

“Eficácia clínica de um hidrogel à base de xantana contendo anestésicos locais encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados.”

Autores/as:

Ana Luiza Martins Lucas [FOP/UNICAMP]

Aylla Mesquita Pestana (co-orientadora) [FOP/UNICAMP]

Gabriela Gama Xavier Augusto [FOP/UNICAMP]

Prof. Dr. Yuri Martins Costa [FOP/UNICAMP]

Profa. Dra. Michelle Franz-Montan (orientadora) [FOP/UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

Anestésicos tópicos são utilizados para reduzir o desconforto causado pela inserção da agulha e injeção de anestésico local na Odontologia. No entanto, a eficácia das formulações comercialmente disponíveis mostrou resultados conflitantes (Franz-Montan et al., 2017). O maior desafio no desenvolvimento de formulações é superar a barreira do epitélio da mucosa oral, erroneamente considerado um tecido altamente permeável. As nanopartículas lipídicas têm mostrado propriedades promissoras para aplicações tópicas na mucosa oral, devido à maior capacidade de permeação das partículas nanométricas, alto contato de interface, biocompatibilidade, biodegradabilidade e entrega sustentada de agentes ativos (Ribeiro et al., 2016). Nosso grupo desenvolveu e caracterizou um nanocarreador lipídico nanoestruturado otimizado (NLC) para encapsulamento de lidocaína e prilocaína (L+P) estruturado em um hidrogel de xantana (Ribeiro et al., 2016) e demonstrou que o hidrogel híbrido quadruplicou o efeito anestésico tópico em um modelo de camundongo (Ribeiro et al., 2018). Portanto, nosso objetivo foi avaliar se o NLC poderia melhorar a eficácia anestésica tópica em mucosa palatina da L+P incorporada em um xantana-hidrogel híbrido em um estudo clínico.

METODOLOGIA:

a. Delineamento Geral:

Em um estudo clínico cruzado randomizado duplo cego e controlado por placebo 40 voluntários (20 homens e 20 mulheres) saudáveis (estudo aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, CAAE nº 45317521.9.0000.5418) foram submetidos a aplicação tópica das seguintes formulações:

- Hidrogel de xantana 2% contendo os anestésicos locais lidocaína e prilocaína (ambos à 2,5%) encapsulados em carreadores lipídicos nanoestruturados (XAN/LDC-PLC-CLN);

- Hidrogel de xantana 2% contendo os anestésicos locais lidocaína e prilocaína (ambos à 2,5%) (XAN/LDC-PLC);
- Formulação comercial à base de lidocaína e prilocaína, ambas à 2,5%: EMLA® (Aspen Pharma) – controle positivo (EMLA);
- Hidrogel de xantana (2%) contendo CLN – controle negativo (PLACEBO).

Tanto a sequência de aplicação das formulações quanto o lado (direito e esquerdo) de aplicação foi randomizado entre as duas sessões de avaliação (permutação aleatorizada). Essa randomização foi realizada de maneira a aplicar duas formulações por sessão e que o mesmo lado não receba duas aplicações em sequência.

b. Avaliação da Ansiedade:

Há diversas pesquisas que afirmam que quanto maior a ansiedade do paciente, maior será sua sensibilidade à dor (MEDEIROS et al., 2013). Por isso, os 40 voluntários do estudo clínico foram submetidos na primeira sessão a escala de ansiedade odontológica de Corah, na versão em português. Com esta escala foi feita a interpretação do grau de ansiedade, conforme a pontuação obtida das respostas. Voluntários onde a soma das respostas foi inferior a 5 pontos foram considerados “pouco ansiosos”, entre 6 a 10 pontos “levemente ansiosos”, entre 11 a 15 pontos “moderadamente ansiosos”, e somas superiores a 15 pontos “extremamente ansiosos”.

