UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

PAULO LINARES CALEFI

Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local.

Ribeirão Preto

2013

PAULO LINARES CALEFI

Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Reabilitação Oral
Orientador: Prof. Dr. Vinícius Pedrazzi

VERSÃO CORRIGIDA

Ribeirão Preto

2013

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO DO TEOR TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central do Campus

USP Ribeirão Preto

"Versão corrigida da Dissertação. A versão original se encontra disponível na Unidade que aloja o Programa".

Calefi, Paulo Linares

Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local. Ribeirão Preto, 2013.

82 p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Reabilitação Oral.

Orientador: Pedrazzi, Vinícius.

1. Bioadesivo. 2. Dispositivo polimérico. 3. Anestesia Local.
4. Sistema de liberação de fármacos.
5.Controle da dor.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paulo Linares Calefi

Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Reabilitação Oral

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora:

1) Prof.(a). Dr.(a).: _____

Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

2) Prof.(a). Dr.(a).: _____

Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

3) Prof.(a). Dr.(a).: _____

Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Dedicatória

Dedico este trabalho

À minha família, principalmente na figura de minha tão amada mãe Denise, em memória de meu querido e saudoso pai Paulo, responsáveis por me ajudar a conquistar de maneira digna todos os caminhos que busco percorrer, a minha irmã que mesmo com todos os percalços da vida sempre se fez presente. Aos meus avós D. Tite e Seu Paulo, que com todo carinho e apoio sempre estiveram ao meu lado. Aos meus leais amigos, e companheiros de toda a vida.

Agradecimentos especiais

Ao querido Prof. Dr. Vinícius Pedrazzi, meu orientador,

pela receptividade, amizade e oportunidade, por todos os ensinamentos prestados com muita dedicação, sabedoria e serenidade, pela compreensão nos momentos difíceis, pela confiança e constante incentivo, por ser um exemplo de caráter, de profissional, de mestre e ser humano.

E acima de tudo pelo carinho que sempre foi demonstrado.

Meus sinceros agradecimentos

Ao Prof. Dr. Osvaldo de Freitas, que com toda sua paciência, experiência de vida e acadêmica, soube conduzir e nos auxiliar de maneira tão prestativa, e especial nesses dois anos de convívio, sendo imprescindível e impecável para a concretização desta dissertação.

Muito Agradecido

Agradecimentos

*À **Deus** por ter me dado força para vencer mais um desafio.*

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, a qual considero minha segunda casa e da qual tenho um imenso orgulho, por todo conhecimento adquirido durante todos estes anos, onde obtive minha formação como Cirurgião-Dentista e pela oportunidade da realização do curso de Mestrado nas pessoas do Diretor Prof. Dr. Valdemar Mallet da Rocha Barros e da Vice – Diretora Profa. Dra. Léa Assed Bezerra da Silva

Aos docentes do Departamento de Materiais Dentários e Prótese da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, nas pessoas da chefe de Departamento Profa. Dra. Claudia Helena Lovato da Silva e da Vice-chefe Profa. Dra. Valéria Oliveira Pagnano de Souza, pelo afável convívio e pela contribuição indispensável para minha formação como Mestre.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação na área de Reabilitação Oral, Profª. Drª. Fernanda de Carvalho Panzeri Pires de Souza, pelo excelente trabalho realizado no curso, pelo apoio e incentivos constantes.

Às funcionárias do Departamento de Materiais Dentários e Prótese, Regiane de Cássia Tirado Damasceno, Fernanda Talita de Freitas e Ana Paula Xavier e, pelos esclarecimentos constantes, pela paciência em me ajudar sempre que precisei.

A todos os funcionários do Departamento de Materiais Dentários e Prótese, e da FORP-USP, pela alegre convivência e pela boa vontade com que me ajudaram sempre que foi preciso.

À Izabel Cristina Galino Sola e à Regiane Cristina Moi, secretárias da pós-graduação, eficientes e responsáveis durante a jornada de trabalho e pela disponibilidade em me atender sempre que necessário.

Aos companheiros de pós – Graduação Renê de Oliveira do Couto e Camila, do Departamento de Ciências Farmacêuticas a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, pela gentileza com que me recebeu pelo companheirismo e pela dedicação conjunta que foram valiosos para a realização do trabalho.

Aos alunos de iniciação científica Amanda Falconi e Alex Ribeiro por toda ajuda prestada para a realização desta pesquisa.

Um agradecimento especial aos amigos Cássio do Nascimento, Murillo Sucena Pita e Flávio Henrique Nogueira Carriço pelo companheirismo, amizade, generosidade, e sobre tudo, pelo exemplo de competência e de caráter, que os fazem tão admiráveis.

Aos voluntários desta pesquisa: Pessoas incríveis que se prontificaram a contribuir com a pesquisa em saúde. Pela confiança em meu trabalho, pela solicitude e, acima de tudo, pela colaboração em benefício do bem comum.

À Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação – MEC), pela bolsa de estudo fornecida, que me auxiliou em muito neste momento tão importante de minha vida.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram com a realização deste trabalho.

Muito Agradecido.

CALEFI PL. **Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica de um dispositivo polimérico celulósico carregado com sal anestésico, na prevenção da dor pré-procedimento operatório em odontologia, diminuindo ou eliminando o uso de agulhas gengivais em anestesias infiltrativas. Foram testados três dispositivos com propriedade bioadesiva para a liberação modificada de fármacos em contato com a mucosa oral, um contendo um núcleo central de prilocaína e lidocaína em iguais concentrações e um contendo somente lidocaína, a liberação dos princípios ativos se deu pelo processo de *fast-dissolve*, e o terceiro constituído somente pelo sistema bioadesivo, sem princípio ativo (controle negativo), em desenho pareado. Os dispositivos foram aplicados na região do fórnice do vestíbulo dos pré-molares superiores, após limpeza e secagem superficial da mucosa. Foram selecionados 21 voluntários de ambos os gêneros, normotipos, saudáveis, com faixa etária entre 18 e 30 anos, para um teste clínico randomizado, controlado, *crossover* e triplo-cego. O teste de sintomatologia pré e pós-aplicação foi realizado com o emprego da sonda computadorizada Florida Probe® System, (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, USA), aplicada no sentido perpendicular ao tecido mucoso, simulando o uso de agulha gengival e com pressão constante de 25 gramas, já calibrada pelo próprio sistema, foi aplicado também o teste térmico com o uso de Roeko Endo-Frost® spray de refrigerante (mistura de gás propano / butano / isobutano armazenada em uma lata pressurizada) para verificação da profundidade anestésica pulpar. Para a mensuração da sintomatologia dolorosa presente/ausente foi utilizada escala visual analógica (EVA) e a versão em Língua Portuguesa do *McGill Pain Questionnaire.* Os indivíduos receberam instruções de como responder aos questionários para mensuração dos estímulos dolorosos, que foram computados imediatamente após a resposta. Os resultados obtidos demonstraram uma eficiência anestésica favorável para os dois dispositivos carregados com os sais onde não houve diferença estatística quanto ao efeito, porém na relação efeito versus tempo o dispositivo com os dois sais apresentou melhor resultado para o teste térmico. Conclui-se que ambos os dispositivos (B e C) apresentaram efeito anestésico tanto tópico quanto em profundidade pela diminuição da dor provocada pelos dois testes (mecânico/térmico) propostos.

Palavras chave: bioadesivo, dispositivo polimérico, liberação modificada, anestesia local.

CALEFI PL. **Clinical evaluation of a non-invasive polymeric dispositive developed for local anesthesia.** Dissertation (Master´s Degree) – University of São Paulo, School of Dentistry of Ribeirão Preto, 2013.

ABSTRACT

The objective of this clinical study was to evaluate the efficacy of a cellulosic polymer dispositive loaded with anesthetic salt to prevent pain in dentistry pre-operative procedure, reducing or eliminating the use of gingival needles in infiltrative anesthesia. Three devices with bioadhesive property for the modified drug release in contact with the oral mucosa were tested: C- containing a core of lidocaine and prilocaine in equal concentrations; B- containing only lidocaine, and A- solely bioadhesive system, with no active ingredient (negative control). The release of active ingredients was made by fast-dissolves process, in a paired design. The devices were applied in the region of the superior premolars and 21 volunteers of both genders, healthy, aged (18 – 30) years selected for a clinical, randomized, controlled, crossover and triple-blind trial. The test of symptoms before and after application was performed using the electronic probe Florida Probe System® (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, USA), applied perpendicularly to the mucosal tissue, simulating the use of gingival needle a constant pressure of 25 grams, already calibrated by the system itself. It was supplemented by thermic test using the Roeko Endo-Frost® refrigerant spray (propane/butane/isobutane gas mixture stored in a pressurised can) for evaluation of pulp sensitivity. For the measurement of pain symptoms present / absent was used a visual analog scale (VAS) and an appendix of the Portuguese language version of the McGill Pain Questionnaire. Individuals have received instructions on how to answer the questionnaire for the measurement of painful stimuli, which would be counted immediately after the response. The results demonstrated a favorable anesthetic efficiency for both dispositive loaded with salts with no statistical difference in the effect, but for the relation effect versus time the dispositive with two salts showed better results. It can be concluded that both devices (B and C) presented as both topical and depth anesthetic by decreasing the pain caused by the two mechanical/thermal proposed tests.

Keywords: bioadhesive, polymeric dispositive, drug delivery system, local anesthesia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AL. Anestésicos Locais

nH. Número de Homens

nM. Número de Mulheres

SNC. Sistema Nervoso Central

HPMC. Hidroxipropilmetilcelulose

PCL. Cloridrato de prílocaina

LCL. Cloridrato de lidocaína

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 REVISTA DA LITERATURA 19

2.1 Características dos bioadesivos desenvolvidos para liberação modificada de fármacos na Odontologia 19

2.2 Características de anestésicos locais (tópicos e injetáveis) 21

2.2.1 A toxicidade existente no uso de anestésicos locais 26

2.2.2. A ansiedade frente à injeção de anestésicos locais com agulhas 29

3 PROPOSIÇÃO 31

3.1 Objetivo geral 31

3.2 Objetivos específicos 31

4 MATERIAL E MÉTODOS 33

4.1 Seleção dos Pacientes 33

4.2 Delineamento experimental 34

4.2.1 Aplicação do dispositivo polimérico nas áreas teste 34

4.2.2 Teste de sintomatologia pré e pós-aplicação do dispositivo 36

4.2.3 Equipamentos e Insumos utilizados para testes de Sensibilidade Gengival e Teste Térmico 36

4.2.4 Pré-aplicação do dispositivo 38

4.2.5 Pós-aplicação do dispositivo 38

4.3 Preparo do Dispositivo Polimérico (Filme Mucoadesivo) 39

4.3.1 Determinação das concentrações dos sais anestésicos para diferentes avaliações 41

4.3.2 Concentrações dos sais anestésicos 41

4.4 Preparo inicial dos pacientes 42

4.5 Aplicação do dispositivo nos pacientes após a calibração dos testes de Sensibilidade gengival e Térmico. 42

4.6 Monitoramento do efeito anestésico 43

4.6.1 Coleta das respostas (escores) para quantificação do efeito anestésico subjetivo. 44

4.6.2 Análise dos resultados 44

5 RESULTADOS **46**

5.1 Resultados da aplicação dos dispositivos em Teste Pareado pelos testes de sensibilidade gengival e térmico pela Escala Visual Analógica – E.V.A. 46

5.2 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para os testes de sensibilidade gengival e térmico. 48

5.2.1 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para os testes de sensibilidade gengival. 49

5.2.2 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para o teste térmico. 51

5.3 Resultados da aplicação dos dispositivos em Teste Pareado pelos testes de sensibilidade gengival e térmico utilizando como parâmetro de análise: "*Adapted Version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese*" Varolli e Pedrazzi (2006), (Grupo 9 da tabela 1). 52

6 DISCUSSÃO **54**

6.1 Aspectos gerais do sistema de liberação modificada para os anestésicos locais 54

6.2 Aspectos que corroboram com a utilização de anestésicos locais por filmes bioadesivos e sistemas de liberação modificada de fármacos 56

6.3 Parâmetros clínicos encontrados na literatura que demonstram a aplicabilidade dos bioadesivos no âmbito odontológico 57

7 CONCLUSÕES **63**

8 REFERÊNCIAS **65**

APÊNDICES **71**

APÊNDICE A - Questionários utilizados nos testes, para computação dos dados respondidos pelos indivíduos da pesquisa. 71

APÊNDICE B - Quadros demonstrativos da análise estatística realizada, gerada pelo Programa GraphPad Prism 77

ANEXOS **80**

ANEXO 1 - Certificado de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da FORP-USP 80

ANEXO 2 - Registro e aprovação na Plataforma Brasil. 81

ANEXO 3 - Exemplo do Termo de Compromisso assinado pelos voluntários da pesquisa. 82

1. Introdução

1 INTRODUÇÃO

A prática odontológica tem como um de seus pilares o restabelecimento da saúde e do bem estar dos seres humanos, uma das principais atuações é no alivio e/ou remoção de sintomas dolorosos, que gerem desconforto, mal-estar psíquico e social, impedindo muitas vezes os indivíduos de exercerem suas atividades rotineiras.

A dor é um sintoma indicativo de que o organismo está sob o efeito de ação nociva ao seu perfeito funcionamento; ou seja, serve de alerta, ao indivíduo que a sente, e por outro lado de importante ferramenta para o diagnóstico da lesão ou patogenia que está de algum modo interferindo com o bom funcionamento do organismo.

Não é simplesmente a captação/transmissão de estímulos nociceptivos, onde doenças ou injúrias provocam a produção de sinais neurais que vão ao encontro do sistema nervoso ativo, podendo ser o reflexo de experiências passadas e estados emocionais (Varoli e Pedrazzi, 2006).

Apesar dessa importante função de alerta, a dor provoca, no mínimo, desconforto, e às vezes pode ser excruciante, demandando tratamento para seu alívio, para sua remissão e mesmo como ação preventiva ao seu surgimento, eliminando ou aliviando o sintoma futuro, por exemplo, em ação clínico-terapêutica como na prática odontológica.

Assim, o desenvolvimento de fármacos e mecanismos que possam auxiliar no controle da dor, facilitam a atividade do Cirurgião Dentista, bem como o

conforto e a qualidade de vida dos indivíduos que estão sob efeito dos danos provocados pela sensação dolorosa.

O desenvolvimento de anestésicos locais eficientes e seguros pode ser considerado como um dos principais avanços da área odontológica no século XX (Moore e Hersh, 2010), possibilitando a realização e aprimoramento de procedimentos rotineiros e cirúrgicos, com ampliação do acesso ao tratamento dental a milhares de pacientes (A. D. A. House of Delegates, 2007).

Os Anestésicos locais são um grupo de fármacos utilizados para induzir a anestesia em nível local sem produzir inconsciência (Smith e Heaton, 2003).

