira de projeto científico, Iris, que esteve ao meu lado o tempo todo, me ajudou e me incentivou.

Ao meu orientador Klinger de Souza Amorim e professor e co-orientador Dr. Francisco Carlos Groppo, por toda paciência, apoio, dedicação e disposição em colaborar com o meu aprendizado.

Aos meus pacientes da graduação, que permitiram meu aprendizado e foram de fundamental importância para a obtenção de meu título como Cirurgião-dentista pela FOP-Unicamp.

A todos meus amigos da faculdade de odontologia que estiveram ao meu lado durante esses 5 anos, compartilhando resumos, material e principalmente momentos de alegria.

Às minhas amigas de infância, Amanda, Bruna e Vanessa, que sempre estiveram comigo, me dando apoio, amor e incentivo, impedindo que eu desanimasse de conseguir ingressar na faculdade.

## RESUMO

Foi estudado o efeito da alcalinização de uma formulação tópica composta por lidocaína 4% com articaína 4%, sobre o limiar à dor cutânea, medida por microagulhas. Foram testadas duas formulações (F1 e F2). F1 era constituída por um gel à base de Aristoflex®AVC contendo 4% da mistura de lidocaína e articaína e o gel de Aristoflex®AVC adicionada de bicarbonato de sódio a 8.5%. F2 era composta por gel à base de Aristoflex®AVC contendo 4% de lidocaína e articaína. Foi confeccionado um gabarito e foram aplicados 1g em cada antebraço em 5 das 6 áreas demarcadas, sendo a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal. Depois foram ocluídas por meio de filme de PVC. Após 20 minutos, microagulhas (dermapen de 1,5 mm) foram pressionadas firmemente contra a pele em um segmento de 2 cm e a cada 10 minutos em um outro. Em cada utilização das microagulhas, os voluntários classificaram a dor pela Escala Analógica Visual (EAV). Os resultados das EAVs foram submetidos ao teste de Friedman e Wilcoxon. Foi possível observar que ambas as formulações promoveram redução significativa dos valores de EAV a partir de 30 minutos da aplicação, sendo que F1 mostrou maior eficácia ao longo do tempo quando comparada à F2. Além disso, houve influência do sexo no efeito observado, os homens mostraram um efeito mais pronunciado dos anestésicos testados. Foi possível concluir que as formulações promoveram efeito analgésico que aumentou ao longo do tempo, sendo que o bicarbonato aumentou o efeito observado com a formulação não alcalinizada.

**Palavras-chave:** Anestésicos locais. Alcalinização. Farmacologia.

## ABSTRACT

The effect of alkalinizing a topical base composed of 4% lidocaine with 4% articaine on the cutaneous pain threshold, measured by microneedles, was studied. Two formulations were tested (F1 and F2). F1 was verified by an Aristoflex®AVC-based gel containing 4% of the mixture of lidocaine and articaine and the Aristoflex®AVC gel added by 8.5% sodium bicarbonate. F2 consisted of Aristoflex®AVC-based gel containing 4% lidocaine and articaine. A template was made and 1g was admitted to each forearm in 5 of the 6 demarcated areas, the 6th being reserved for baseline sensitivity. Then they were occluded with PVC film. After 20 minutes, microneedles (1.5 mm dermapen) were pressed firmly against the skin in a 2 cm segment and every 10 minutes in another. In each use of the microneedle, the volunteers classified the pain using the Visual Analogue Scale (VAS). The results of the VAS were discovered using the Friedman and Wilcoxon test. It was possible to observe that both formulations promoted a decrease in VAS values after 30 minutes of application, with F1 being more effective over time when compared to F2. In addition, there was no effect of sex, no observed effect, moderate men a more pronounced effect of the tested anesthetics. It was possible to conclude that the formulations promoted the analgesic effect that increased over time, with bicarbonate increasing the effect observed with the non-alkalized one.

**Key words:** Anesthetics, local. Alkalinization. Pharmacology.

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO   | 9  |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA                                      | 13 |
| 3 PROPOSIÇÃO   | 16 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS   | 17 |
| 4.1 Seleção de voluntários                                   | 17 |
| 4.2 Desenvolvimento da pesquisa                              | 18 |
| 4.3 Confeção dos géis  | 19 |
| 4.4 Aplicação  | 22 |
| 4.5 Análise de dados   | 24 |
| 5 RESULTADOS   | 25 |
| 6 DISCUSSÃO  | 28 |
| 7 CONCLUSÃO  | 30 |
| REFERÊNCIAS  | 31 |
| ANEXOS   | 36 |
| Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio | 36 |
| Anexo 2 – Comitê de Ética em Pesquisa                        | 37 |
| Anexo 3 – Iniciação Científica                               | 38 |

## 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, promovendo analgesia satisfatória para procedimentos dermatológicos como punção venosa e inserção de cateter (Fetzer, 2002), biópsia por aspiração em nódulos da tireoide (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 (Castillo, 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<sup>+</sup>), ionizada, “carregada”, que não é lipossolúvel. Somente RN consegue atravessar a membrana nervosa e exercer ação anestésica (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 e somente 0,004% em sua forma não ionizada e lipossolúvel. 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 efeito do anestésico local. 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 à 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).