c. Avaliação do Limiar de Dor Mecânica

Para a avaliação do limiar de dor mecânica dos voluntários foi utilizado o teste dos filamentos de Von Frey de nylon (Touch-Test™ Sensory Evaluators; North Coast Medical Inc., Gilroy, CA, USA). Esse teste consiste em filamentos de nylon de diferentes diâmetros, calibrados para exercer forças específicas que aumentam conforme se aumenta o calibre do monofilamento. A força exercida pelos monofilamentos pode variar de 0,008 a 300 g/mm². O teste foi realizado nos voluntários em todas as sessões, antes da aplicação do anestésico tópico e em ambos os lados (direito e esquerdo) do palato, para obtenção de 10 resultados, onde 5 são positivos, ou seja, os voluntários sentem uma leve “picada dolorosa” e 5 negativos, onde não há sensação dolorosa. Com esses resultados foi feita uma média geométrica para que se determine o limiar de dor mecânica de cada voluntário, tanto do lado direito como do esquerdo nas duas sessões.

d. Aplicação das Formulações

As formulações foram previamente pesadas em seringas de 1 mL em balança analítica (100 mg). A região entre os pré-molares superiores foram secas com o auxílio de uma gaze, e em seguida, as formulações foram aplicadas durante 2 minutos. Em seguida, a formulação foi removida com gaze. Foi realizada uma anestesia local, utilizando uma agulha 30G acoplada à seringa do equipamento injetor automático Morpheus® (Meibach Tech) de modo que foi programado a injeção de 0,3 mL da solução de cloridrato de lidocaína a 2% com 1:100.000 epinefrina (Alphacaine® - DFL Ind Ltda, lote: 2110D1102) a uma velocidade de 1 mL/min.

e. Avaliação de dor à inserção da agulha e durante a injeção do anestésico local

No início do atendimento, os voluntários foram orientados para que avaliassem a intensidade dolorosa em dois momentos distintos: 1º durante a inserção da agulha 30G e 2º durante a injeção da solução do anestésico

local em duas Escalas Analógicas Visuais (EAV). A EAV consiste em uma linha de 10 cm contendo em suas extremidades esquerda e direita, respectivamente, os termos "sem dor" e "dor insuportável". A dor percebida em cada momento descrito foi mensurada por uma régua milimétrica diretamente na EAV, através da medida entre a marca feita pelo voluntário até a extremidade esquerda, em cm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

a. Avaliação da Ansiedade:

Tendo em vista a classificação baseado nos escores de ansiedade foi observado que 68% dos voluntários são "pouco ansiosos", 28% são "levemente ansiosos", 2% são "modernamente ansioso" e não há nenhum voluntario que foi classificado com "extremamente ansioso" referente ao tratamento odontológico. Provavelmente isso ocorreu pois os voluntários incluídos no estudo são alunos de pós-graduação e de graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp. Com isso, além de ter maiores experiências odontológicas, estes estão diariamente lidando com ambientes odontológicos, fazendo com que esse ambiente seja familiar a eles. A tabela 1 apresenta os valores de associação entre o escore de ansiedade e a intensidade de dor à punção e à injeção.

Tabela 1. Associação entre o escore de ansiedade e as diferentes intensidades de dor para as diferentes formulações.

Variável	Coeficiente de Spearman	Valor de P
Dor à punção – XAN/LDC-PLC-CLN	0,04	0,803
Dor à punção – XAN/LDC-PLC	0,32	0,040
Dor à punção – EMLA	0,01	0,945
Dor à punção – PLACEBO	0,03	0,823
Dor à injeção – XAN/LDC-PLC-CLN	0,21	0,175
Dor à injeção – XAN/LDC-PLC	0,34	0,030
Dor à injeção – EMLA	0,11	0,482
Dor à injeção – PLACEBO	0,26	0,092

Foram observadas associações positivas e moderadas entre a intensidade de dor à punção e à injeção para a formulação XAN/LDC-PLC e os escores de ansiedade, indicando que quanto maior o escore maior foi a intensidade de dor reportada. Assim, mesmo considerando os vieses de seleção da amostra foi possível confirmar as evidências de uma relação entre a ansiedade odontológica e a intensidade de dor após procedimentos anestésicos.

b. Avaliação da eficácia anestésica das formulações tópicas

De uma maneira geral, não houve diferença significativa na intensidade dolorosa após a inserção da agulha e durante a injeção da solução anestésica, entre as formulações avaliadas ($p < 0.05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Média e desvio padrão (DP) da intensidade de dor durante a inserção da agulha e injeção da solução anestésica.