Entretanto, ao mesmo tempo em que possibilitou seu crescimento, o uso da anestesia representa, paradoxalmente, umas das principais fontes de temor por parte do paciente, fazendo com que a visita ao consultório seja muitas vezes postergada e até evitada (Higgins, 2006).

Existem alguns estudos em que se tenta dimensionar a influência deste tipo de fobia sobre a saúde bucal da população. Embora seja um tema de grande subjetividade e, portanto, difícil avaliação, alguns autores demonstram que pelo menos 22% da população sofre de algum tipo de ansiedade relativa à execução de tratamentos dentais que envolvam uso de agulhas, provocando a evasão e a não procura de tratamento, existindo um grande impacto sobre a saúde bucal e qualidade de vida (Armfield, 2011; Garcha, Shetiya e Kakodkar, 2010; Mcgrath e Bedi, 2004; Pohjola et al., 2009; Smith e Heaton, 2003; Sokolowski, Giovannitti e Boynes, 2010).

Eitner et al. (2006) em um estudo epidemiológico relacionaram a ansiedade nos casos em que se evita o tratamento dentário, frente as reações da

ansiedade aos cuidados com a saúde bucal e necessidade de reabilitação oral, devido à fobia ao uso de agulhas.

A preocupação do conforto no pré, trans e pós-operatório dos pacientes bem quanto à ansiedade destes, são de grande relevância para a boa condução dos casos e procedimentos, sendo que na literatura estudos relacionam a ansiedade ao uso de agulhas e ao “medo” (Agdal et al., 2008).

Várias estratégias têm sido utilizadas para minimizar o desconforto do paciente, e dentre elas tem-se a utilização de procedimentos mais drásticos como a sedação e indução de anestesia geral e práticas menos invasivas como a utilização de equipamentos eletrônicos que causam menor sensibilidade quando à injeção do anestésico, além da utilização de formulações anestésicas tópicas.

As formulações para liberação de fármacos na cavidade oral que combinem características bioadesivas para prolongar o contanto com as mucosas e contenham um reservatório central que pode ser de liberação rápida para veiculação de fármacos anestésicos, caracterizam os anseios dos pesquisadores diante da possibilidade da quebra de paradigmas tanto dos cirurgiões dentistas quanto dos pacientes (Franz-Montan et al., 2007; Moraes et al., 2009).

Os estudos ao longo das décadas, a partir do início do uso de anestésicos locais injetáveis, se concentram em fatores como a menor toxicidade possível dessas substâncias, a efetividade da anestesia, o tempo de *start* do bloqueio físico das interações lipofílicas nos canais de sódio dos neuro-terminais que provocam o efeito anestésico e a introdução do uso de vasoconstritores para diminuição da absorção do anestésico (Clark e Yagiela, 2010).

Formulações para uso odontológico, destinadas à liberação tópica de fármacos anestésicos devem ser utilizadas localmente, entretanto, neste caso o

sistema de liberação deve ser capaz de dispor rapidamente o fármaco e ao mesmo tempo restringir sua liberação a uma pequena área, com adequado tempo de trabalho proporcionado pela duração do efeito anestésico (Clark e Yagiela, 2010).

Porém nota-se escassez de trabalhos que tratam de sistemas que possibilitem um efeito anestésico mais profundo a partir de uma formulação de uso tópico e que venha a possibilitar a substituição da injeção.

Dessa forma, representa um avanço em termos de desenvolvimento tecnológico e demonstra a existência de mercado para produtos de maior valor agregado.

Nesse sentido o presente estudo esteve voltado para a formulação de um bioadesivo com características que possibilitem a liberação modificada de sais anestésicos com efeito local para uso tanto superficial quanto profundo, diversificando o campo de ação desse mecanismo, com formulações para uso tópico que promovam um efeito mais preciso em procedimentos de curto e médio prazo.

Foram avaliados bioadesivos contendo prilocaína e/ou lidocaína (sais anestésicos), que possam trazer ganhos de qualidade significativos para a odontologia, tanto no âmbito de técnica, quanto nos quesitos já citados, na figura principal que é a ansiedade do paciente frente ao uso de agulhas gengivais.

2. Revista da Literatura

2 REVISTA DA LITERATURA

Durante a revista da literatura mostraram-se presentes para a idealização e realização deste trabalho alguns aspectos que por motivos didáticos são apresentados em tomos:

2.1 Características dos Bioadesivos desenvolvidos para liberaçãomodificada de fármacos na odontologia.

2.2 Características dos anestésicos locais (tópicos e injetáveis):

2.2.1 A toxicidade existente no uso de anestésicos locais

2.2.2 A ansiedade frente à injeção de anestésicos locais com agulhas

É escassa a literatura frente ao tema proposto, que demonstre a eficácia de formulações estudadas, em relação ao seu desenvolvimento e com resultados que possibilitem anestesias mais profundas.

2.1 Características dos bioadesivos desenvolvidos para liberação modificada de fármacos na Odontologia

Rathbone e Tuker (1993) descreveram em uma revisão, informações relativas ao mecanismo de absorção de fármacos em mucosa oral. As barreiras biológicas, que provavelmente são encontradas dificultando ou facilitando a penetração do fármaco na mucosa oral, pode fornecer a correta escolha do sistema

de liberação facilitando a otimização e o desenvolvimento racional de fármacos e sistemas de liberação bucal.

Nesse contexto o desenvolvimento atual da odontologia no âmbito farmacológico é bem direcionado à busca de novos mecanismos para a adesão de produtos/fármacos para o tratamento de bolsas periodontais, liberação prolongada de flúor como método curativo/preventivo, e adesão de biomateriais como membranas cirúrgicas em diferentes apresentações (Bruschi e de Freitas, 2005).

Os bioadesivos utilizados para a liberação na cavidade oral começam a ser desenvolvidos para fins específicos de liberação prolongada de fármacos, pois há evidências fortes que a cavidade oral é um ambiente atrativo para produção desses dispositivos, devido sua relativa permeabilidade e robustez, além do baixo risco de apresentar reações alérgicas, estresse e danos (Bruschi e de Freitas, 2005).

Formulações para uso odontológico, destinadas à liberação tópica de fármacos anestésicos devem ser utilizadas localmente, entretanto, neste caso o sistema de liberação deve ser capaz de dispor rapidamente o fármaco e ao mesmo tempo restringir sua liberação a uma pequena área, com adequado tempo de duração do efeito anestésico (Clark e Yagiela, 2010).

Essas formulações para uso local têm sido desenvolvidas principalmente para o tratamento de afecções da cavidade oral como ulcerações aftosas, infecções fúngicas, doença periodontal, entre outros (Fernandez et al., 2005).

Bruschi et al. (2007), estudaram sistemas de liberação de fármacos intrabolsa periodontal, utilizando géis a base de metronidazol com ação prolongada, permitindo o desenvolvimento de outras pesquisas em relação à bioadesividade e efetividade clínica no tratamento de pacientes com doença periodontal.

Em um estudo precursor, um líquido em fase cristalina contendo cristais de própolis foi utilizado para tratamento periodontal (com comprovado efeito anti-inflamatório), devido a possibilidade destes fármacos serem liberados e introduzidos *in situ* na cavidade oral (Bruschi et al., 2008).

Para Hearnden et al. (2011), os avanços tecnológicos em mucoadesivos, de liberação sustentada de drogas, com otimizadores de permeabilidade estão aumentando, mecanismos cada vez mais eficientes para tratar doenças bucais e sistêmicas. Ao tratar doenças orais, esses avanços resultam em maior eficácia terapêutica, e menor desperdício de medicamentos.

Há um fluxograma muito didático proposto por Hearnden et al. (2011), para representar a solução tecnológica da substituição da administração parenteral pela liberação sustentada de fármacos (Figura 1).

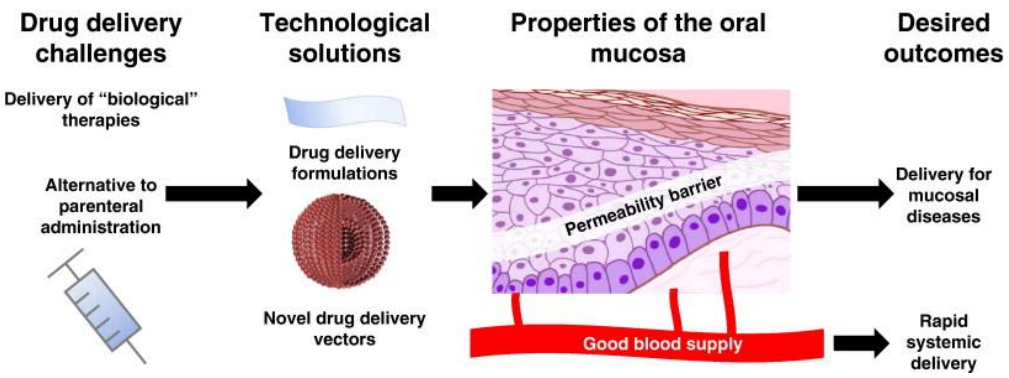


Figura 1. Fluxograma proposto por Hearnden.

2.2 Características de anestésicos locais (tópicos e injetáveis)

Os estudos do uso de anestésicos locais injetáveis ao longo das décadas se concentram em fatores como: a menor toxicidade possível dessas substâncias

anestésicas, a efetividade da anestesia, o tempo de *start* do bloqueio físico (por interações lipofílicas nos canais de sódio das membranas dos terminais dos neurônios) que provocam o efeito anestésico e introdução do uso de vasoconstritores para diminuir a velocidade de absorção do sal (Clark e Yagiela, 2010).

Apesar das precauções, alguma quantidade de fármaco sempre chega a outros órgãos, notadamente ao cérebro e ao coração, com consequências como: ansiedade com tremores, euforia, agitação, confusão, convulsões (incomum), depressão nervosa, em altas doses algum risco de depressão respiratória, vasodilatação e redução da frequência cardíaca, hipotensão arterial, hipertensão arterial, reações alérgicas (ADA House of Delegates, 2007).

Em um dos poucos estudos em que foi obtida anestesia profunda com a utilização de uma formulação tópica, Vickers e Punnia-Moorthy (1993) obtiveram 92% de sucesso no procedimento de anestesia pulpar, avaliado pelo teste elétrico de sensibilidade, com uma formulação contendo uma mistura eutética dos sais anestésicos lidocaína e prilocaína (EMLA®) em um pequeno número de voluntários. Este produto é indicado para anestesia dérmica em casos como o de prevenção da dor em coletas de sangue e na instilação de cateteres e procedimentos cirúrgicos superficiais.

O desenvolvimento de formulações intraorais para liberação de fármacos é uma área de interesse crescente no mercado de produtos farmacêuticos e odontológicos, possibilitando o desenvolvimento de fármacos para ação sistêmica ou local. As formas de administração sistêmica são normalmente veiculadas via sublingual ou através da mucosa das bochechas sob a forma de sistemas de dissolução rápida (*'fast-dissolve'*), nos quais o fármaco é liberado em um tempo

inferior a um minuto. A estes sistemas têm sido atribuídas vantagens como eliminação dos efeitos de primeira passagem e do contato com o ambiente hostil do estômago, assim como maior facilidade e conveniência de administração (Fernandez et al., 2005).

Existem estudos que demonstram a eficácia de bioadesivos como sistema de liberação de fármacos (*drug delivery system – DDS*) com finalidade anestésica para a exodontia, como relatado por Taware et al. (1997). Estes desenvolveram um *gel* a base de Lidocaína 2% ativado por saliva, para a extração de 49 dentes em 41 pacientes, tendo uma eficácia de 81,63% dos casos em relação à sensibilidade transoperatória, demonstrando a dificuldade de obtenção de um alto índice de sucesso.

Já Satya Bhushan e Nayak (2010), testaram a eficácia de dois géis anestésicos para anestesia infiltrativa profunda de Lidocaína 5% e Bupivacaína 5%, para avulsões de elementos dentais com comprometimentos periodontais de grau 1, grau 2, grau 3, observou-se que o gel de lidocaína 5% proporcionou ação mais rápida e foi mais eficiente que o gel de Bupivacaína 5%. Entretanto o tempo de duração anestésica foi maior para a Bupivacaína 5%, porém o gel não foi capaz de produzir analgesia em elementos com grau 1, concluindo que os géis anestésicos estudados não produziram efeito em relação a sua profundidade de ação.

Em um estudo realizado por Stoltenberg et al. (2007), foi avaliada a deposição intra-sulcular de um anestésico tópico (Benzocaína 20%), associado a injeção de lidocaína com e sem o uso do anestésico tópico em 21 pacientes, onde os indicies dolorosos aferidos por escala analógica de dor, 11 preferiram o uso do gel tópico antes da injeção. Comparando-se os gêneros feminino e masculino, houve

uma diferença significante em relação a dor transoperatória, onde houve relato de dor maior no grupo feminino em relação ao masculino.

Carr e Horton (2001) avaliaram um sistema de liberação tópica de um anestésico a base de lidocaína 20% em *patch* (produzido pela Noven Pharmaceuticals, Miami), comparado a anestésicos tópicos já existentes e um placebo, utilizando uma escala analógica de dor, concluindo que o uso de *patch* possui efeito tópico anestésico superior ao utilizado em forma de gel comumente usado. Este foi produzido a partir de polímeros formadores de hidrogéis (ex: polissacarídeos) revestido com materiais hidrofóbicos em uma de suas faces, fazendo com que apenas a face que está em contato com a mucosa intumesça e libere o fármaco.

Shin, Cho e Choi (2004), desenvolveram um gel de tetracaína objetivando uma melhora na penetração do anestésico aumentando o efeito tópico, fornecendo informações sobre os mecanismos de permeabilidade dos anestésicos aplicados localmente e levando ao desenvolvimento de um gel bioadesivo, com boas atividades de analgesia.

Araújo et al. (2010) desenvolveram filmes bioadesivos contendo anestésico Benzocaína para estudar a sua ação de permeação cutânea, em comparação com formulações comerciais, mostrando que a duração da analgesia induzida pela Benzocaína foi significativamente prolongada com os filmes em comparação com cremes comerciais.

Em um estudo randomizado foi comparada a eficácia de anestésicos tópicos para procedimentos dérmicos com anestesia local e para infiltrações convencionais, e comparar anestésicos a base de éster, com uma mistura eutética de anestésicos locais a base de amida (EMLA®) (Eidelman et al., 2005).

Entretanto em outro estudo com o intuito de minimizar o uso da injeção, foi proposto um spray nasal contendo 3% de tetracaína e 0,05% de cloridrato de oximetazolina (agente vasoconstritor usualmente utilizado em descongestionantes nasais) (Empresa: St. Renatus, LLC). O sistema possibilitou um efeito comparável à injeção de lidocaína. Este é o único produto que tem como proposta a substituição do uso da injeção do anestésico, que já concluiu com sucesso as fases iniciais de ensaios clínicos para procedimentos na arcada dentária superior (The FDA approval process 2011).

