



## “Efeito da alcalinização de um gel de lidocaína a 4% e articaína a 4% sobre a sensibilidade à dor na pele.”

**Juliana Battaglia Guarda\***, Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, Klinger de Souza Amorim, Profa. Dra. Michelle Franz-Montan Braga Leite, Prof. Dr. Sidney Figueroba Raimundo, Bruno Vilella Muniz.

### I. Resumo

O objetivo deste estudo foi estudar o efeito da alcalinização de uma formulação tópica composta por lidocaína 4% com articaína 4%, sobre o limiar à dor cutânea, a qual será medida por microagulhas. Foi delimitado por meio de gabarito uma área total de 12cm x 3cm na pele da face volar de cada antebraço (direito e esquerdo), distante 5 cm do punho. Essa área total foi dividida em 6 áreas de 2 x 3 cm. 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 8.4%. F2 era composta por gel à base de Aristoflex®AVC contendo 4% de lidocaína e articaína. Ambos foram aplicados (1g) ao mesmo tempo em cada antebraço em 5 das 6 áreas previamente demarcadas, sendo a 6ª reservada para medição da sensibilidade basal. Uma vez aplicadas, as formulações eram ocluídas por meio de filme de PVC durante 10 minutos. Após esse período, microagulhas (dermapen de 1,5 mm) foram pressionadas firmemente contra a pele em um segmento de 2 cm. As microagulhas eram aplicadas a cada 10 minutos em um novo segmento de 2 cm, sendo que o 6º segmento, utilizado como controle, não recebia anestesia tópica. Em cada utilização das microagulhas, os voluntários classificaram a dor por meio de uma 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, sendo que, embora tenham relatado menores valores de EAV, 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.

### II. Objetivo

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

### III –Materiais e Métodos

#### *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).



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

Foi delimitada através de gabarito, de acetato rígido e transparente, uma área total de 12 x 3cm na pele da face volar de cada antebraço, à 5cm 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 3cm (figura 2), nas quais as microagulhas foram pressionadas firmemente contra a pele em cada segmento de 2cm após a aplicação dos tratamentos. O 6º segmento foi utilizado como controle, não recebendo nenhuma formulação anestésica tópica.

### III.a –Confeção dos géis

Foi feito o gel com o ativo em concentrações habituais para uso direto, 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 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 consiste 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>
<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

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.

<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
<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.

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

<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>	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%.

<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>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.

### III.b - Aplicação

Um grama de cada formulação (Figura 3) 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 4).

Uma vez aplicadas, as formulações foram ocluídas por meio de filme de PVC (Figura 5). Após o período de 20 min, as microagulhas foram pressionadas firmemente contra a pele no primeiro segmento de 2cm.

As microagulhas foram aplicadas novamente a cada 10 min em um novo segmento de 2cm. Em cada utilização das microagulhas, os voluntários classificaram a dor por meio de uma Escala Analógica Visual (EAV), como mostrado na Figura 6.

A EAV consiste em uma linha de 10cm, 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 0 e a demarcação feita pelo voluntário é a intensidade da dor expressa em valor numérico.

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.

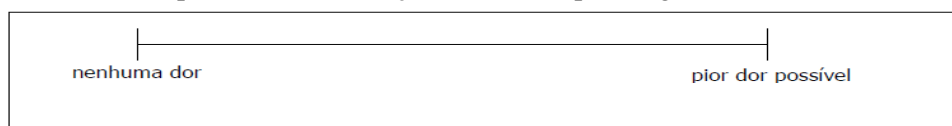


Figura 3: Escala analógica visual.

## IV. 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%.

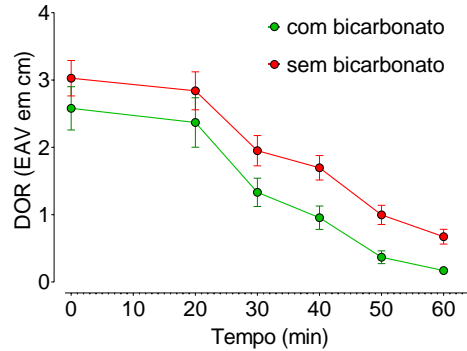


Gráfico 1. Dor (média ± desvio padrão) em função dos tratamentos.

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

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 min ( $p = 0.0515$ ), mas o gel com bicarbonato apresentou significativamente menores valores de EAV nos tempos 30 min ( $p = 0.0073$ ), 40 min ( $p = 0.0006$ ), 50 min ( $p = 0.0008$ ) e 60 min ( $p < 0.0001$ ). Assim, a adição do bicarbonato ao gel promoveu melhora significativa na anestesia promovida pela mistura de lidocaína com articaína.

Efeito do sexo no efeito anestésico dos géis é apresentado nos gráficos 2 e 3.

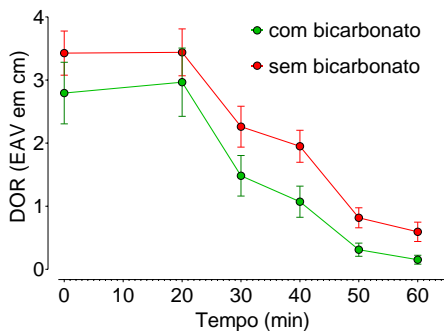


Gráfico 2. Dor (média ± desvio padrão) em função dos tratamentos para o sexo feminino

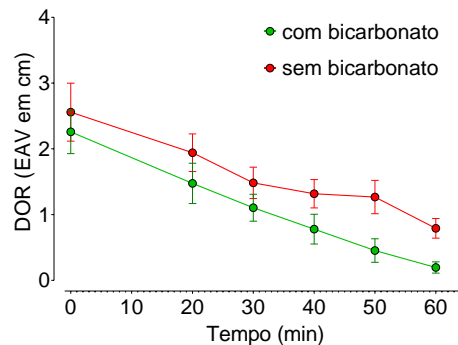


Gráfico 3. Dor (média ± desvio padrão) em função dos tratamentos para o sexo masculino.

A diferença do efeito entre os sexos, embora nítida pelas figuras acima, não foram comparadas. 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 min, para as duas formulações. Não houve diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0.0510$ ) entre os tratamentos no tempo 0 (basal) e nem no tempo 20 min ( $p = 0.1298$ ), mas o gel com bicarbonato apresentou significativamente menores valores de EAV nos tempos 30 min ( $p = 0.0311$ ), 40 min ( $p = 0.0046$ ), 50 min ( $p = 0.0214$ ) e 60 min ( $p = 0.0096$ ).

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

## V. Discussão

Medir a dor alheia é uma tarefa difícil, pois a dor é uma sensação complexa associada a características pessoais e experiência progressa. 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).

Através da EAV os indivíduos marcaram entre 0 (sem dor alguma) e 10 (pior dor imaginável), 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). 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 & 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 invasidade 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 & 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.

## **VI. 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. A alcalinização melhorou o efeito analgésico/anestésico da formulação composta pela mistura de lidocaína e articaína.