A articaína é o único anestésico do tipo amida que possui um anel tiofeno na extremidade lipofílica da cadeia. Além dessa particularidade, apresenta ainda um grupo éster, o que permite que sua biotransformação comece no plasma, com a hidrólise mediada pela esterase plasmática, e continue no fígado pela ação de enzimas microsossomais hepáticas. A alta difusão pelos tecidos, aliada à menor meia vida plasmática, tem contribuído para o grande sucesso deste anestésico, que já é o mais vendido na Alemanha e tem aumentado de forma significativa sua venda em outros países nos quais foi introduzido mais recentemente (Malamed, 2004). Existem evidências de que a articaína apresenta eficácia superior à lidocaína quando utilizada na mandíbula, provavelmente devido à sua melhor difusibilidade (Kung et al., 2015).

Existem relatos consistentes na literatura internacional sobre a possibilidade em causar parestesia, especialmente quando a articaína é utilizada em anestésias tronculares em Odontologia (Piccinni et al., 2015). Esta toxicidade é usualmente relacionada à alta concentração (4%) desse agente nas soluções anestésicas locais para uso injetável.

Embora de fácil difusão e com um perfil de metabolização satisfatório, a articaína não é utilizada como anestésico tópico e não existem estudos sobre a atividade anestésica deste agente sobre a pele íntegra. Uma formulação tópica considerada ideal deve promover anestesia em poucos minutos, quando aplicada na pele íntacta 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).

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.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Malamed (2013) afirmou que atualmente não existem estudos sobre a utilização da articaína como um anestésico tópico, acredita-se que isso se deve pela sua característica de metabolização rápida, devido a um grupo éster presente em sua estrutura, dificultando sua ação.

Malamed et al. (2000) realizaram uma comparação entre articaína a 4% com epinefrina 1:100.000 e lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000. Através de uma escala analógica visual, foi avaliado o nível de dor de diversos procedimentos odontológicos de pequena a grande complexidade, estes variaram de 0 a 220 minutos, utilizando a mesma quantidade, dos dois anestésicos, conforme cada tipo de procedimento exigia. Os de baixa complexidade eram aplicados, aproximadamente, 2,5 ml de articaína ou 2,6 ml de lidocaína, já os de alta complexidade eram aplicados, aproximadamente, 4,2 ml de articaína ou 4,5 ml de lidocaína. Foi observado não haver diferença estatística entre os dois grupos estudados, e ambos obtiveram escores de dor inferiores a 1,0. Ficou concluído que o anestésico de articaína a 4% com epinefrina 1:100 000 atingiu um resultado positivo, sendo apropriado para o uso clínico no controle da dor.

Snoeck (2012) estudou o efeito da anestesia local de articaína e observou que é uma droga eficaz, de ação rápida e duração curta, e que não manifestou mais neurotoxicidade que a média. Sua infiltração local e administração tópica se provaram adequadas para procedimentos de curta duração. Comparando a articaína a 2% com a de 4%, a de maior porcentagem se mostrou uma ótima formulação, com máxima eficácia e segurança para o uso odontológico.

Amorim et al. (2020) realizaram um estudo onde foi comparado o efeito de duas soluções anestésicas, a de articaína a 2% tamponada com articaína a 4%, na polpa e nos tecidos moles da região infiltrada. Os voluntários receberam a mesma quantidade de anestésico e as injeções foram feitas na mesma velocidade, e assim eles assinalaram em uma escala analógica visual o nível de dor que sentiam conforme a infiltração da solução e dos testes “pulp tester” e do kit estesiômetro. Não houve diferença estatística entre as duas formulações durante os testes, porém os voluntários sentiram menos dor durante a injeção da articaína tamponada. Concluiu-se que o uso do anestésico tamponado é mais vantajoso por provocar menor sensibilidade dolorosa durante a injeção e por conter metade de sal anestésico em sua composição.

Koren (1989) realizou um estudo sobre anestésicos tópicos para pele, onde o autor citou a ineficácia da, então atual, variedade de anestésicos transdérmicos, devido a baixa solubilidade dos sais derivados de amida, como o cloridrato de lidocaína, que dificulta

sua penetração na pele. Tentativas para aumentar a permeação, como o acréscimo de solventes orgânicos, para aumentar a concentração básica, ou a produção de emulsão de óleo em água, para obter uma concentração alta da forma ativa e melhorar a penetração, falharam devidas provocação de uma irritação cutânea e analgesia ineficaz, respectivamente. Porém o autor ressaltou que a mistura eutética entre lidocaína e prilocaína, mais conhecida como EMLA, se mostrou positiva e obteve bons resultados em diversos procedimentos, onde fora testada. Concluindo que essa combinação passaria a ser indicada para uso clínico de forma muito frequente.