McCafferty e Woolfson (1993), em um estudo que comparou duas formulações existentes no Reino Unido, o creme EMLA® (prilocaína 2,5% e lidocaína 2,5%) gel e o Ametop™ (ametocaína 1%) modificado (disponível em patch para o estudo, comumente apresenta-se em gel) e um placebo, demonstrou a nova proposta em patch produziu maior efeito, frente aos testes em escala analógica de dor quando comparado ao EMLA® e ao placebo.

Jin e Shin (2008) propuseram um estudo utilizando procaína 10% em gel (Hidroxipropilmetilcelulose), com um promotor (éter 2-oleil polioxietileno) formulado para avaliar seus efeitos anestésicos na pele. A concentração do anestésico foi aumentada proporcionando uma liberação do fármaco mais rápida mostrando que houve uma melhora da permeação dos anestésicos, tanto pelos fatores térmicos quanto pelo uso do promotor.

Yamamura et al. (1999) relataramem dois casos utilizando o adesivo lm® de três camadas feito a partir de hidroxipropilcelulose contendo dibucaína (0,25 mg /cm^2) solúvel em água, projetado para alívio da dor grave devido a úlceras orais, causada por quimioterapia e / ou radioterapia. O resultado foi a diminuição da sintomatologia dolorosa desses dois pacientes citados no caso.

2.2.1 A toxicidade existente no uso de anestésicos locais

O primeiro anestésico local (AL), a cocaína, foi descoberto por acaso no século XIX. E foi isolada em 1860 por Albert Niemann. Depois Sigmund Freud estudou suas ações fisiológicas e Carl Koller introduziu a cocaína na pratica clínica, em 1884, como um anestésico de uso tópico em cirurgias oftalmológicas. Devido a sua toxicidade e propriedades adicionais, iniciou-se a pesquisa para a descoberta de substituintes sintéticos da cocaína, resultando na síntese da procaína, a qual se tornou o protótipo para os ALs por aproximadamente meio século. Em 1943, a lidocaína foi sintetizada originando, assim, a classe das aminoamidas (Malamed, 2005).

O mecanismo de ação dos ALs está ligado ao bloqueio reversível dos canais de Na^+ dependentes da voltagem, impedindo o influxo de Na^+ necessário para início e propagação dos potenciais de ação, mantendo a célula em estado de repouso. A anestesia local atua paralisando as terminações nervosas sensitivas periféricas, ou então, interrompendo a transmissão da sensibilidade à dor entre terminações (nociceptores) e o encéfalo. Esses agentes podem afetar também, os canais de potássio e de cálcio e agir em mecanismos intracelulares (Malamed, 2005; ADA House of Delegates, 2007).

Os ALs, em geral, são bases fracas, com valores de pKa em torno de 8-9, por isso estão parcialmente ionizados no pH fisiológico. Eles apresentam em sua estrutura uma ligação éster ou amida, a qual leva a uma maior ou menor susceptibilidade à hidrólise metabólica. As drogas contendo a função éster como a procaína, são normalmente inativadas pelas proteases no plasma ou nos tecidos. Os

fármacos contendo a função amida são mais estáveis e geralmente possuem tempo de meia-vida maior (Malamed, 2005; Paiva e Cavalcanti, 2005).

As características desejáveis para uma molécula anestésica incluem, além de longa duração de ação reversível e da seletividade para o bloqueio sensorial em relação ao bloqueio motor, a diminuição da toxicidade local e/ou sistêmica. Além disso, não deve ser irritante aos tecidos e também não causar lesão permanente às estruturas nervosas (ADA House of Delegates, 2007; Malamed, 2005; Paiva e Cavalcanti, 2005).

Nas últimas décadas novos estudos têm revelado outros efeitos potencialmente desejáveis dos ALs, além do efeito anestésico, mostrando um futuro promissor para essa classe de compostos.

Os ALs interferem com a função de vários órgãos nos quais ocorrem a transmissão do impulso nervoso. Os principais efeitos tóxicos dos ALs são decorrentes de sua absorção sistêmica, após administração local, e pode levar à neurotoxicidade e/ou cardiotoxicidade. Os ALs podem estímular do Sistema Nervoso Central (SNC), produzindo agitação, nervosismo e tremor. Altas concentrações podem provocar depressão do SNC e insuficiência respiratória, levando à morte. A toxicidade cardíaca é caracterizada pela redução da excitabilidade elétrica, condução, força e contração do miocárdio. Os ALs deprimem as contrações intestinais e também relaxam o músculo liso vascular e bronquial. E ainda podem afetar a transmissão na junção neuromuscular. Assim, o risco de toxicidade pode ser minimizado de acordo com as seguintes premissas: I) usar a menor concentração possível, se necessário diluir; II) evitar injeção direta no espaço intravascular; III) usar epinefrina para reduzir a absorção do AL pela corrente sanguínea e prolongar

os efeitos anestésicos. IV) modificar a dosagem para pacientes com maiores riscos de toxicidade sistêmica (Malamed, 2005).

A lidocaína representa o AL protótipo da classe das amidas. Produz anestesia mais rápida e intensa comparada a igual concentração de procaína. Suas ações simpaticolíticas somadas a sua ação anestésica podem substituir a procaína nos pacientes que tenham contra-indicação com os derivados do grupo do ácido p-aminobenzóico (PABA) ou ésteres, mas é 50% menos vasodilatadora que a procaína. Não deve ser utilizada em casos de hipersensibilidade ao grupo amida, em pacientes com transtornos neurológicos, cardíacos, hepático e com hiper ou hipotensão arterial severa não controlada (Ferreira, 1999).

Os ALs, em baixas concentrações, são capazes de suprimir a descarga espontânea em neurônios sensoriais responsáveis pela dor neuropática. Assim, eles têm sido longamente usados para analgesia na neuropatia diabética, neuralgias, lesões periféricas de nervos e distrofia simpática reflexa. Entretanto, apesar da sua eficácia no tratamento da dor, ALs sistêmicos têm seu uso limitado pelas suas reações adversas no sistema nervoso central (Ferreira, 1999).

O uso de formulações tópicas de ALs pode ser uma alternativa eficaz aos sistemas de liberação sistêmica no tratamento da dor crônica. Tais formulações são amplamente usadas como anestésicos tópicos em pequenos processos cirúrgicos e no tratamento da neuralgia pós-herpética (NPH), principalmente em idosos os quais são mais susceptíveis as reações adversas sistêmicas (Malamed, 2005; Ferreira, 1999).

2.2.2. A ansiedade frente à injeção de anestésicos locais com agulhas

Sokolowski, Giovannitti e Boynes (2010), demonstram em um estudo que 10% da população mundial possui fobia em relação aos procedimentos que envolvem agulhas injetáveis, sendo que a prevalência na população seria de 30% na faixa de 10 a 19 anos, e 24% de 20 a 29 anos.

Em um estudo sobre a associação entre ansiedade pré – operatória em tratamentos dentários e a qualidade de vida na população britânica, proposto por McGrath e Bedi (2004), foi observado que 90% da população (n = 3000) possuem alta ansiedade ao sentar-se na cadeira do dentista para procedimentos que envolvem uso de agulhas injetáveis.

Eitner et al. (2006) relacionaram em um estudo epidemiológico a intensidade da ansiedade nos casos em que se evita o tratamento dentário, as reações da ansiedade frente aos cuidado com a saúde bucal e a necessidade de reabilitação oral.

Assim, busca-se no presente estudo, por um lado controlar a dor em procedimentos odontológicos sem a necessidade de métodos invasivos (uso de agulhas), e também diminuir ou eliminar a ansiedade e o medo que a anestesia local injetável provoca nos pacientes, por meio de dispositivo polimérico carregado com sal ou combinação de sais anestésicos, para uso como bioadesivo mucogengival.

3. Proposição

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar clinicamente em estudo randomizado, *crossover*, controlado, pareado e triplo cego, a eficácia de um dispositivo polimérico carregado com os sais anestésicos prilocaína e/ou lidocaína, desenvolvido para anestesia local pré-procedimento operatório em odontologia, visando diminuir ou eliminar o uso de agulhas gengivais.

3.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, foram avaliadas duas versões de carregamento com sal(is) anestésico(s):

- Um filme mucoadesivo contendo Lidocaína, sal anestésico mais utilizado para anestesia local em Odontologia;
- Um filme mucadesivo contendo Lidocaína e Prilocaína analisando o comportamento dos sais quando contidos em um mesmo dispositivo;
- A eficácia dos mucoadesivos com princípio(s) ativo(s) em relação ao tempo de duração anestésica e sua profundidade (anestesia a nível mucoperiostal e pulpar), comparando-os com o controle (placebo) sem sais anestésicos.

4. Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico para testar a hipótese de que o uso de um dispositivo celulósico carregado com sal anestésico em contato com a mucosa poderia produzir efeitos anestésicos favoráveis à realização de procedimentos odontológicos com segurança e indolores promovendo a redução/eliminação do uso de agulhas gengivais para anestesias locais infiltrativas.

Este estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da FORP-USP (**Processo nº 0059.2112.8.0000.5419**) via Plataforma Brasil. Os indivíduos selecionados para a pesquisa foram informados verbalmente e por escrito sobre o objetivo e todas as etapas do estudo, além dos riscos e benefícios provenientes das terapias a serem utilizadas (Anexos 1 e 2). A participação no estudo foi voluntária e os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a utilização dos dados da pesquisa, de acordo com a Resolução n° 196/96 das Diretrizes e Normas do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 3).

4.1 Seleção dos Pacientes

Para a seleção dos indivíduos participantes da pesquisa foi realizada uma triagem prévia em cerca de 30 pacientes, por meio de anamnese e de um exame clínico, sendo selecionados 21 indivíduos. A seleção foi realizada por um profissional, auxiliado por alunos de iniciação científica, sob a supervisão do coordenador do projeto. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos. Os critérios de inclusão/exclusão no estudo foram:

- Boa saúde geral;
- Nenhum sinal de doença bucal;
- Mínimo de 24 dentes naturais;
- Ausência de uso de sedativos hipnóticos ou analgésicos por um período de um mês antes do início do estudo;
- Foram excluídos aqueles com hábitos de etilismo e/ou tabagismo.

4.2 Delineamento experimental

O tamanho da amostra foi calculado por um profissional com experiência em cálculos estatísticos, com o auxílio do *software* PASS 2005 (NCSS, Kaysville, EUA). O “n” amostral composto por 21 indivíduos foi proposto de acordo com a análise e revista de literatura realizada, observando que a média dos estudos varia entre 20 e 30 indivíduos, sendo assim foi determinado o n=21 para favorecer subdivisão dos grupos na aplicação dos testes, objetivando também a qualidade e calibração do operador, diminuindo possíveis vieses no estudo (Hsiao-Wu et al., 2007; Nakamura et al., 2012).

O experimento foi conduzido como estudo clínico, *crossover,* controlado, *randomizado* e com triplo-cegamento (farmacêutico manipulador, cirurgião dentista examinador e sujeito da pesquisa).

4.2.1 Aplicação do dispositivo polimérico nas áreas teste

Foram desenvolvidos três dispositivos poliméricos à base de hidroxipropilmetilcelulose: um Dispositivo sem o princípio ativo (controle/placebo),

outro com Lidocaína, Lidocaína e Prilocaína, em concentrações superiores às dos tubetes comerciais (20mg para Lidocaína e 30 mg para Prilocaína), os dispositivos possuíram 60mg de cada sal, com propriedade bioadesiva em contato com a mucosa oral, onde a liberação do fármaco deu-se pelo processo de *fast-dissolve*.

Nominados como: (**A**) placebo, (**B**) com o sal Lidocaína, (**C**) dispositivo contendo os dois sais anestésicos Lidocaína e Prilocaína, os quais foram aplicados após secagem da mucosa e posicionamento dos dispositivos com instrumento estéril na região dos primeiros pré-molares superiores correspondente ao fórnice do vestíbulo na área apical dos dentes 14 e 15, e 24 e 25, sendo a aplicação aleatorizada por método de sorteio com moeda não viciada, teste pareado, realizado pelo anotador.

Neste estudo *crossover*, cada um dos 21 indivíduos foi aleatoriamente alocado (por meio do *software* Planilha Excel), com n=7, foi realizada esta subdivisão somente para facilitar o controle e a aplicação nos dias marcados para a realização da avaliação clínica.

Obs: *O placebo (A) foi aplicado em todos os testes, e por tratar-se de um estudo crossover todos os indivíduos foram submetidos aos mesmos testes e aplicações dos dispositivos.*

Por tratar-se de um estudo *triplo-cego* nem o manipulador da fórmula, o clínico e os sujeitos da pesquisa, souberam em qual quadrante foram aplicados os dispositivos com os princípios ativos. Apenas o responsável pela colheita dos dados teve o conhecimento do lado em questão (anotador).

Entre cada período de testagem, foi obedecido um *washout* de uma semana (7 dias) para eliminar eventuais efeitos residuais entre as sequências.

4.2.2 Teste de sintomatologia pré e pós-aplicação do dispositivo

Para a mensuração da sintomatologia dolorosa foi utilizada ***a "Adapted Version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese"***, de Varolli e Pedrazzi (2006), mais especificamente um anexo do questionário (Grupo 9 da Tabela 1) – Figura 2 e pela E.V.A. Escala Visual Analógica – Figura 3.

9. SENSIBILIDADE	Insensibilidade	1.06 ± 0.24
	Sensibilidade	1.82 ± 0.81
	Que Machuca	2.53 ± 0.84
	Dolorida	2.29 ± 0.90
	Forte	3.95 ± 0.62

Figura 2. Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

Figura 3. Escala Visual Analógica – E.V.A. / V.A.S

Os indivíduos receberam instruções de como responder aos estímulos dolorosos, que foram computados imediatamente após cada resposta.

4.2.3 Equipamentos e Insumos utilizados para testes de Sensibilidade Gengival e Teste Térmico

Utilizou-se um instrumento para sondagem periodontal (Florida Probe® System, Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, USA), sistema composto por uma sonda exploradora conectada a um reostato acionado por pedal, e a um

software (FP32 versão 3.0.6.6 e o FP32 *Data Downloader*) instalado em um computador.

Foram capturados os registros das medidas com alta precisão e pressão controlada padronizadas pelo próprio dispositivo em 25g, com a proposta de adaptação de seu uso para a mensuração da sensibilidade dolorosa gengival em sentido perpendicular ao seu uso comum obtendo a resposta das fibras nervosas Delta responsáveis pela nocicepção no momento da punção/injeção de uma agulha gengival.

Para a mensuração da sensibilidade dolorosa pulpar foi utilizado o teste térmico a baixíssima temperatura (Roeko Endo-Frost® Coltène/Whaledent, Feldwiesenstrasse 209450 Altstätten, Switzerland), o Endo-Frost® (Coltène/Whaledent, Feldwiesenstrasse 209450 Altstätten, Switzerland), composto por uma mistura de gases (butano, propano e isobutano) que atinge uma temperatura mínima de -37,95°C (Moura-Netto et al. 2007), para a avaliação da profundidade anestésica pulpar pela resposta pelas fibras nervosas C (Figuras 4a, 4b e 4c).

