



“Efeito da alcalinização da EMLA sobre a sensibilidade à dor na pele”

Iris Godoi de Barros*, Klinger de Souza Amorim, Michele Franz Montan Braga Leite, Sidney Figueroba Raimundo, Bruno Vilella Muniz, Francisco Carlos Groppo.

I - RESUMO

Existe uma crescente demanda de anestésicos locais mais seguros e efetivos para utilização em procedimentos dermatológicos e estéticos na pele íntegra. O objetivo desse trabalho foi estudar o efeito de alcalinização de uma formulação tópica composta de lidocaína 2,5%/prilocaína 2,5% (EMLA) sobre o limiar de sensibilidade à dor cutânea, a qual foi medida por microagulha. Delimitamos por meio de um gabarito uma área total de 12 x 3 cm. Então foram testadas duas formulações (F1 e F2), sendo F1 constituída por um gel à base de Aristoflex®AVC com EMLA e F2 composta por F1 adicionada de bicarbonato de sódio a 8,5%. Ambas foram aplicadas (1g) ao mesmo tempo em cada antebraço (direito e esquerdo) em 5 das 6 áreas previamente demarcadas, sendo a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal. Uma vez aplicadas, as formulações foram ocluídas por meio do filme de PVC durante 10 minutos. Após esse período, microagulhas (Dermapen de 1,5mm) foram pressionadas firmemente contra a pele em um segmento de 2 cm. As microagulhas foram aplicadas novamente a cada 10 minutos em um novo segmento de 2 cm, sendo que o 6º segmento, utilizado como controle, não recebeu a anestesia tópica. Em cada utilização de microagulhas, os voluntários classificaram a dor por meio de uma Escala Analógica Visual (EAV). O sucesso da anestesia de cada formulação foi comparado por meio do teste long-rank. Os resultados das EAVs foram submetidos ao teste two-way ANOVA (Tukey) ou Friedman. Não houve diferenças estatisticamente significantes para os valores basais de EAV entre os sexos (Kruskal-Wallis, $p=0,2710$). A regressão linear mostrou que a formulação com bicarbonato mostrou maior redução da EAV ao longo do tempo ($p=0,0079$). 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. 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, 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% ($p=0,0758$). Foi possível concluir que as formulações apresentaram um bom efeito analgésico, o qual aumentou ao longo do tempo. A alcalinização melhorou a resposta analgésica da formulação composta pela mistura de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%.

Palavras-chave:

anestésicos locais, alcalinização, sensibilidade.

II – OBJETIVO

O objetivo do estudo 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, a qual foi medida por microagulhas.

III – DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

Avaliação da sensibilidade dolorosa na derme sadia

Este teste foi realizado pela pressão de um conjunto de microagulhas descartáveis (Figura 1) na derme de voluntários sadios.



Figura 1: Aparelho de Dermapen de agulhas 1,5mm.

Foi delimitada por meio de gabarito, confeccionado com acetato rígido, uma área total de 12x3 cm na pele da face volar de cada antebraço, distante 5 cm do punho (Figura 2). Essa área total foi dividida em 6 áreas de 2x3 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.



Figura 2: Gabarito confeccionado com acetato rígido e transparente, com uma área total de 12 cm x 3 cm, distante 5 cm do punho.

III.a – 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 atingirão 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 sua confecção 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, seguida da pulverização da fase 2 sob agitação moderada até obtenção de um gel cristalino.

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

<i>Componente</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Função</i>
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

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.

<i>Componente</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Função</i>
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.

<i>Componente</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Função</i>
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%.

<i>Componente</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Função</i>
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.

III. b – Aplicação

Um grama de cada formulação foi aplicado nos antebraços em 5 das 6 áreas previamente demarcadas, sendo a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal.

Uma vez aplicadas, as formulações foram ocluídas por meio de filme de PVC. Após o período de 20 minutos, as microagulhas foram pressionadas firmemente contra a pele no primeiro segmento de 2 cm. As microagulhas foram aplicadas novamente a cada 10 minutos em um novo segmento de 2 cm. Em cada utilização das microagulhas, os voluntários classificam a dor por meio de a uma Escala Analógica Visual (EAV).

A EAV consiste de uma linha de 10 cm (Figura 3), sem demarcações, contendo os números 0 e 10, 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 será 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.

Figura 3: Escala analógica visual.



IV. 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.

A Figura 4 mostra o efeito dos dois tratamentos na percepção de dor, medida pela EAV, ao longo do tempo.

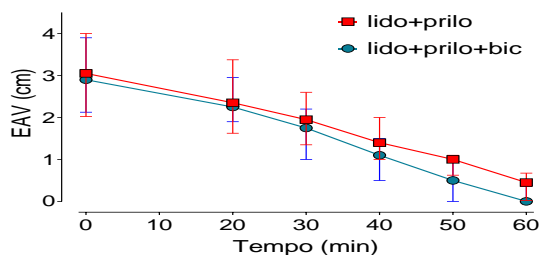


Figura 4. Mediana (desvio interquartil) das medidas de EAV tomadas ao longo do tempo, em função dos dois grupos estudados. Lido+prilo = lidocaína a 2,5% + prilocaína a 2,5%; lido+prilo+bic = lidocaína a 2,5% + prilocaína a 2,5% + bicarbonato a 17%.

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 (1° - 3° 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%).

Latência (min)	Diferença entre os valores de EAV basal e obtido					
	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%).

Duração (min)	Diferença entre os valores de EAV basal e obtido					
	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

V. DISCUSSÃO

Atualmente existem diversos métodos para que a dor do paciente seja amenizada no momento do procedimento. 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 ansiedade por apresentarem medo de agulhas. Portanto, para amenizar a dor da inserção da agulha 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).

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. 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. Com isso, é possível deduzir que a dor provocada pelas microagulhas de 1,5mm e relatada por meio da EAV foi de baixa intensidade, na maioria absoluta dos voluntários.

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 & 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 & 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. Nesse 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.

VI. CONCLUSÃO

Foi possível concluir que ambas formulações apresentaram efeito analgésico, o qual aumentou ao longo do tempo. Entretanto, o estímulo doloroso produzido pelas agulhas de 1,5 mm foi de baixa intensidade, o que pode ter prejudicado a mensuração do efeito analgésico. A alcalinização melhorou a resposta analgésica da formulação composta pela mistura de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%.