Yaacob et al. (1981) obteve uma redução considerável da sintomatologia dolorosa ao comparar a penetração de uma agulha de calibre 27 no palato, com uma aplicação de lidocaína a 5%, por 30 segundos e com a aplicação de um placebo. O autor também tentou distinguir a percepção de dor entre grupos étnicos através deste experimento, porém não houve nenhuma diferença significativa.

McNaughton et al. (2009) realizou um estudo onde foram testados 3 diferentes formas para a inserção de cânula intravenosa. Sem anestésico, com anestésico de lidocaína a 4% (creme ou injeção subcutânea) e com anestésico de lidocaína a 1% tamponada (injetada). As comparações dos resultados indicaram que os pacientes tiveram maior sintomatologia dolorosa e ansiedade sem a aplicação de anestésico, e menor sintomatologia dolorosa com o anestésico de lidocaína a 1% tamponada, quanto à ansiedade tanto o anestésico tamponado quanto não tamponado não apresentaram diferença estatística entre si. Ao final do estudo os profissionais da saúde submetidos aos testes, concluíram que indicariam sempre que possível o uso da lidocaína tamponada para a inserção de cânula intravenosa em seus pacientes.

Li et al. (2016) analisaram o efeito de um gel de 10mL de lidocaína com carbocaína a 2% tamponada com uma solução salina a 0,9% (grupo 1) e 1mL de uma solução de NaHCO<sub>3</sub> a 5% (grupo 2) em homens submetidos à cistoscopia rígida. Após 3min da aplicação o citoscópio foi inserido e os voluntários classificaram a dor de acordo com uma escala analógica visual, onde a pontuação do grupo 2 foi expressivamente menor que do grupo 1. Através da avaliação dos resultados foi concluído que o gel de anestésico alcalinizado obteve um bom efeito anestésico/analgésico.

Weilbach et al. (2017) realizaram um estudo para encontrar um anestésico tópico que pudesse substituir o EMLA, por conta da prilocaína em sua composição ser uma indutora da metemoglobina. Portanto foram estudadas 8 diferentes formulações contendo lidocaína, prilocaína, propilenoglicol e trometamol. Um composto de lidocaína a 20% obteve o mesmo resultado do EMLA, a adição do propilenoglicol não obteve bons resultados e a

adição de trometamol foi eficiente para acelerar o processo de penetração do anestésico no tecido. Em conclusão do experimento, um creme composto por lidocaína a 20%, trometamol 38% e propilenoglicol a 10%, pode ser usado como substituto do EMLA.

EI-Fakahany et al. (2016) promoveram um estudo de comparação entre a aplicação de um anestésico tópico (EMLA) depois do uso de microagulhamento fracionário (0,5mm) na metade da face e na outra metade, aplicação do mesmo anestésico tópico, sem nenhuma associação, seguido por um procedimento estético com microagulhamento da face toda (2,5mm). Foi observado que os valores de dor do lado tratado com o microagulhamento fracionário e em seguida o anestésico, foi expressivamente menor que o lado tratado apenas com o EMLA. Concluiu-se que os procedimentos estéticos minimamente invasivos podem ter uma analgesia mais eficiente com a associação do microagulhamento fracionado ao anestésico tópico.

Diante do exposto, o uso da articaína tamponada junto à lidocaína pode trazer benefícios em sua aplicação na forma tópica. Além disso, não existem trabalhos mostrando os efeitos dessa associação em anestesia local tópica em pele íntegra.

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo do estudo foi estudar o efeito da alcalinização de uma formulação tópica composta de lidocaína 4% e articaína 4% sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea, a qual foi medida por microagulhas.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

### 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 preencherem 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 consumo contínuo 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 pudesse intervir 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.

Foram selecionados 31 indivíduos saudáveis (13 homens e 18 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, de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução no 466/2012 do CONEP/MS, sabendo que podiam deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

## 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 de Dermapen de agulhas 1,5 mm.

Foi delimitada por meio de 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 12 cm x 3 cm, distante 5 cm 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 tópica.