Como descrito na literatura por Hsiao-Wu et al. (2007); Pitt Ford e Patel (2004); Peterson et al. (1999); Lin e Chandler (2008), a eficácia dos testes térmicos de vitalidade pulpar em comparação com os outros testes, o teste térmico a frio possui grande efetividade. Portanto justificou-se o uso do Roeko Endo-Frost® como método de análise à profundidade anestésica a nível pulpar.

Figura 4. a) Sistema de sondagem periodontal Florida Probe®, *software*, pedal e sonda; b) sonda periodontal; c) Roeko Endo-Frost® spray e haste de algodão.

4.2.4 Pré–aplicação do dispositivo

Para a análise pré-aplicação dos dispositivos, foram utilizados para calibração o Roeko Endo-Frost® 20 minutos antes do inicio da aplicação (**Obs**: *Foi necessário o período que antecedeu a avaliação, devido à resposta fisiológica hidrodinâmica do fluido intertubular, para que as fibras neurais retornassem ao seu estado de repouso após a excitação com a aplicação do teste térmico.)* e o Florida Probe®, para mensuração do limiar de dor do paciente pré–aplicação, em estudo pareado, que determinou a obtenção dos escores iniciais, em ambos os lados.

4.2.5 Pós-aplicação do dispositivo

O período (tempo) de penetração (difusão) do sal anestésico foi calculado a partir dos cinco primeiros minutos após a aplicação dos dispositivos, o inicio da ação (tempo de indução) foi denominado **T1 = 5min**. Adicionalmente foram avaliados os tempos **T2 = 15 min**, **T3 = 25 min** e **T4 = 50 min** após a aplicação do dispositivo**.**

Os tempos de aplicação dos testes por experimentação, foram os seguintes, com as respectivas justificativas:

1. Florida Probe® = A sonda já possui os 25 gramas calibrados eletronicamente desde o contato da ponta ativa com o tecido, ela foi aplicada até o final do curso da mesma, onde existe um cursor na haste que limita a inserção (auxilia na visualização da medida quando para uso periodontal), assim, não há um tempo médio de pressão, uma vez que a metodologia é inédita para esse

equipamento designado para mensuração de profundidade de sulco gengival/bolsa periodontal);

2. Endo-Frost® = 5'' (cinco segundos) de acordo com a recomendação do fabricante, aplicado com pontas de algodão na região vestibular dos dentes-alvos a meio caminho entre o terço médio coronário e o limite cervical (próximo à gengiva marginal).

A mensuração seguiu-se da seguinte forma:

T1 = 5 min – Aplicação do Florida Probe®

T2 = 15 min – Aplicação do Roeko Endo-Frost® e do Florida Probe®

T3 = 25 min – Aplicação do Florida Probe®

T4 = 50 min – Aplicação do Roeko Endo-Frost® e do Florida Probe®

O objetivo de determinar o tempo de ação da anestesia foi embasar o estudo, tanto em sua aplicação quanto em sua eficácia.

4.3 Preparo do Dispositivo Polimérico (Filme Mucoadesivo)

Filmes poliméricos mucoadesivos com diferentes composições foram obtidos por evaporação do solvente. As formulações foram compostas por polímero mucoadesivo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC K100 Premium LV), plastificante (glicerol 85%) e diferentes proporções entre cloridrato de prilocaína (PCL) e cloridrato de lidocaína (LCL) dispersos em solução tampão fosfato 0,1M (pH 7,0).

O plastificante foi homogeneizado em tampão fosfato 0,1M, pH 7,0. Nesta solução foram dissolvidos os fármacos, e em seguida disperso o polímero, sendo o conjunto mantido sob agitação branda em agitador mecânico RW 20 digital (IKA® do Brasil, Campinas, SP, Brasil) a 100 rpm por 24h. Após repouso por 1 hora a

temperatura ambiente para a retirada de bolhas, os hidrogéis foram espalhados em placas de policarbonato com área total de 144 cm^2. As placas foram colocadas em câmara climática TE4003 (Tecnal Ltda, Piracicaba, SP, Brasil) mantida a temperatura de 50 ± 1ºC e umidade relativa de 50 ± 2% por 24 horas para secagem dos hidrogéis. Após a secagem, foi avaliada a espessura dos filmes livres e estes foram revestidos com papel auto-adesivo (Contact) e cortados em fragmentos retangulares de 2 x 1 cm (2 cm^2). Os filmes foram mantidos em dessecador a 25ºC e umidade relativa de 53 ± 2% (obtida com solução saturada de nitrato de magnésio hexahidratado) até o momento do uso.

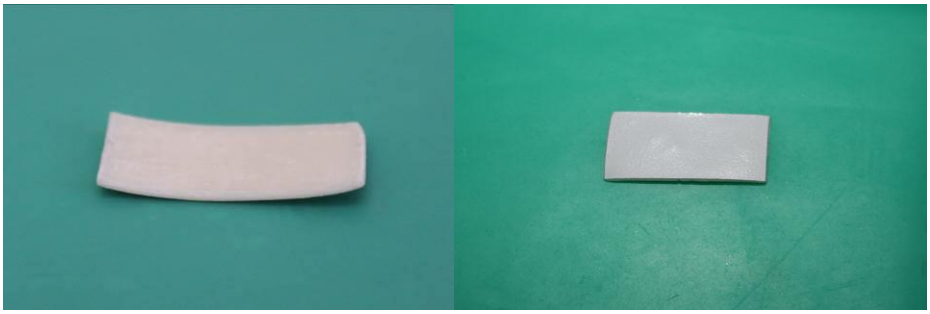


Figura 5 – Filme Bioadesivo a) Superfície mucoadesiva; b) Superfície isolada

Os dispositivos foram preparados por um farmacêutico com o suporte do Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico (LPDF), Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Esse laboratório, sob a supervisão do Prof. Dr. Osvaldo de Freitas, vem trabalhando na pesquisa e desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para administração na cavidade oral.

4.3.1 Determinação das concentrações dos sais anestésicos para diferentes avaliações

A quantificação das concentrações dos sais anestésicos nos dispositivos, bem como a produção dos dispositivos utilizados foi realizada pelo ensaio de permeação e a partir da comunicação das avaliações clínicas para o farmacêutico responsável, o que caracterizou uma multidisciplinariedade bastante efetiva.

Primeiramente foram utilizadas as concentrações padronizadas nos tubetes comerciais, os quais contém 20 mg do sal anestésico para a Lidocaína, e 30 mg de Prilocaína. A partir destas concentrações-padrão foram testadas concentrações diferentes, de acordo com as necessidades do estudo.

Finalmente foi escolhida a concentração de 60 mg de cada sal anestésico, após os estudos pilotos, para que fosse obtida uma anestesia mais efetiva, pois neste primeiro momento não utilizou-se nenhum promotor para a permeação ser potencializada, sequer vasoconstritores, pois era premissa do estudo observar o comportamento do sal anestésico e dos compostos do filme bioadesivo testado.

4.3.2 Concentrações dos sais anestésicos

Para a produção dos dispositivos bioadesivos, foram utilizados os insumos relacionados na Tabela 1.

Tabela 1. Composição dos dispositivos poliméricos avaliados.

Formulação	PCL (g)	LCL (g)	HPMC K100 LV (g)	Glicerol (g)	Tampão fosfato 0,1M (pH 7,0)
A	-	-	1,5	0,085	q.s.p. 50g
B	-	8,64	1,5	0,085	q.s.p 50g
C	4,32	4,32	1,5	0,085	q.s.p 50g

Tabela 1: Composição dos hidrogéis que deram origem aos filmes poliméricos mucoadesivos (Obs: carga dos filmes contendo fármaco é de 60 mg/cm^2, totalizando 120 mg nos dispositivos usados nos estudos clínicos).

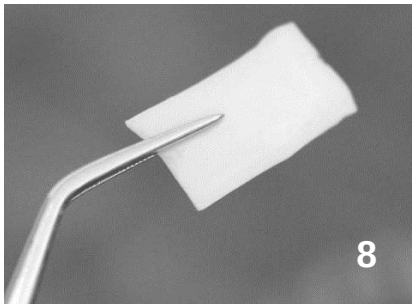
4.4 Preparo inicial dos pacientes

Após a seleção dos participantes do trabalho, iniciou-se o preparo prévio dos mesmos para o estudo, que constituiu na limpeza da superfície da mucosa com compressa gaze embebida em água destilada, com o intuito de remoção do biofilme e matéria alba existente. Os voluntários também receberam orientações para que fosse realizada a higienização bucal prévia ao início avaliação.

Terminada esta etapa, os indivíduos foram orientados quanto aos testes e como seriam conduzidos para que pudessem responder aos questionários de maneira segura.

4.5 Aplicação do dispositivo nos pacientes após a calibração dos testes de Sensibilidade gengival e Térmico

A sequência de aplicação dos dispositivos poliméricos designados para anestesia local tópica está descrita a seguir nas figuras 6, 7, 8, 9 e 10.



Figuras: 6- Limpeza da mucosa e da superfície vestibular dos elementos dentais; **7-** Região dos pré-molares e fórnice do vestíbulo gengival; **8-** Filme manipulado com Pinça clínica; **9-** Posicionamento do filme mucoadesivo; **10-** Filme mucoadesivo posicionado.

4.6 Monitoramento do efeito anestésico

O monitoramento da sensibilidade dolorosa foi realizado com a finalidade de avaliar o tempo desde o inicio dos testes (pré-aplicação), 5 minutos após a aplicação do dispositivo correspondente ao tempo **T1,** e subsequente os tempos **T2 = 15 min, T3 = 25min e T4 = 50 min**.

4.6.1 Coleta das respostas (escores) para quantificação do efeito anestésico subjetivo

Cada resposta foi anotada e arquivada imediatamente após o teste pelo Anotador da pesquisa de acordo com as instruções prévias dadas pelo pesquisador responsável pela aplicação do teste.

4.6.2 Análise dos resultados

A obtenção dos escores foi repetida após T0, T1, T2, T3 e T4, com 7 dias de *washout* entre cada aplicação/mensuração, sendo que nos tempos T0, T1, T2 T3 e T4 foram realizados os testes de sensibilidade gengival utilizando o Florida Probe®, e o teste Térmico o Roeko Endo-Frost® somente nos tempos T2 e T4 como já justificado anteriormente.

A análise dos resultados dos parâmetros clínicos (teste de sensibilidade gengival e térmico) foram realizados com auxílio do *software* GraphPad Prism (*Graph Pad Software*, 7825 Fay Avenue, Suite 230, CA 92037 USA).

Para isso, foi feita uma média aritmética dos escores obtidos em relação aos tempos propostos para cada análise e por se tratar de escores e dados não paramétricos foi realizada à análise de variância dos escores (Two-way ANOVA), seguido pelo teste de Kruskal-Wallis. Em ambas as análises, as diferenças significantes foram assinaladas quando $p \geq 0,05$, com 95% de intervalo de confiança.

5. Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Resultados da aplicação dos dispositivos em Teste Pareado pelos testes de sensibilidade gengival e térmico pela Escala Visual Analógica – E.V.A.

Os resultados da aplicação dos dispositivos são apresentados na forma de tabelas (Tabelas 2 e 3) e gráficos (Gráficos 1 a 9).

Tabela 2. Média dos escores obtidos – Lado Direito/Esquerdo – Pareado (∑ Ld + Le) – Florida Probe®

Florida Probe®	T = 0 (inicial)	T1 5 min	T2 15 min	T3 25 min	T4 50min
Sem Dispositivo	7/8	*	*	*	*
Dispositivo A	*	**6**	**5**	**5**	**4**
Dispositivo B	*	**2**	**1**	**2**	**2**
Dispositivo C	*	**1**	**2**	**2**	**1**

Tabela 3. Média dos escores obtidos – Lado Direito/Esquerdo – Pareado (∑ Ld + Le) – Roeko Endo-Frost®

Roeko/ Endo-Frost®	T = 0 (inicial)	T1 5 min	T2 15 min	T3 25 min	T4 50min
Sem Dispositivo	6/7	*	*	*	*
Dispositivo A	*	*	**4**	*	**6**
Dispositivo B	*	*	**2**	*	**3**
Dispositivo C	*	*	**2**	*	**1**

O gráfico 1 representa o comportamento anestésico de cada dipositivo avaliado, onde nota-se diferenças estatísticas em relação ao dispositivo A, frente aos dispositivos B e C, porém não houve diferença estatisticamente significante em relação aos dispositivos B e C, para o teste de sensibilidade gengival.

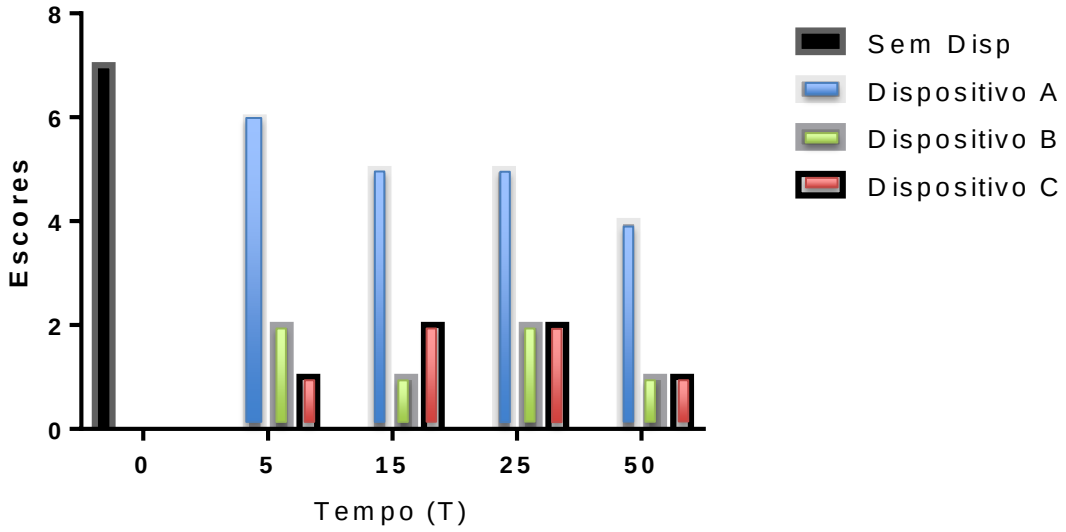


Gráfico 1 – Representa a média aritmética da relação escores versus tempo (T1, T2, T3 e T4) Dispositivos A, B e C; no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe®.

O gráfico 2 representa o comportamento anestésico de cada dipositivo avaliado, onde nota-se diferenças estatísticas em relação ao dispositivo A, frente aos dispositivos B e C, porém houve diferença estatisticamente significante em relação aos dispositivos B e C, para o teste térmico, no T4=50 min, o dispositivo C apresentou melhores resultados.