Formulações	Dor à inserção da agulha	Dor da injeção
XAN/LDC-PLC-CLN	1.8 (1.6) ^a	0.7 (1.0) ^b
XAN/LDC-PLC	2.1 (1.6) ^a	1.0 (1.3) ^b
EMLA	1.9 (1.8) ^a	0.9 (1.3) ^b
PLACEBO	1.8 (1.4) ^a	1.0 (1.3) ^b

Mesmas letras na mesma coluna indica que não houve diferença estatística na percepção dolorosa após aplicação das formulações avaliadas ($p > 0.050$).

Por outro lado, após avaliação dos valores de sensibilidade dos indivíduos através da mensuração do limiar de dor mecânica (valores de MPT), indivíduos com “baixa sensibilidade” (maiores valores de MPT), reportaram menores intensidades dolorosas durante a inserção da agulha, independente da formulação utilizada ($F_{1,38}=12,2$; $p=0,001$) (Figura 1). Curiosamente, também foi observado que esses indivíduos apresentaram maior efeito placebo do que os indivíduos com “sensibilidade normal”. Essa diferença não foi observada durante a dor à injeção (Tukey: $p > 0,050$).

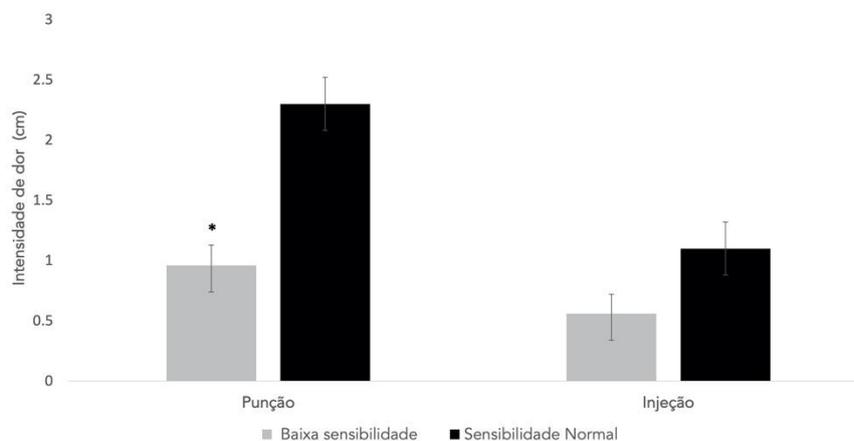


Figura 1. Média da intensidade dolorosa decorrente da inserção da agulha e injeção da solução anestésica após aplicação da formulação PLACEBO. Barra de erros indica erro padrão da média. * = diferença significativa entre os grupos ($p=0,015$).

CONCLUSÕES:

Este estudo cruzado randomizado é inconclusivo em relação aos efeitos anestésicos adicionais da administração de anestesia tópica odontológica usando nanocarreadores, pois não melhoraram a eficácia anestésica de L+P na intensidade da dor devido a injeções intraorais. No entanto, análises exploratórias indicam que indivíduos com baixa sensibilidade mecânica à dor podem ser mais suscetíveis aos efeitos placebo que também pode interferir nos efeitos anestésicos das formulações tópicas. Assim, a sensibilidade mecânica a dor pode ser uma abordagem interessante para aumentar a sensibilidade do ensaio em ensaios clínicos de anestesia tópica.

BIBLIOGRAFIA

FRANZ-MONTAN M, RIBEIRO LNM, VOLPATO MC, CEREDA CMS, GROPPPOFC, TOFOLI GR, et al. Recent advances and perspectives in topical oral anesthesia. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):673-84.

MEDEIROS, L. A. Avaliação do grau de ansiedade dos pacientes antes de cirurgias orais menores. *Revista de Odontologia da Unesp, Araçatuba*, v. 42, n. 5, p. 357-363, 2013.

RIBEIRO, L.N.M., Franz-Montan, M., et al. 2016. Nanostructured lipid carriers as robust systems for topical lidocaine-prilocaine release in dentistry. *Eur J Pharm Sci*, 10, 192-202.

RIBEIRO, L.N.M., Franz-Montan, M., et al. 2018. Nanohybrid hydrogels designed for transbuccal anesthesia. *Int J Nanomedicine*, 15, 6453-6463.