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

Tabela 1 - Componentes utilizados no preparo dos géis de Aristoflex® AVC.

| <i>Componente</i>      | <i>Quantidade</i> | <i>Função</i>                |
|------------------------|-------------------|------------------------------|
| <b>FASE 1</b>          |                   |                              |
| <b>Metilparabeno</b>   | 0,2%              | Conservante                  |
| <b>Propilenoglicol</b> | 5%                | Solvente e umectante         |
| <b>Glicerina</b>       | 3%                | Agente umectante e emoliente |
| <b>Articaína</b>       | 4%                | Anestésico local             |
| <b>Lidocaína</b>       | 4%                | Anestésico local             |
| <b>Água deionizada</b> | Q.s.p. 100%       | Solvente                     |
| <b>FASE 2</b>          |                   |                              |
| <b>Aristoflex® AVC</b> | 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 lidocaína com articaína com bicarbonato a 8,5% (Malamed, 2011), uma 3ª fase foi utilizada, como mostra a Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Componentes utilizados no preparo dos géis com bicarbonato.

| <b>Componente</b>           | <b>Quantidade</b> | <b>Função</b>                |
|-----------------------------|-------------------|------------------------------|
| <b>FASE 1</b>               |                   |                              |
| <b>Metilparabeno</b>        | 0,2%              | Conservante                  |
| <b>Propilenoglicol</b>      | 5%                | Solvente e umectante         |
| <b>Glicerina</b>            | 3%                | Agente umectante e emoliente |
| <b>Articaína</b>            | 4%                | Anestésico local             |
| <b>Lidocaína</b>            | 4%                | Anestésico local             |
| <b>Água deionizada</b>      | Q.s.p. 100%       | Solvente                     |
| <b>FASE 2</b>               |                   |                              |
| <b>Aristoflex® AVC</b>      | 5%                | Gelificante                  |
| <b>FASE 3</b>               |                   |                              |
| <b>Bicarbonato de sódio</b> | 8,5%              | Agente alcalinizador         |

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

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

| <b>Componente</b>      | <b>Quantidade</b> | <b>Função</b>                |
|------------------------|-------------------|------------------------------|
| <b>FASE 1</b>          |                   |                              |
| <b>Metilparabeno</b>   | 0,2%              | Conservante                  |
| <b>Propilenoglicol</b> | 5%                | Solvente e umectante         |
| <b>Glicerina</b>       | 3%                | Agente umectante e emoliente |
| <b>Articaína</b>       | 8%                | Anestésico local             |
| <b>Lidocaína</b>       | 8%                | Anestésico local             |
| <b>Água deionizada</b> | Q.s.p. 100%       | Solvente                     |
| <b>FASE 2</b>          |                   |                              |
| <b>Aristoflex® AVC</b> | 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%.

| <b>Componente</b>           | <b>Quantidade</b> | <b>Função</b>                |
|-----------------------------|-------------------|------------------------------|
| <b>FASE 1</b>               |                   |                              |
| <b>Metilparabeno</b>        | 0,2%              | Conservante                  |
| <b>Propilenoglicol</b>      | 5%                | Solvente e umectante         |
| <b>Glicerina</b>            | 3%                | Agente umectante e emoliente |
| <b>Água deionizada</b>      | Q.s.p. 100%       | Solvente                     |
| <b>FASE 2</b>               |                   |                              |
| <b>Aristoflex® AVC</b>      | 2,5%              | Gelificante                  |
| <b>FASE 3</b>               |                   |                              |
| <b>Bicarbonato de sódio</b> | 17%               | Agente alcalinizador         |

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 classificaram a dor por meio de a uma Escala Analógica Visual (EAV), como mostrado na Figura 10.

A EAV consistiu 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 da mesma, além de não apresentarem limitações físicas ou psicológicas.

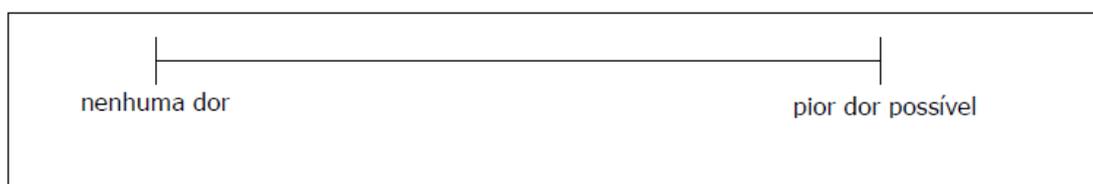


Figura 10 - Escala analógica visual.

#### 4.5 Análise de dados

Os resultados das EAVs foram submetidos ao teste de Friedman e Wilcoxon. 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 31 voluntários, sendo 13 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. O Gráfico 1 mostra o efeito do bicarbonato na anestesia promovida pelo gel de articaína a 4% com lidocaína a 4%.