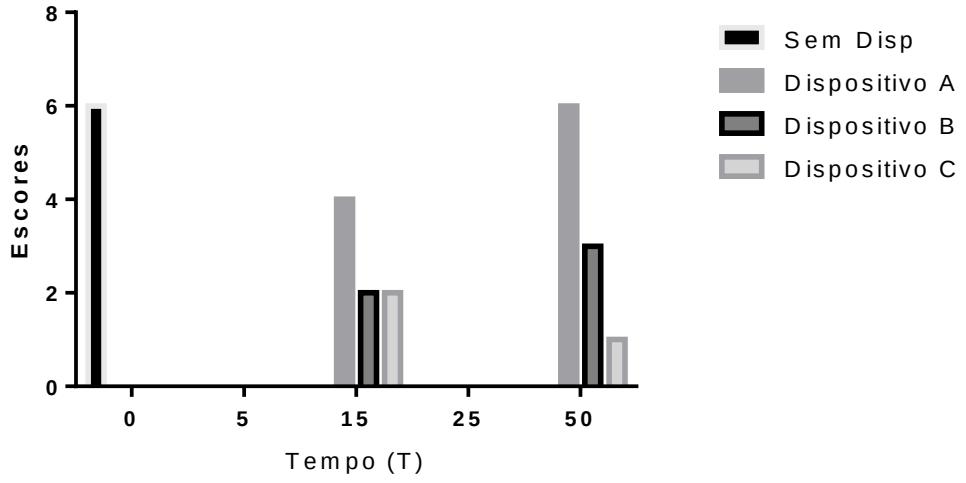


Gráfico 2 – Representa a média aritimética da relação dos escores versus tempo dos Dispositivos A,B e C; no teste térmico à frio Roeko Endo-Frost®.

5.2 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para os testes de sensibilidade gengival e térmico

Os resultados clínicos frente às análises realizadas pelos testes de análise de variância ANOVA desmonstraram que há diferença estatística em relação aos homens e as mulheres frente aos dispositivos testados para o teste Térmico à frio.

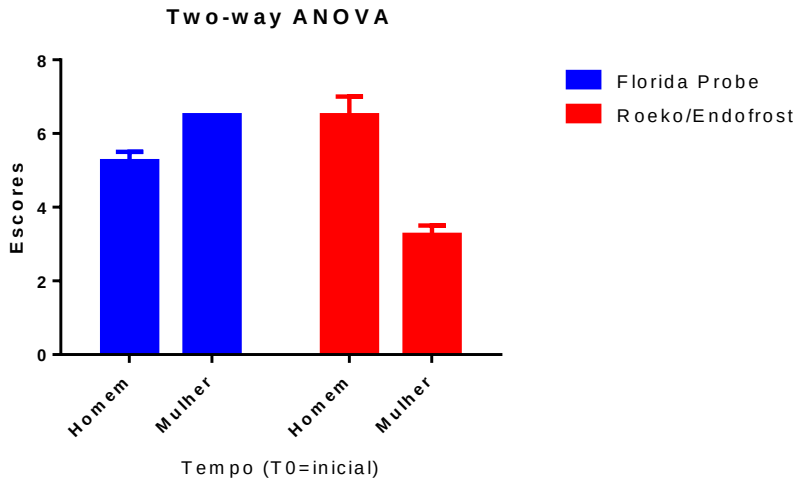


Gráfico 3 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T0= inicial); no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® e Teste Térmico com o Roeko/ Endo-Frost®, em teste pareado Direito/Esquerdo entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10.

5.2.1 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para os testes de sensibilidade gengival

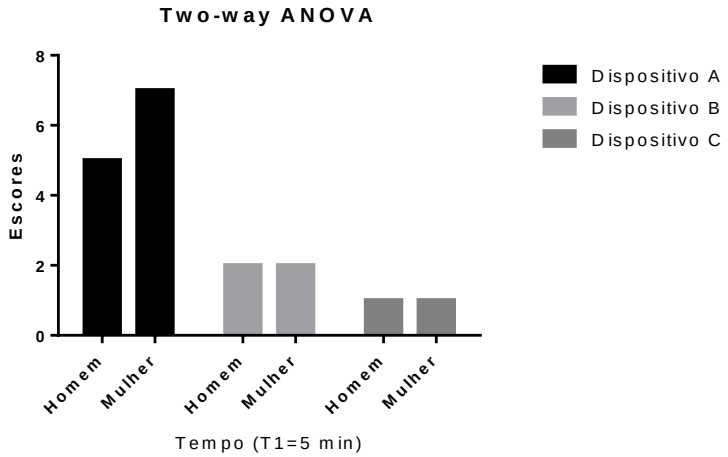


Gráfico 4 – Representa a analise de variância da relação escores versus tempo (T1= 5min) Dispositivos A, B e C; no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10.

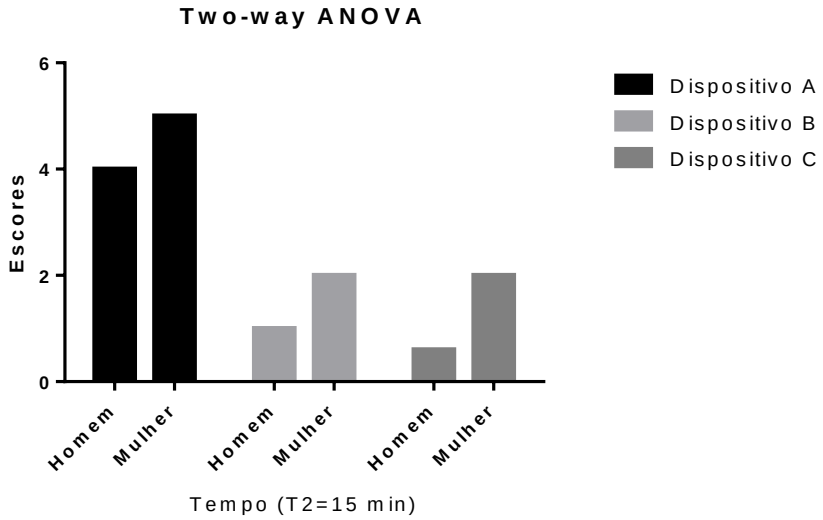


Gráfico 5 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T2= 15min) Dispositivos A, B e C; no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10

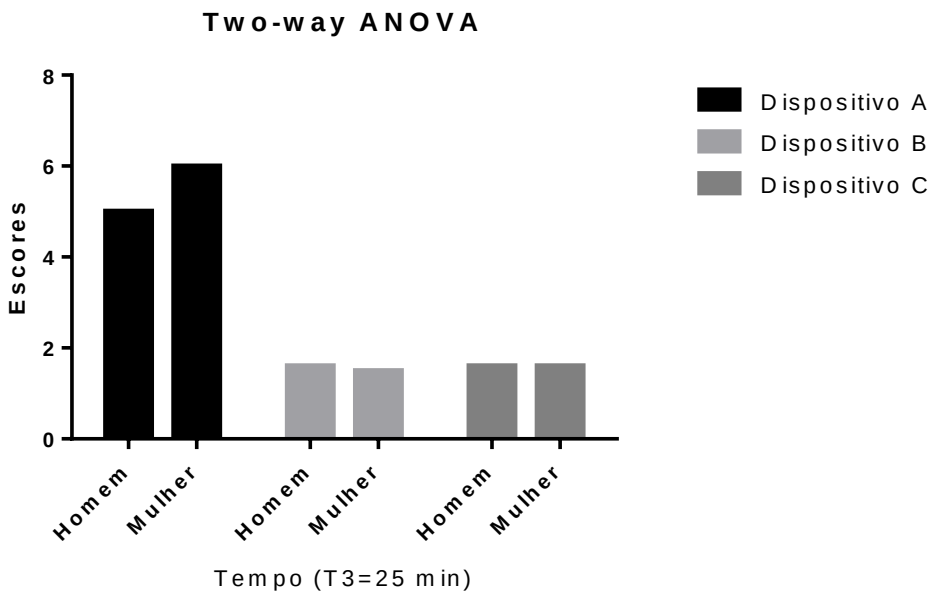


Gráfico 6 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T3= 25min) Dispositivos A, B e C; no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10

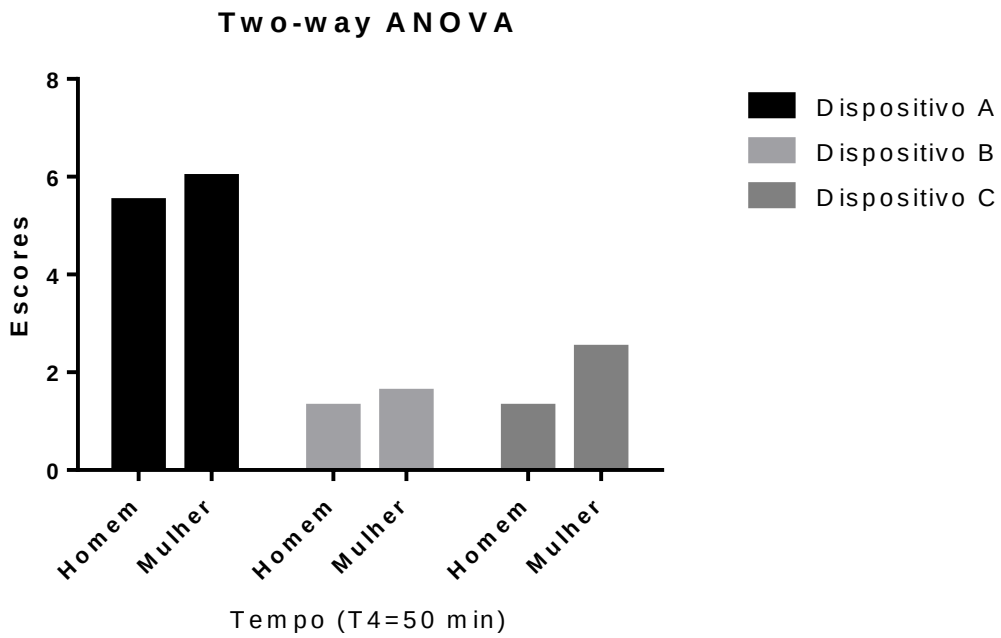


Gráfico 7 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T4= 50min) Dispositivos A, B e C; no teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10

5.2.2 Resultados da análise dos escores subdividindo em 2 grupos separados por Gênero para o teste térmico.

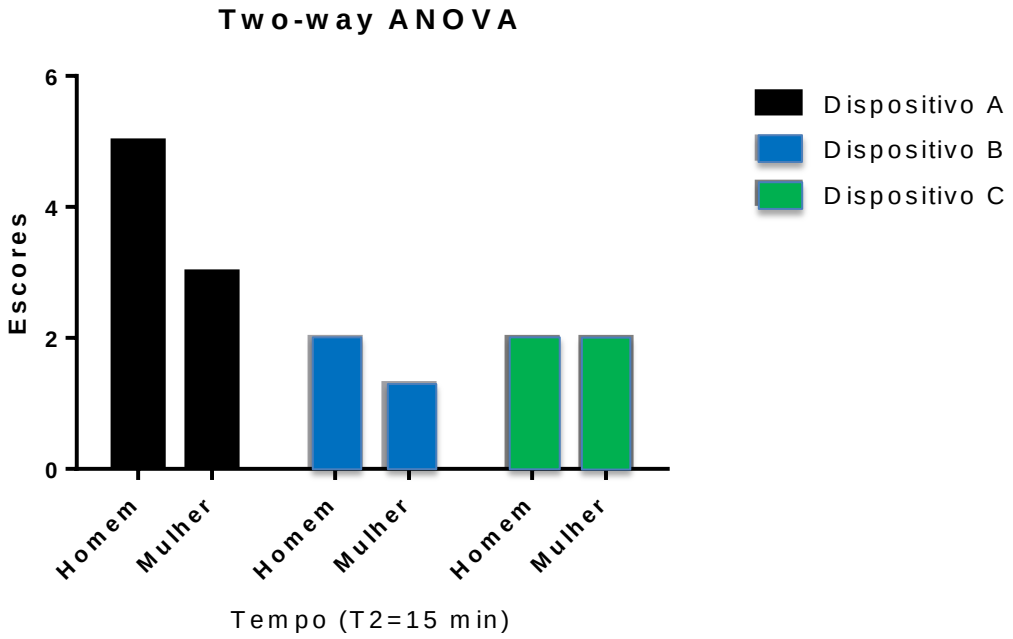


Gráfico 8 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T2= 15min) Dispositivos A, B e C; no Teste Térmico com Roeko/ Endo-Frost® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10

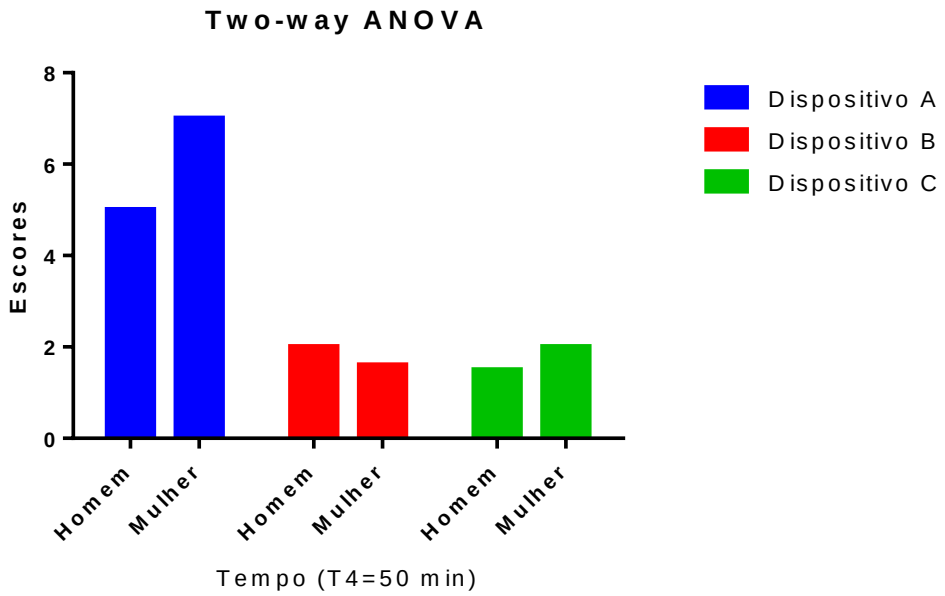


Gráfico 9 – Representa a análise de variância da relação escores versus tempo (T4= 50min) Dispositivos A, B e C; no Teste Térmico com Roeko/ Endo-Frost® entre Homens e Mulheres. nH=11 e nM=10.

5.3 Resultados da aplicação dos dispositivos em Teste Pareado pelos testes de sensibilidade gengival e térmico utilizando como parâmetro de análise: "*Adapted Version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese*" Varolli e Pedrazzi (2006), (Grupo 9 da tabela 1).