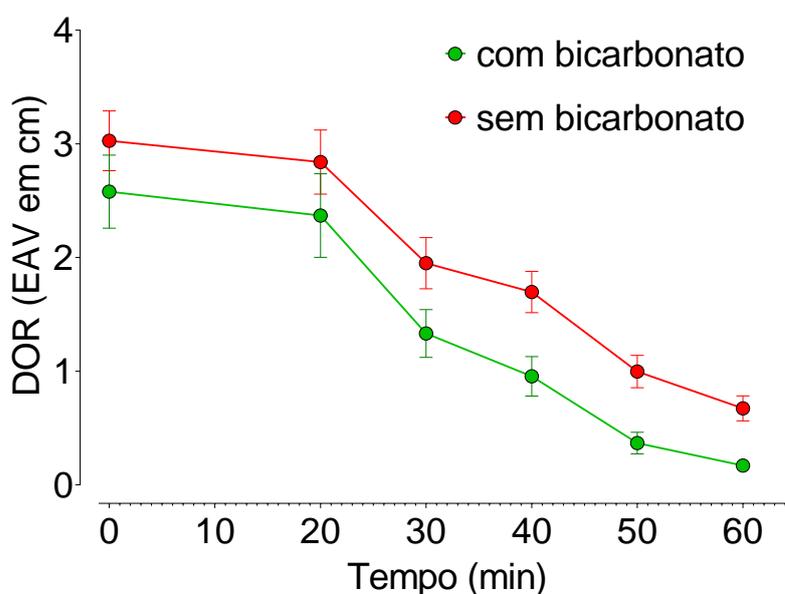


Gráfico 1 - Dor (média  $\pm$  desvio padrão) em função dos tratamentos.

A análise dos dados revelou que não houve efeito anestésico para nenhuma das soluções até os 20 minutos (teste de Friedman,  $p > 0.05$ ). Entretanto a partir de 30 minutos, de uma forma geral, houve decréscimo significativo da EAV até o tempo de 60 minutos.

A comparação entre os dois tratamentos em cada tempo (teste de Wilcoxon) revelou que não houve diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0.0517$ ) entre os tratamentos no tempo 0 (basal) e nem no tempo 20 minutos ( $p = 0.0515$ ), mas o gel com bicarbonato apresentou significativamente menores valores de EAV nos tempos 30 minutos ( $p = 0.0073$ ), 40 minutos ( $p = 0.0006$ ), 50 minutos ( $p = 0.0008$ ) e 60 minutos ( $p < 0.0001$ ). Assim, a adição do bicarbonato ao gel promoveu melhora significativa na anestesia promovida pela mistura de lidocaína com articaína.

O efeito do sexo no efeito anestésico das formulações é apresentado nos gráficos 2 e 3.

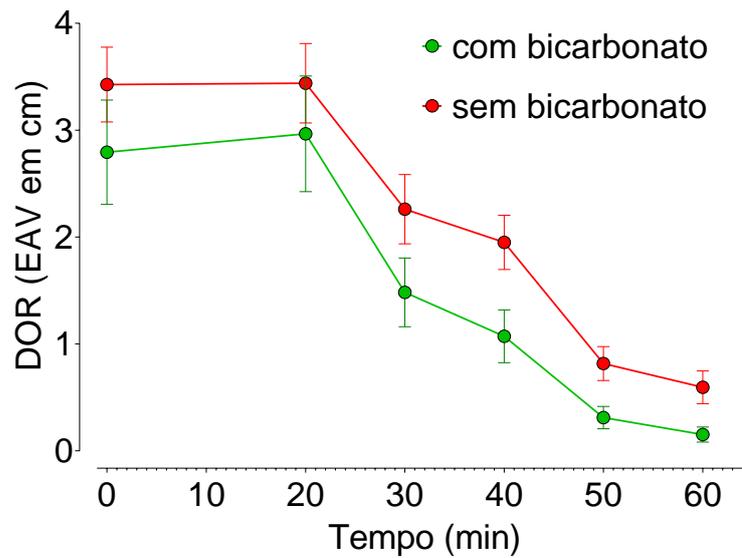


Gráfico 2 - Dor (média  $\pm$  desvio padrão) em função dos tratamentos para o sexo feminino.

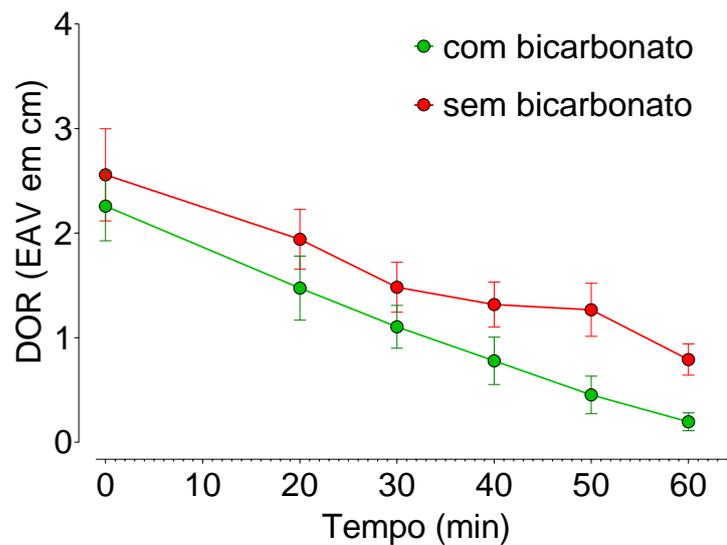


Gráfico 3 - Dor (média  $\pm$  desvio padrão) em função dos tratamentos para o sexo masculino.