A cada tempo (T), foi aplicado o Questionário McGill adaptado à Língua Portuguesa (Varolli e Pedrazzi, 2006) grupo 9, que trata do fator sensibilidade, por meio de uma escala nominal, pode-se avaliar as diferentes sensações nos tempos propostos, possibilitanto de maneira generalizada a avaliação dos testes de sensibilidade gengival e térmica, que resultam no gráfico a seguir:

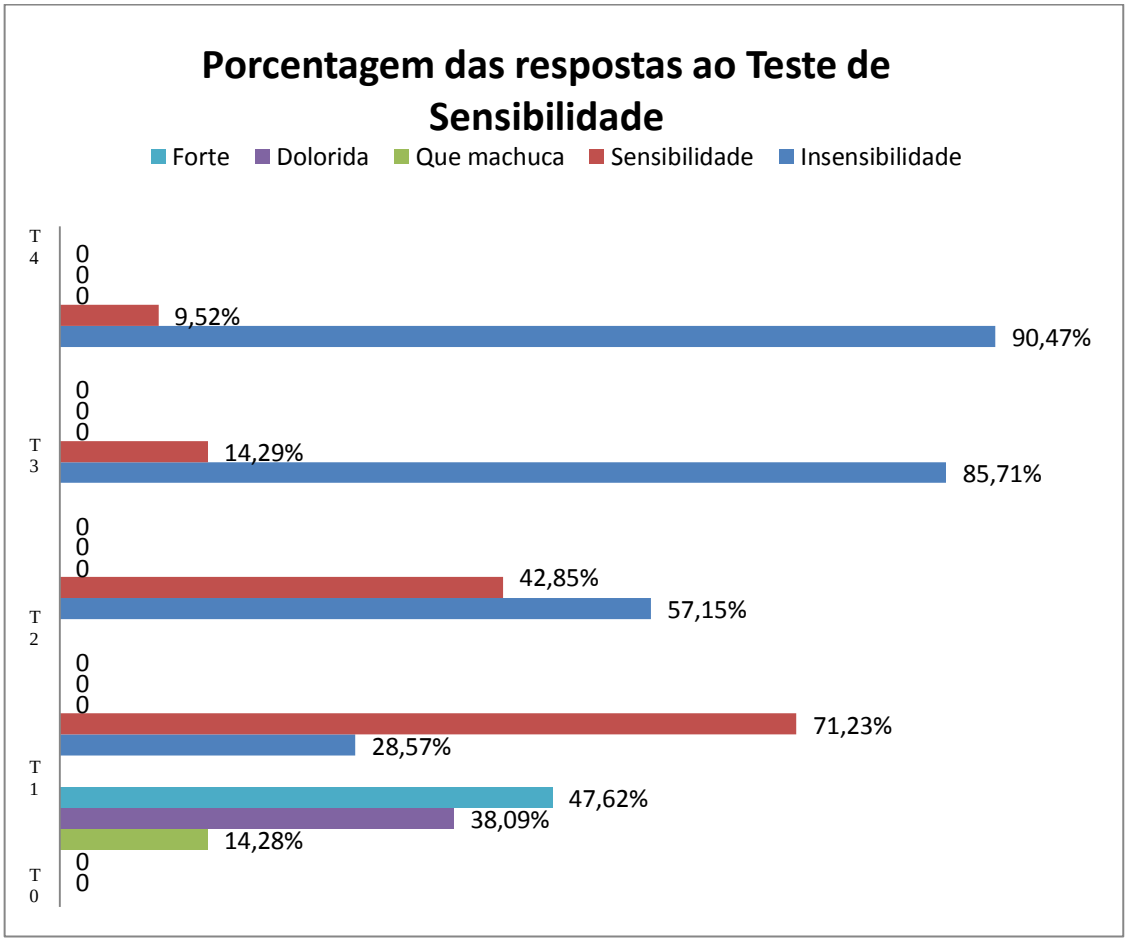


Gráfico 10 – Representa a Porcentagem das respostas ao teste de sensibilidade gengival com o Florida Probe® e Teste Térmico com o Roeko/ Endo-Frost®, em teste pareado Direito/Esquerdo, utilizando ***"Adapted Version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese"*** **Varolli e Pedrazzi (2006), (Grupo 9 da tabela 1).**

6. Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais do sistema de liberação modificada para os anestésicos locais

As características desejáveis para um anestésico local (AL) incluem, além de longa duração de ação, a diminuição da toxicidade local e/ou sistêmica. Uma alternativa que atualmente tem se mostrado capaz de promover estes efeitos desejáveis é a liberação modificada dos anestésicos, por meio do desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Alguns exemplos de sistemas de liberação de fármacos amplamente estudados atualmente são os lipossomas, micro e nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas e géis mucoadesivos. (Cereda et al. 2006)

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em determinado tecido ou órgão alvo. Estes sistemas agem como compartimentos transportadores de fármacos ou outras moléculas ativas tendo a capacidade de alterar as propriedades terapêuticas do fármaco a eles incorporados, levando a inúmeras vantagens, como o aumento da estabilidade do fármaco, liberação mais lenta e prolongada, diminuição da toxicidade, entre outras (Cereda et al. 2006; De Melo et al. 2011).

Nesse estudo foi utilizado um sistema de liberação modificada por filmes poliméricos associados aos anestésicos locais, proposta essa que pode indicar principalmente para estudos futuros, que há possibilidade do uso de plataformas diferentes e seguras para a administração de anestésicos locais, a utilização e modificação de concentrações dos sais anestésicos após a definição de um produto final, indicando que há um caminho longo e de grande avanço nesse ramo da farmacotécnica.

Entretanto, a anestesia profunda e por tempo adequado nas regiões estratégicas da mucosa bucal requer a penetração do anestésico em quantidades efetivas para o efeito requerido. A velocidade de liberação e permeação do fármaco podem, no entanto, ser aumentadas e moduladas por meio do uso de adjuvantes farmacotécnicos adequados.

Os estudos de Bruschi e de Freitas (2005) e Hearnden et al. (2011), demonstram que a acessibilidade da mucosa oral frente aos fármacos é excelente devido a grande presença de vasos sangüíneos, a rápida reparação tecidual e a alta permeabilidade, por isso torna-se um local atraente para a liberação local ou sistêmica de fármacos. Os avanços tecnológicos no uso de mucoadesivos,a liberação sustentada de drogas, os intensificadores de permeabilidade e os vetores de distribuição de fámacos estão aumentando. A cada dia esses avanços resultam em maior eficácia terapêutica, reduzindo o desperdício de medicamentos.

Evidencia-se portanto que a possibilidade de utilização segura de fármacos com fins anestésicos é um avanço tecnológico e de grande valia. Não só pelo custo reduzido e a facilidade de manuseio, mas também pelo maior controle da quantidade administrada e da região a ser anestesiada pelos sistemas de liberação modificada.

6.2 Aspectos que corroboram com a utilização de anestésicos locais por filmes bioadesivos e sistemas de liberação modificada de fármacos

A estrutura celular da mucosa oral facilita a inserção devido à presença de diferentes rotas pelas quais os medicamentos podem atravessá-la. Os fármacos que atuam sobre os receptores da superfície celular de queratinócitos são aqueles que se destinam a produzir uma ação no tecido conjuntivo ou para liberação sistêmica, idealmente, atravessam o epitélio por via extracelular sem ser internalizados pelas células do epitélio.

Fármacos e agentes terapêuticos que atuam sobre alvos intracelulares do epitélio, devem ser facilmente internalizados pelas células e retidos no epitélio, assim através da permeabilidade penetram no interior do periósteo (no caso de anestesias locais infiltrativas gengivais), alcançando as fibras nervosas e promovendo a interação dos cátions do sal anestésico com os canais de Na^+, o que possibilitam a ação da base sobre a bainha dos nervos promovendo o bloqueio local dos impulsos. Este representa o mecanismo básico dos anestésicos locais, sem a necessidade de ruptura dos tecidos por meio de agulhas gengivais.

O benefício terapêutico dos diversos fármacos administrados na forma tradicional é, algumas vezes, limitado pelas propriedades físico-químicas (solubilidade) e toxicológicas dos mesmos ou até por barreiras fisiológicas. Através do desenvolvimento de sistemas de liberação controlada (modificada), é possível manipular algumas dessas propriedades além de melhorar os efeitos terapêuticos dos fármacos favorecendo sua utilização clínica.

As pesquisas com formulações de anestésicos locais de liberação controlada têm mostrado resultados promissores, porém apesar dos grandes

avanços no desenvolvimento das formulações, estudos ainda são necessários para a determinação da razão de liberação dos anestésicos em plataformas bioadesivas bem como a estabilidade das preparações, o controle de alguns efeitos como liberação lateral do composto anestésico produzindo anestesia tópica de outras regiões por veiculação salivar, mesmo que controlada. Por isso, modificações nos métodos de preparação e/ou variações na composição dos bioadesivos têm sido amplamente desenvolvidos com o objetivo de aumentar a eficiência dos anestésicos locais aplicados pelo método proposto. Esse foi um dos objetivos do presente trabalho.

6.3 Parâmetros clínicos encontrados na literatura que demonstram a aplicabilidade dos bioadesivos no âmbito odontológico

No presente estudo optamos pelo uso dos sais anestésicos de mais ampla aplicação na clínica odontológica, a Lidocaína e a Prilocaína.

Yamamura et al. 1999 utilizaram em dois relatos de caso o adesivo lm® de três camadas feito a partir de hidroxipropilcelulose contendo dibucaína (0,25 mg /cm^2) solúvel em água, projetado para alívio da dor grave devido a úlceras orais, causada por quimioterapia e/ou radioterapia. Eles obtiveram como resultado a diminuição da sintomatologia dolorosa desses dois pacientes citados no caso.

Leopold et al. (2002) propuseram um estudo para a utilização de um adesivo comercial contendo Lidocaína 20%, para que fosse avaliada a concentração plasmática e uma possível modificação da formulação para ser utilizada em crianças promovendo uma maior segurança atrelado a um tempo satisfatório em alguns tratamentos dentários.

No estudo de Carr e Horton (2001) um adesivo contendo Lidocaína a 20% foi colocado em contato com a mucosa por um período de 15 minutos, sendo o efeito mantido por até 45 minutos. Embora seja um sistema que permita sustentar a duração do efeito anestésico por um maior período de tempo, não se conseguiu dados sobre sua avaliação como um candidato à substituição da anestesia infiltrativa ou de bloqueio nervoso visando à realização de procedimentos mais invasivos.

No entanto é possível afirmar que os filmes testados nesta avaliação, obtiveram efeito superior quando comparados com o estudo de Carr e Horton (2001), pois conseguiu-se respostas melhores aos estímulos, por pelo menos 50 minutos com manutenção satisfatória dos indicadores de sensibilidade gengival e pulpar.

Em ambas as pesquisas citadas, pôde-se observar por meio dos relatos que a utilização de sistemas de liberação modificada, é bem indicada tanto pela sua segurança, quanto pelos indícios de que é possível uma anestesia tópica mais profunda. Isso vem ao encontro da necessidade do desenvolvimento de um dispositivo que aliasse a segurança e a eficiência para sua utilização, como foi proposto neste estudo, viabilizando a produção de sistemas de liberação modificada de fármacos para uso anestésico que atingisse tal objetivo. A maior eficácia está relacionada à segurança e ao controle da ansiedade.

No presente estudo, experimentamos diferentes concentrações dos anestésicos até que chegássemos aos dispositivos a serem testados, contendo 60mg de Lidocaína para o Dispositivo B e 60mg de Lidocaína + 60mg de Prilocaína para o Dispositivo C em um filme bioadesivo. O que determinou essas concentrações foram os estudos pilotos realizados para a obtenção da formulação

objetivando um resultado final que pudesse nortear este e outros estudos que serão realizados a partir dessa avaliação.

Outro fator que o diferencia da literatura atual e que embasou a hipótese aqui testada, foi a utilização de géis ou filmes com concentrações diferentes ou até mesmo outros sais anestésicos utilizados em odontologia, como em Vickers e Punnia-Moorthy (1993) que utilizaram uma mistura eutética de Lidocaína a 2,5% e Prilocaína a 2,5% (EMLA®) e obttiveram 92% de sucesso em anestesia pulpar e gengival.

Shin, Cho e Choi (2004), desenvolveram um gel de tetracaína, Satya Bhushan e Nayak (2010) avaliaram a eficácia de dois géis anestésicos a base de Lidocaína 5% e Bupivacaína 5%, Taware et al. (1997) um patche a base de Lidocaína 2% ativado por saliva, Stoltenberg et al. (2007), avaliaram a deposição intra-sulcular do anestésico tópico Benzocaína 20%; e McCafferty e Woolfson (1993), compararam duas formulações o creme EMLA® (Prilocaína 2,5% e Lidocaína 2,5%) gel e o Ametop™ (ametocaína 1%) modificado em patch.

Ficou claro por meio dos experimentos clínicos que, quando aplicados em regiões de fibras nervosas livres (mecanismo de anestesia infiltrativa), para testes de pressão (mecânicos) obtivemos resultados de diminuição da sensibilidade dolorosa gengival a partir dos T1 = 5min, tendo como principal tempo de ação máxima os tempos T2 = 15min e T3 = 25min, porém mantendo-se até o T4 = 50min. Isso indica que tanto para os Dispositivo B, quanto para o Dispositivo C, não houve diferenças estatísticas em relação ao tempo de indução anestésica para o Teste de Sensibilidade Gengival proposto.

Já, no Teste Térmico à Frio, pode-se observar uma diferença nas médias apresentadas, no qual o Dispositivo B teve um comportamento semelhante ao

Dispositivo C, no tempo de indução T2 = 15 min, porém no T4 = 50 min houve, diferença estatística, onde se pode deduzir que o Dispositivo C (Lidocaína 60mg + Prilocaína 60mg), apresentou maior eficácia anestésica em fibras profundas, pois neste teste buscamos avaliar a profundidade de ação dos filmes bioadesivos carregados com os sais anestésicos.

Uma das explicações para que esse fato possa ter ocorrido, remete-se ao mecanismo de ação dos anestésicos testados frente a sua composição. A Lidocaína é bloqueador rápido dos canais de sódio, ativados ou inativados, existentes nos miócitos especializados do sistema de condução (coração) ou nervos periféricos, assim quando não utilizada vasos constritores (como no presente estudo), sua ação é mais rápida em fibras profundas sendo captadas por 50% de fibras α e 50% fibras β 1 e 2 (Ritchie e Greene, 1990).

Outra análise que pode ser feita é que quando associada à Prilocaína por possuir um mecanismo de ação diferente quanto à sua metabolização, mesmo apresentando toxicidade baixa e tempo de latência igual, tem poder vasodilatador menor que a da lidocaína, sendo o grande indício para que o Dispositivo C tenha produzido maior período de indução anestésica nas fibras mais profundas, pois a Prilocaína é captada em 90% fibras pelas α e 10 % pelas fibras β (Ritchie e Greene, 1990).