A diferença do efeito entre os sexos, embora nítida pelas figuras acima, não foi comparada. As formulações estudadas apresentaram efeitos distintos em função dos sexos.

Para o sexo feminino, houve decréscimo significativo (teste de Friedman,  $p < 0.05$ ) da EAV a partir de 30 minutos, para as duas formulações. Não houve diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0.0510$ ) entre os tratamentos no tempo 0 (basal) e nem no tempo 20 minutos ( $p = 0.1298$ ), mas o gel com bicarbonato apresentou significativamente

menores valores de EAV nos tempos 30 minutos ( $p=0.0311$ ), 40 minutos ( $p=0.0046$ ), 50 minutos ( $p=0.0214$ ) e 60 minutos ( $p=0.0096$ ).

Já para o sexo masculino, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos no tempo 0 ( $p=0.7241$ ), 20 minutos ( $p=0.1682$ ), 30 minutos ( $p=0.1467$ ), 40 minutos ( $p=0.0597$ ), mas o gel com bicarbonato apresentou valores de EAV significativamente menores nos tempos de 50 minutos ( $p=0.0164$ ) e 60 minutos ( $p=0.0033$ ).

## 6 DISCUSSÃO

Medir a dor alheia é uma tarefa difícil, pois a dor é uma sensação complexa associada a características pessoais e experiência pregressa. Com esse intuito, vários métodos foram desenvolvidos, incluindo a escala analógica visual (EAV), escala numérica de classificação, escala de avaliação verbal, escala de classificação de dor de faces e o questionário de dor McGill. Dentre estes métodos, a EAV e a FPRS têm sido utilizadas principalmente na clínica. Todos esses métodos são subjetivos e dependem da experiência pessoal e da emoção. Portanto, há variações individuais consideráveis na dor avaliada que resultam em uma avaliação quantitativa difícil (Lee et al., 2018). A EAV foi escolhida no presente estudo por ser mais comum em experimentos com anestésicos locais (Malamed et al., 2000).

A EAV é uma linha reta de comprimento fixo de 10 centímetros, sendo as extremidades definidas como os limites extremos, ou seja, "sem dor" no ponto inicial até "pior dor imaginável" no maior valor da escala difícil (Lee et al., 2018). Embora não haja marcações intermediárias, a escala tem a intenção de funcionar proporcionalmente à dor sentida, ou seja, no meio da escala a dor deveria ser "intermediária" e valores mais próximos ao zero deveriam representar menor dor do que os valores mais próximos ao outro extremo da reta. Assim, é possível inferir que a dor provocada pelas agulhas de 1,5 mm e relatada por meio dessa escala pelos indivíduos foi de baixa intensidade. Isso pode ter prejudicado a avaliação da anestesia, mas foi a escolha mais adequada do ponto de vista ético, pois quanto maior a agulha utilizada para o estímulo doloroso, maior será a injúria produzida na pele. Agulhas maiores que 1,5 mm produzem injúria profunda na pele (Lima et al., 2013).

A função da anestesia tópica na derme seria promover a perda momentânea da sensibilidade, permitindo a realização de procedimentos com mais segurança e menos estresse (Sawyer et al., 2009). Entretanto, dependendo do procedimento clínico a ser realizado, a simples analgesia, ou seja, a redução da dor e não sua completa abolição, poderia ser aceitável. Nesse contexto, ambas as formulações poderiam ser utilizadas clinicamente. Considerando que a aplicação dos agentes foi de apenas 10 minutos, os efeitos observados podem ser considerados relevantes. Outros agentes como o EMLA devem ser aplicados na forma de curativo oclusivo durante no mínimo 1 hora para apresentarem eficácia anestésica (Tadicherla e Berman, 2006) e em procedimentos mais dolorosos, como enxertos de pele, no mínimo 2 horas de aplicação prévia ao procedimento (Lähteenmäki et al., 1988). Assim, em procedimentos de menor invasividade e que

necessitam de um tempo mais rápido de efeito, as formulações propostas poderiam ser viáveis.

Outro fato importante observado no presente estudo foi a nítida diferença entre os sexos em relação à dor relatada. A maior prevalência de dor entre as mulheres em relação aos homens tem sido mostrada de maneira consistente. Estudos epidemiológicos em grande escala e em várias regiões geográficas encontraram que a dor é relatada com maior frequência por mulheres do que por homens (Bartley e Fillingim, 2013). Assim, os resultados estão consistentes com a literatura, apesar da amostra relativamente pequena.