Quando analisados os gêneros masculino e feminino pode-se observar que houve diferença estatística, em relação aos Dispositivos frente aos testes realizados (Teste de sensibilidade gengival, e teste Térmico à Frio). Mesmo assim, os voluntários da pesquisa apesar de suas diferenças físicas e hormonais, não produziram vieses não controláveis, legitimando e validando os experimentos, mesmo que seja notório o limiar de dor, em geral, do sexo feminino maior do que do

sexo masculino. No presente estudo os indivíduos do sexo masculino, obtiveram resultados (escores) menos dolorosos que os do sexo feminino para o Teste de sensibilidade gengival (pressão mecânica). Porém para o teste Térmico à Frio, os escores foram menores para os indivíduos do sexo feminino.

7. Conclusões

7 CONCLUSÕES

Após as pertinentes análises estatísticas dos resultados obtidos para o estudo clínico proposto, é lícito concluir que:

- Ambos os Dispositivos (B e C) apresentaram efeito anestésico tanto tópico quanto em profundidade pela diminuição da dor provocada pelos dois testes (mecânico/térmico) propostos.

- Foram obtidos resultados satisfatórios do tempo T1 ao T4 para ambos os dispositivos, apresentando uma solução tecnológica viável, em relação à retenção dos fármacos confirmando os objetivos propostos.

- É possível a utilização dos dispositivos para novos estudos em que se verifique a profundidade anestésica em procedimentos odontológicos minimamente invasivos.

- O Dispositivo C testado foi mais eficaz em relação ao B, no teste Térmico com tempo maior de duração anestésica.

8. Referências

8 REFERÊNCIAS[1]

AGDAL ML et al. Oral health and oral treatment needs in patients fulfilling the DSM-IV criteria for dental phobia: Possible influence on the outcome of cognitive behavioral therapy. **Acta Odontol Scand.**, v.66, p.1-6, 2008.

American Dental Association. **Guideline for the use of sedation and general anesthesia by dentists (2007)**. Disponível online em http://ada.org/sections/ about/pdfs/anesthesia_guidelines.pdf. Acesso em 13/06/2011.

ARMFIELD JM. Australian population norms for the Index of Dental Anxiety and Fear (IDAF-4C). **Aust Dent J**., v.56, p.16-22, 2011.

ARAÚJO DRD et al. Formulações anestésicas de liberação controlada: aplicações terapêuticas **Rev Bras Anestesiol**., v.53, p.663-671, 2003.

BRUSCHI ML, de FREITAS O. Oral bioadhesive drug delivery systems. **Drug Dev Ind Pharm**, v.31, n.3, p. 293-310, 2005.

BRUSCHI ML et al. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **J Pharm Sci.**, v.96, n.8, p. 2074-2089, 2007

BRUSCHI ML et al. Precursor system of liquid crystalline phase containing propolis microparticles for the treatment of periodontal disease: development and characterization. **Drug Dev Ind Pharm**, v.34, n.3, p.267-278, 2008.

CARR MP, HORTON JE. Evaluation of a transoral delivery system for topical anesthesia. **J Am Dent Assoc**., v.132, p.1714-9, 2001.

CLARK TM ,YAGIELA JA. Advanced Techniques and Armamentarium for Dental Local Anesthesia. **Dent Clin North Am**., v.54, p.757-768, 2010.

[1] De acordo com: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS – SIBi/USP - Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impress. Parte I (ABNT), 105p., 2013.

CEREDA CMS et al. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesic duration. **Can J Anaesth.**, v.53, p.1092-1097, 2006.

DE MELO NFS et al. Poly(Lactide-co-Glycolide) Nanocapsules Containing Benzocaine: Influence of the Composition of the Oily Nucleus on Physico-Chemical Properties and Anesthetic Activity. **Pharm Res**., v.28, p.1984-1994, 2011.

Dentipatch - product information. **Daily med: current medication information**. Disponível online em: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=1b5826d4-5177-42b9-8ac2-d35071b4bccb. Acesso em 11/06/2011.

EITNER S et al. Dental anxiety - An epidemiological study on its clinical correlation and effects on oral health. **J Oral Rehabil.**, v.33, p.588-593, 2006.

EIDELMAN A et al. Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials. **Ann Emerg Med**, v.46, n.4, p.343-351, 2005.

EMLA® - product information. **Astra Zeneca Website**. Disponível online em: http://www.astrazeneca.com/Medicines/Neuroscience/Product/EMLA. Acesso em 22/06/2011.

EMLA® clinicals trials. **Clinical Trial Database**. Disponível online: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=EMLA. Acesso em 18/06/2011.

FRANZ-MONTAN M et al. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa. **Anesth Analg.**, v.104, p.1528-1531, 2007.

FERNANDEZ G et al. Oral Transmucosal Systems for Local Anesthetics. **Drug Delivery to the Oral Cavity.** Informa Healthcare, p. 233-259, 2005.

FERREIRA MBC. Anestésicos locais. In: WANNMACHER L, FERREIRA M B C. Farmacologia clínica para dentistas. Rio de Janeiro: **Guanabara-Koogan**, Cap. 16. p.104-116, 1999.

GARCHA V, SHETIYA SH, KAKODKAR P. Barriers to oral health care amongst different social classes in India. **Community Dent Health**., v.27, p.158-162, 2010.

HEARNDEN V et al. New developments & opportunities in mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Adv Drug Deliv Rev**., v.64, n.1, p.16-28, 2011.

HSIAO-WU GW, SUSARLA SM, WHITE RR. Use of the Cold Test as a Measure of Pulpal Anesthesia During Endodontic Therapy: A Randomized, Blinded,Placebo-Controlled Clinical Trial. **J Endod.***,* v.33, n.4, p.406-10, 2007.

HIGGINS M. Dental anesthesiology - An access to care issue*.* **Alpha Omegan**, v.99, p.56-63, 2006.

JIN WG, SHIN SC. Preparation and evaluation of procaine gels for the enhanced local anesthetic action. **Arch Pharm Res,** v.31, n.2, p. 235-241, 2008.

KOVACAINE NASAL MIST - Company announcement. **St. Renatus Website**. Disponível online em: http://www.st-renatus.com/. Acesso em 18/06/2011.

LIN J, CHANDLER NP. Electric pulp testing: a review. **Int Endod J.**, v.41, p.365–374, 2008.

LEOPOLD A et al. Pharmacokinetics of Lidocaine Delivered From aTransmucosal Patch in Children**. Anesth Prog.**, v.49, p.82-7, 2002.

MALAMED SF. Manual de Anestesia Local, 5ª Edição, Editora Elsevier, 2005.

MCCAFFERTY DF, WOOLFSON AD.New patch delivery system for percutaneous local anaesthesia. **Br J Anaesth**, v.71, n.3, p. 370-4, 1993.

MCGRATH C, BEDI R. The association between dental anxiety and oral health-related quality of life in Britain*.* **Community Dent Oral Epidemiol**., v.32, p.67-72, 2004.

MOORE PA, HERSH EV. Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity **Dent Clin North Am***.*, v.54, p.587-599, 2010.

MORAES CMet al. Benzocaine loaded biodegradable poly-(d,l-lactide-co-glycolide) nanocapsules: factorial design and characterization*.* **Materials Science and Engineering: B**, v.165, p.243-6, 2009.

MORAES CM et al. Encapsulation of local anesthetic bupivacaine in biodegradable poly(DL-lactide-co-glycolide) nanospheres: Factorial design, characterization and cytotoxicity studies. **Macromol Symp***.*, v.281, p.106-112, 2009.

MOURA-NETTO C et al. Avaliação da temperatura mínima alcançada por cinco gases refrigerantes. **Ver. Inst. Ciênc. Saúde**.; v. 25, n.4, p. 403-405. 2007

NAKAMURA M, MATSUURA N, ICHINOHE T. A study of a new topical anesthesia techinique using a dental anesthesia cartrigde solution. **Special Issue**, June 2012, 90th General Session – IADR 2012.

PAIVA LCA, CAVALCANTI AL. Local anesthetics in dentistry: A literature review. **UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa**, v.11, n.2, p. 35-42, 2005.

PETERSON K et al. Evaluationof the ability of thermal and electrical tests to register pulp vitality.**Endod Dent Traumatol,** v.15, p.127-131, 1999.

PITT FORD TR, PATEL S. Technical equipment for assessment of dental pulp status. **Endod Topics**., v.7, p. 2–13, 2004.

POHJOLA V et al. Dental fear and subjective oral impacts among adults in Finland. **Eur J Oral Sci**., v.117, p.268-272, 2009.

RITCHIE JM, GREENE NM. Local Anesthetics. In: The pharmacological basis of therapeutics. **Goodman-Gilman A. Pergamon**, New York. p 311-331, 1990.

RATHBONE MJ, TUCKER IG. Mechanisms, barriers and pathways of oral mucosal drug permeation. **Adv Drug Deliv Rev.**, v.12, Issues 1–2, p.41–60, 1993.

SATYA BHUSHAN NVV, NAYAK RN. A comparison of the efficacy of topical application of Lignocaine Hydrochloride 5% gel and Bupivacaine Hydrochloride 5% gel for extraction of teeth, **J Maxillofac Oral Surg.** v.9, n.2, p.119-126, 2010.

SHIN SC, CHO CW, CHOI JS. Development of the bioadhesive tetracaine gels for enhanced local anesthetic effects. **Drug Dev Ind Pharm**, v.30, n.9, p.931-6, 2004.

SMITH TA, HEATOM LJ. Fear of dental care: Are we making any progress? **J Am Dent Assoc.**, v.134, p.1101-8, 2003.

SOKOLOWSKI CJ, GIOVANNITTI JA, BOYNES SG. Needle Phobia: Etiology, Adverse Consequences, and Patient Management **Dent Clin North Am**., v.54, n.4, p.731-744, 2010.

STOLTENBERG JL et al. A preliminary study of intra-pocket topical versus injected anaesthetic for scaling and root planing. **J Clin Periodontol,** v.34, n.10, p.892-6, 2007.

TAWARE CP et al. A bioadhesive delivery system as an alternative to infiltration anesthesia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.84,n.6, p.609-15, 1997

TOPICAL FORMULATIONS OF LIPOSOMAL LOCAL ANESTHETICS. **Clinical Trials Database**. Disponível online em: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01054547?term=liposome+and+ropivacaine&rank=1. Acesso em 17/06/2011.

VICKERS ER, PUNNIA-MOORTHY A. Pulpal anesthesia from an application of a eutectic topical anesthetic. **Quintessence Int.**, v.24, n.8, p. 547- 551, 1993.

VAROLI FK, PEDRAZZI V. Adapted version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. **Braz Dent J.** v.17, n.4, p.328-35, 2006.

YAMAMURA K et al. Pain relief of oral ulcer by dibucaine-film. **Pain**, v.83, n.3, p.625–6, 1999.

Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionários utilizados nos testes, para computação dos dados respondidos pelos indivíduos da pesquisa.

Escores da avaliação com escala visual analógica

Individuo ___

INICIAL	FLORIDA_____ TÉRMICO_____	T0= INICIAL
TEMPO DE APLICAÇÃO	Florida _____	T1= 5min
	Florida ____ Térmico ____	T2= 15min
	Florida ____	T3 = 25min
	Florida ____ Térmico ____	T4 = 50 min

Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

9. SENSIBILIDADE	Insensibilidade
	Sensibilidade
	Que Machuca
	Dolorida
	Forte

Indivíduo___

1. Insensibilidade [ ]
2. Sensibilidade [ ]
3. Que Machuca [ ]
4. Dolorida [ ]
5. Forte [ ]

$T_{0=}$ Inicial

Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

9. SENSIBILIDADE

Insensibilidade
Sensibilidade
Que Machuca
Dolorida
Forte

Indivíduo___

1. Insensibilidade ( )
2. Sensibilidade ( )
3. Que Machuca ( )
4. Dolorida ( )
5. Forte

T_1=5min

Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

9. SENSIBILIDADE

Insensibilidade
Sensibilidade
Que Machuca
Dolorida
Forte

1. Insensibilidade [ ]
2. Sensibilidade [ ]
3. Que Machuca [ ]
4. Dolorida [ ]
5. Forte

T_2= 15min

Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

9. SENSIBILIDADE

Insensibilidade
Sensibilidade
Que Machuca
Dolorida
Forte

1. Insensibilidade [ ]
2. Sensibilidade [ ]
3. Que Machuca [ ]
4. Dolorida [ ]
5. Forte [ ]

$T_{3=}$ 25min

Questionário McGill adaptado à língua Portuguesa, grupo 9.

9. SENSIBILIDADE

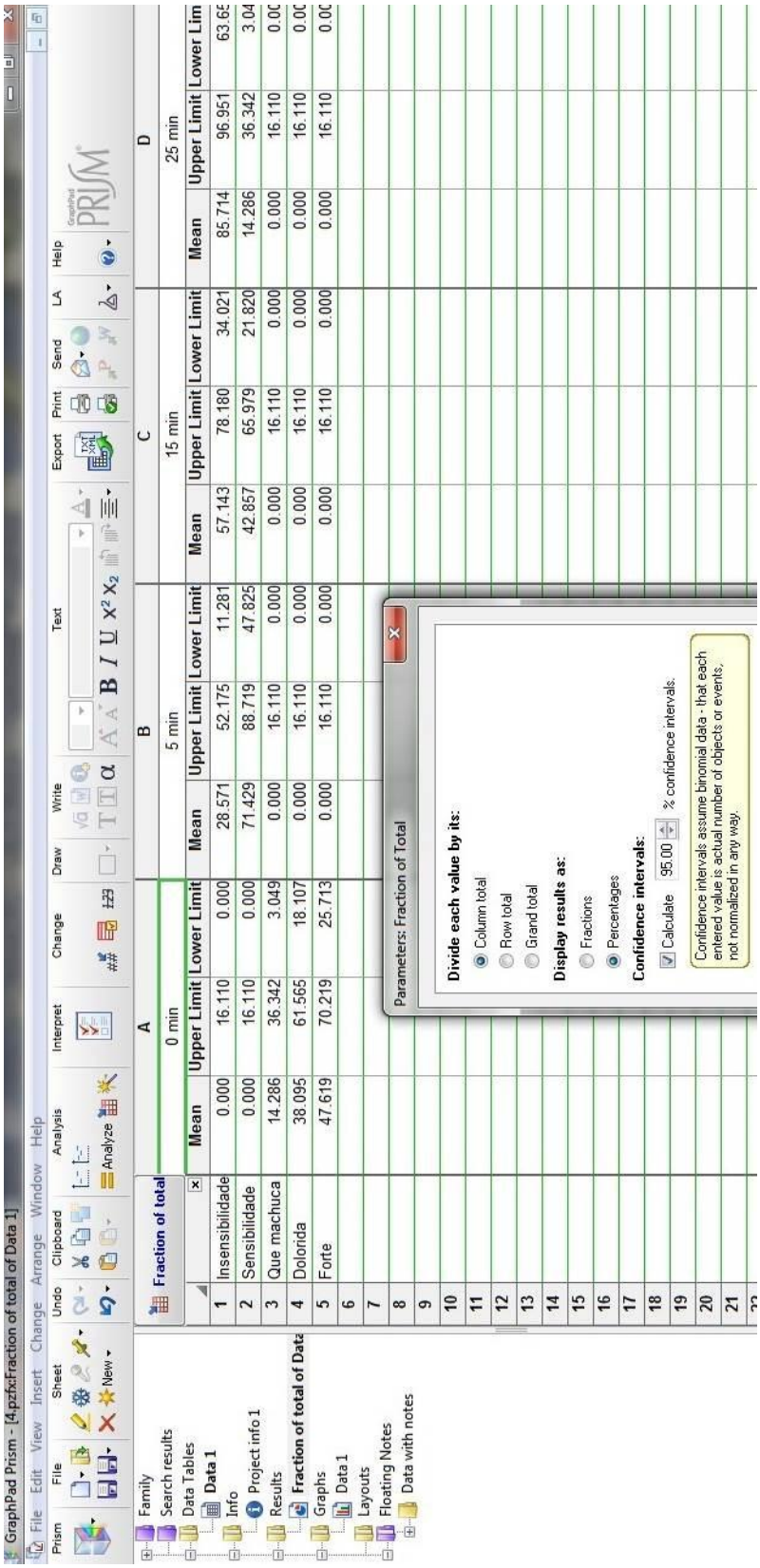
Insensibilidade
Sensibilidade
Que Machuca
Dolorida
Forte