A articaína não tem sido utilizada na forma tópica tanto para pele quanto para mucosas. Além disso, não foram encontrados estudos mostrando o efeito da alcalinização desse anestésico local, quer seja *in vitro* ou *in vivo*. 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. Da mesma forma, no presente estudo, a adição do bicarbonato se mostrou efetiva para melhorar a atividade analgésica da mistura lidocaína e articaína.

### 3 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que as formulações apresentaram um bom efeito analgésico, o qual aumentou ao longo do tempo. Houve influência do sexo nos resultados, sendo que em homens o efeito analgésico foi mais evidente ao longo do tempo. Alcalinização melhorou o efeito analgésico/anestésico da formulação composta pela mistura de lidocaína e articaína.

Ambas as formulações promoveram redução significativa dos valores de EAV a partir de 30 minutos da aplicação, sendo que F1 mostrou maior eficácia ao longo do tempo quando comparada à F2. Além disso, houve influência do sexo no efeito observado, sendo que, embora tenham relatado menores valores de EAV, os homens mostraram um efeito mais pronunciado dos anestésicos testados. Desta forma, as formulações promoveram efeito analgésico que aumentou ao longo do tempo, e o bicarbonato aumentou o efeito observado comparado à formulação não alcalinizada.

**REFERÊNCIAS\***

Amorim KS, Fontes VTS, Gercina AC, Groppo FC, Souza LMA. Buffered 2% articaine versus non-buffered 4% articaine in maxillary infiltration: randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2020 Nov 5. doi: 10.1007/s00784-020-03674-x. Epub ahead of print. PMID: 33151422.

AstraZeneca. EMLA creme. [internet] 2005 [acesso em 20/04/2018]. Disponível em: [https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Emla\\_Paciente.pdf](https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Emla_Paciente.pdf)

Barbosa RM, da Silva CMG, Bella TS, de Araújo DR, Marcato PR, Durán N, de Paula E. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers containing the local anesthetic dibucaine designed for topical application. *J PhysConf Series*. 2013;429:012035.

Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52-8. doi: 10.1093/bja/aet127.

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 JG, inventor. Topical anesthetic formulation. United States patente US5993836. 1999.

El-Fakahany H, Medhat W, Abdallah F, Abdel-Raouf H, Abdelhakeem M. Fractional Microneedling: A Novel Method for Enhancement of Topical Anesthesia Before Skin Aesthetic Procedures. *Dermatol Surg*. 2016 Jan;42(1):50-5. doi: 10.1097/DSS.0000000000000580.

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.

---

\* 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.

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.x.

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.

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.

Koren G. Topical skin anesthesia. *Clin Dermatol*. 1989 Jul-Sep;7(3):136-41. doi: 10.1016/0738-081x(89)90015-1.

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.x.

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.

Lee SH., Kim OK., Baik HH., Kim JH. Development of a pain measurement device using electrical stimulation and pressure: A pilot study. *J Sensors* 2018;2018:1-7. Doi: 10.1155/2018/6205896.

Li H, Cheng Y, Li J, Chen Y, Yuan J, Yang S, et al. NaHCO<sub>3</sub>-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.

Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microneedling experimental study and classification of the resulting injury. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(2):1104.

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;31(1):90-5. doi: 10.1021/la5040307.

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*. 2011;44(1):7-9.

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

McNaughton C, Zhou C, Robert L, Storrow A, Kennedy R. A randomized, crossover comparison of injected buffered lidocaine, lidocaine cream, and no analgesia for peripheral intravenous cannula insertion. *Ann Emerg Med*. 2009 Aug;54(2):214-20. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.12.025.

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

Nakayama M, Munemura Y, Kanaya N, Tsuchida H, Namiki A. Efficacy of alkalinized lidocaine for reducing pain on intravenous and epidural catheterization. *J Anesth*. 2001;15(4):201-3. doi: 10.1007/s005400170003.

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.

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.

Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth.* 2012;5:23-33. doi: 10.2147/LRA.S16682.

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):1363-6 doi: 10.1016/j.joms.2016.12.045.

Weilbach C, Hoppe C, Karst M, Winterhalter M, Raymondos K, Schultz A, et al. Effectiveness of various formulations of local anesthetics and additives for topical anesthesia - a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Res.* 2017 May 10;10:1105-1109. doi: 10.2147/JPR.S131029.

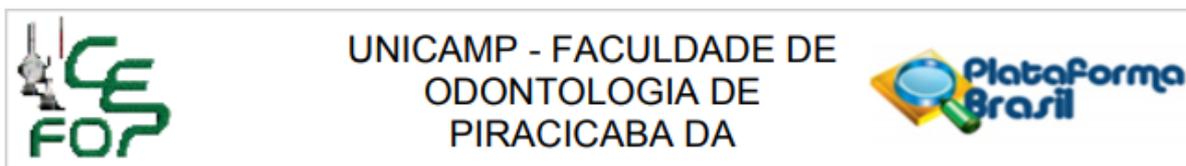
Yaacob HB, Noor GM, Malek SN. The pharmacological effect of xylocaine topical anaesthetic-a comparison with placebo. *Singapore Dent J.* 1981;6:55-7.

## ANEXOS

## Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio

| ORIGINALITY REPORT |   |                  |                  |
|--------------------|---|------------------|------------------|
|                    | 20%   | 19%              | 4%               |
|                    | SIMILARITY INDEX  | INTERNET SOURCES | PUBLICATIONS     |
|                    |   |                  | % STUDENT PAPERS |
| PRIMARY SOURCES    |   |                  |                  |
| 1                  | <a href="https://repositorio.unicamp.br">repositorio.unicamp.br</a><br>Internet Source  |                  | 8%               |
| 2                  | <a href="http://www.institutoippo.com.br">www.institutoippo.com.br</a><br>Internet Source   |                  | 5%               |
| 3                  | <a href="http://docplayer.com.br">docplayer.com.br</a><br>Internet Source   |                  | 1%               |
| 4                  | <a href="http://docslide.us">docslide.us</a><br>Internet Source   |                  | 1%               |
| 5                  | Fragomeni, Luiz SÃ©rgio, Robert S Bonser, Brian Edwards, Stuard W Jamieson, and Michael P Kaye. "A desferoxamina e seu efeito protetor na preservaÃ§Ã£o pulmonar", Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, 1989.<br>Publication  |                  | 1%               |
| 6                  | <a href="http://sbpqo.org.br">sbpqo.org.br</a><br>Internet Source   |                  | 1%               |
| 7                  | Cristina Saragiotto Caldas, Cristiane de Cássia Bergamaschi, Guilherme de Menezes Succi, Rogério Heládio Lopes Motta et al. "Clinical evaluation of different epinephrine concentrations for local dental anesthesia", Revista Dor, 2015<br>Publication   |                  | 1%               |
| 8                  | <a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a><br>Internet Source   |                  | 1%               |
| 9                  | <a href="http://cip.pucpr.br">cip.pucpr.br</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 10                 | <a href="https://repositorio.unesp.br">repositorio.unesp.br</a><br>Internet Source  |                  | <1%              |
| 11                 | <a href="https://repositorio.ufu.br">repositorio.ufu.br</a><br>Internet Source  |                  | <1%              |
| 12                 | <a href="http://www.dentalabs.com.br">www.dentalabs.com.br</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 13                 | Marsal Moretto Noboa, Juliana Cama Ramacciato, Rubens Gonçalves Teixeira, Carlini Barroso Vicentini et al. "Evaluation of effects of two dexamethasone formulations in impacted third molar surgeries", Revista Dor, 2014<br>Publication  |                  | <1%              |
| 14                 | <a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 15                 | <a href="http://ubithesis.ubi.pt">ubithesis.ubi.pt</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 16                 | <a href="https://repositorio.unican.es">repositorio.unican.es</a><br>Internet Source  |                  | <1%              |
| 17                 | <a href="http://www.rborl.org.br">www.rborl.org.br</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 18                 | <a href="http://teses.usp.br">teses.usp.br</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |
| 19                 | Luana Gonçalves Zamarrenho. "Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno depressivo maior", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020<br>Publication |                  | <1%              |
| 20                 | Jonny Burga-Sánchez, Luiz Eduardo Nunes Ferreira, Maria Cristina Volpato, Luis Fernando Cabeça et al. "Physicochemical characterization and cytotoxicity of articaine-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2020<br>Publication          |                  | <1%              |
| 21                 | <a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a><br>Internet Source   |                  | <1%              |

## 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

#### 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".

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PIRACICABA, 20 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
jacks jorge junior  
(Coordenador)

**Anexo 3 – Iniciação Científica****PARECER SOBRE RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES**

**Bolsista:** JULIANA BATTAGLIA GUARDA – RA 177171

**Orientador(a):** Prof.(a) Dr.(a) FRANCISCO CARLOS GROppo

**Projeto:** "Efeito da alcalinização de um gel de lidocaína a 4% e articaína a 4% sobre a sensibilidade à dor na pele"

**Bolsa:** PIBIC/CNPq

**Processo:** 165799/2018-8

**Vigência:** 01/09/2018 a 31/07/2019

**PARECER**

*O relatório evidencia que o projeto foi desenvolvido e que a aluna aprendeu a metodologia da pesquisa, e elaborou de forma satisfatória a descrição e discussão dos resultados obtidos. A aluna manteve seu bom desempenho acadêmico. Portanto, considero que os objetivos do estágio de IC foram atingidos.*

**Conclusão do Parecer:**

● Aprovado

**Pró-Reitoria de Pesquisa, 4 de novembro de 2020.**

  
Mirian Cristina Marcançola  
PRP / PIBIC - Unicamp  
Matr. 299062