1. Insensibilidade [ ]
2. Sensibilidade [ ]
3. Que Machuca [ ]
4. Dolorida [ ]
5. Forte [ ]

$T_{4=}$50min

APÊNDICE B - Quadros demonstrativos da análise estatística realizada, gerada pelo Programa GraphPad Prism

1. **Exemplo do quadro gerado na análise estatística do Questionário McGill**



	A			B			C			D		
	Fraction of total	0 min		5 min			15 min			25 min		
		Mean	Upper Limit	Lower Limit	Mean	Upper Limit	Lower Limit	Mean	Upper Limit	Lower Limit	Mean	Upper Limit	Lower Lim
1	Insensibilidade	0.000	16.110	0.000	28.571	52.175	11.281	57.143	78.180	34.021	85.714	96.951	63.65
2	Sensibilidade	0.000	16.110	0.000	71.429	88.719	47.825	42.857	65.979	21.820	14.286	36.342	3.04
3	Que machuca	14.286	36.342	3.049	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.00
4	Dolorida	38.095	61.565	18.107	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.00
5	Forte	47.619	70.219	25.713	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.000	0.000	16.110	0.00

2. Exemplo do Quadro da análise estatística das médias entre os sexos

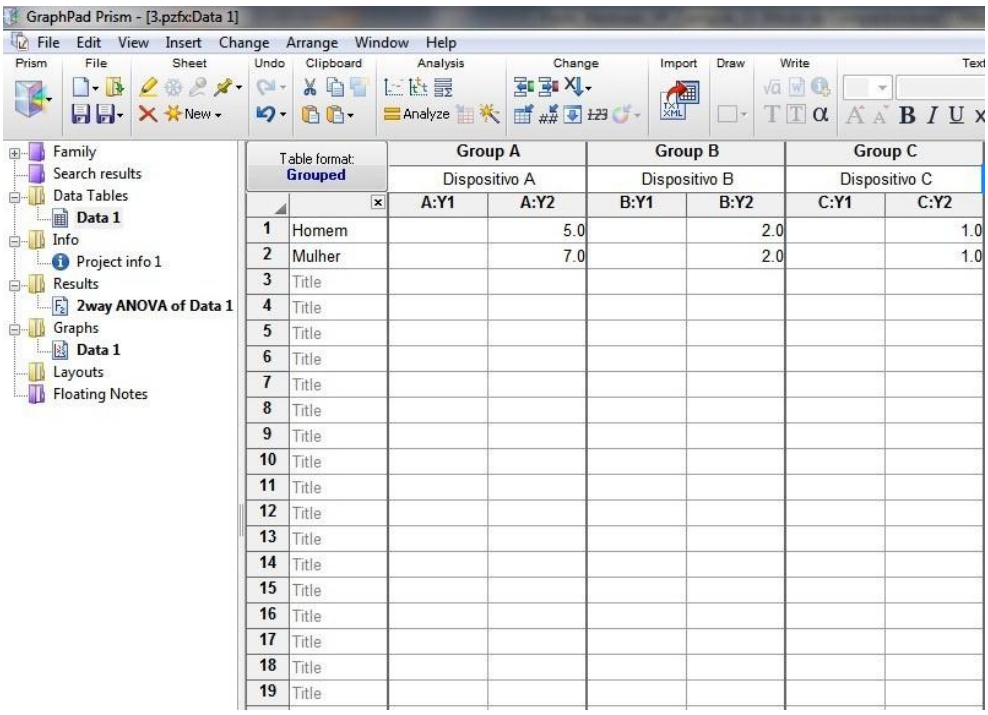


Table format: Grouped		Group A		Group B		Group C	
		Dispositivo A		Dispositivo B		Dispositivo C	
		A:Y1	A:Y2	B:Y1	B:Y2	C:Y1	C:Y2
1	Homem		5.0		2.0		1.0
2	Mulher		7.0		2.0		1.0
3	Title						
4	Title						
5	Title						
6	Title						
7	Title						
8	Title						
9	Title						
10	Title						
11	Title						
12	Title						
13	Title						
14	Title						
15	Title						
16	Title						
17	Title						
18	Title						
19	Title						

3. Exemplo do Quadro da análise estatística das médias entre os dispositivos para o teste de sensibilidade gengival com Florida Probe®

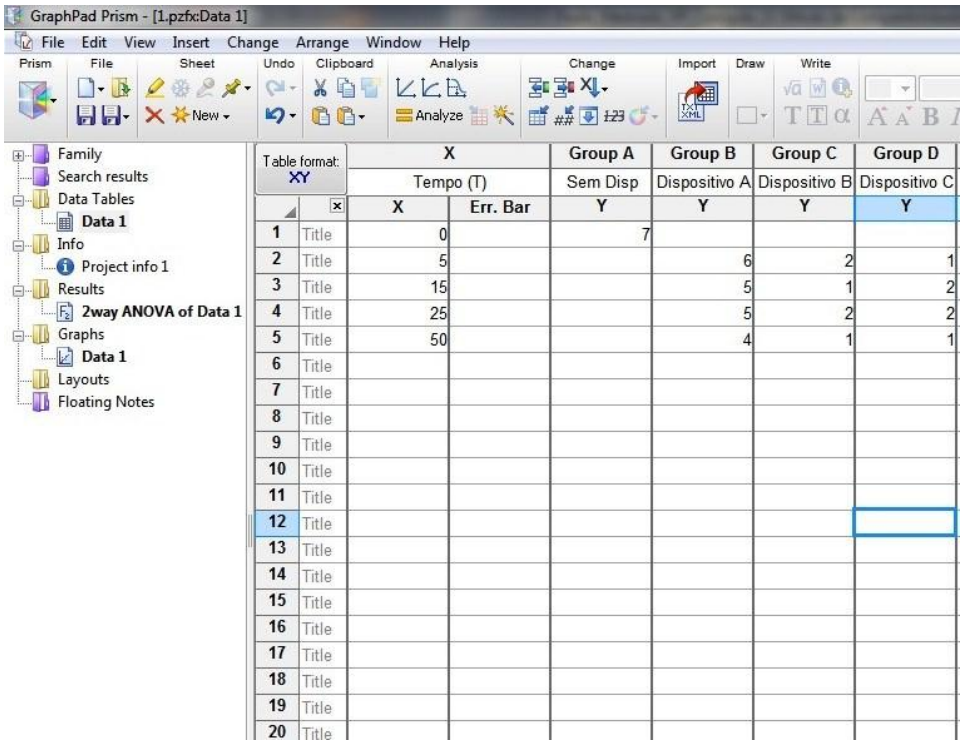


Table format: XY		X		Group A	Group B	Group C	Group D
		Tempo (T)		Sem Disp	Dispositivo A	Dispositivo B	Dispositivo C
		X	Err. Bar	Y	Y	Y	Y
1	Title	0		7			
2	Title	5			6	2	1
3	Title	15			5	1	2
4	Title	25			5	2	2
5	Title	50			4	1	1
6	Title						
7	Title						
8	Title						
9	Title						
10	Title						
11	Title						
12	Title						
13	Title						
14	Title						
15	Title						
16	Title						
17	Title						
18	Title						
19	Title						
20	Title						

Anexos

ANEXOS

ANEXO **1** - Certificado de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da FORP-USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto
Comissão de Pesquisa

Of. CPq 181/2013

Ribeirão Preto, 23 de julho de 2013.

Ref. proc. nº 2012.1.1017.58.0

Senhor(a) Orientador(a),

Solicitamos a Vossa Senhoria que providencie até o dia **15 de agosto de 2013**, impreterivelmente, o **Relatório Final** do Projeto de Pesquisa intitulado: **"Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local"** desenvolvido pelo(a) acadêmico(a) Amanda Rodrigues Falconi, referente à bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIC-USP-Institucional 2012/2013).

O relatório, juntamente com o Formulário para o encaminhamento do Relatório Final, devidamente assinado pelo orientador, disponível no *site* da FORP/USP (Comissões -> Comissão de Pesquisa -> Formulários: PIBIC/PIBITI – Relatório Final - Pesquisador), **deverão ser enviados em um único arquivo, no formato ".pdf"**, para o e-mail cpq@forp.usp.br, impressos e entregues na Secretaria da Comissão de Pesquisa/FORP.

Atenciosamente,

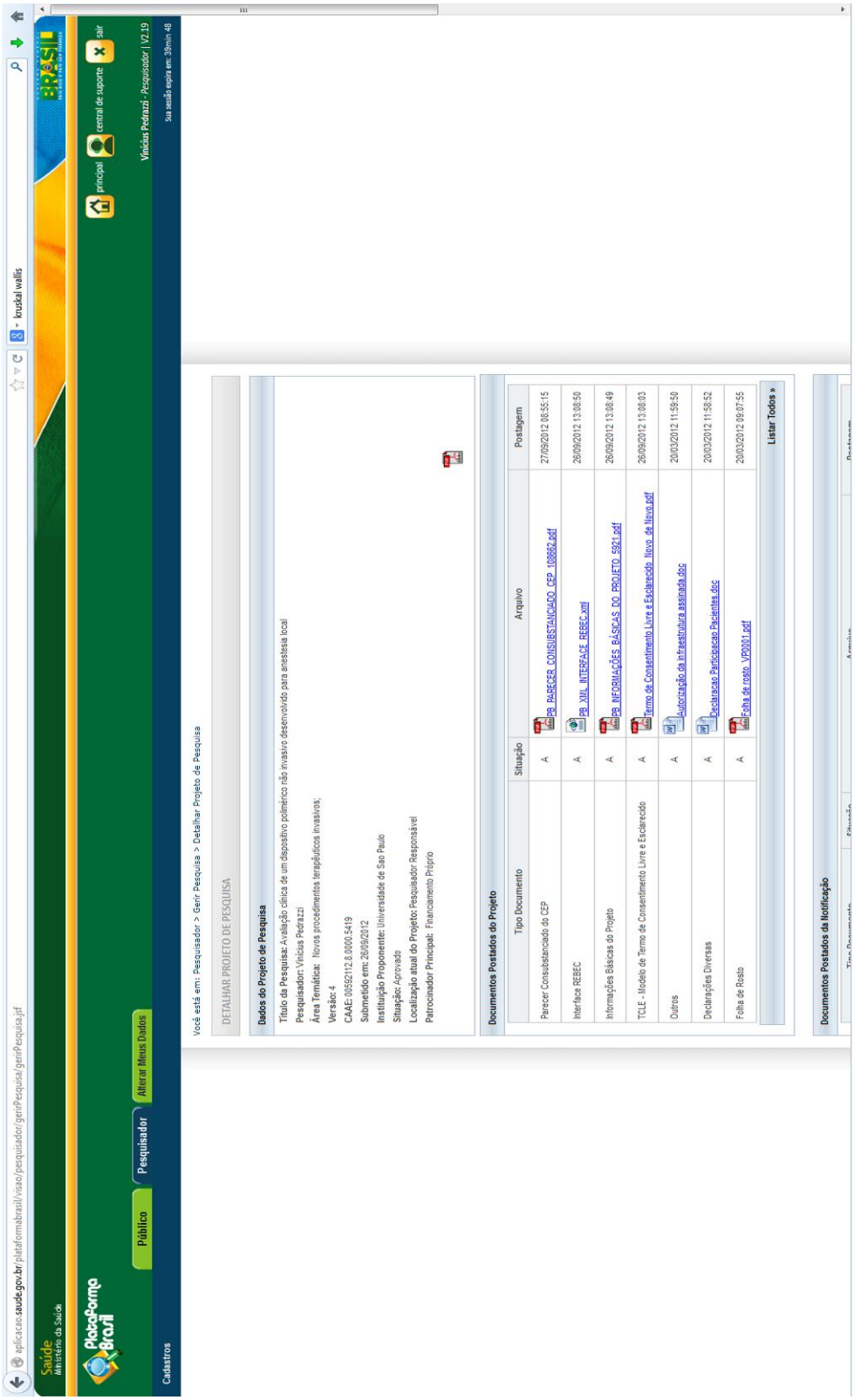
Ana Aparecida Ferreira do Nascimento
Secretária da Comissão de Pesquisa

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Vinícius Pedrazzi
Departamento de Materiais Dentários e Prótese
desta Faculdade

./cfc

AVENIDA DO CAFÉ, S/N.º - TEL. (16) 3602-4123 - *FAX* (16) 3602-4102
14040-904 – RIBEIRÃO PRETO – SP – BRASIL

ANEXO **2** – Registro e aprovação na Plataforma Brasil.



ANEXO **3 -** Exemplo do Termo de Compromisso assinado pelos voluntários da pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Capítulo IV, itens 1 a 3 da Resolução 196/96 – Conselho Nacional de Saúde)

Nós, Prof. Dr. Vinícius Pedrazzi, e Paulo Linares Calefi convidamos você, _____, a participar da pesquisa **"Avaliação clínica de um dispositivo polimérico não invasivo desenvolvido para anestesia local,"**.

Esta pesquisa tem como objetivo promover uma avaliação clínica de um dispositivo (adesivo em forma de comprimido) contendo anestésico comumente utilizado em procedimentos odontológicos, porém sem perfurar sua gengiva (aplicação tópica). A sua contribuição (paciente), será ser submetido ao teste de sensibilidade com aplicação de uma ponta romba (sem fio, sem corte e sem perfuração), com pressão constante de 25 gramas, e você responderá assinalando em questionário EVA (Escala Visual Analógica) o quanto você sente a pressão da sonda, numa escala de 0 (sem qualquer sensibilidade), a 10 (com bastante sensação de pressão não ocorrerá dor), após detalhada explicação de como será realizado o teste.

A aplicação dos dispositivos não trará riscos clínicos previsíveis aos participantes.

Todos os dados relacionados com você serão confidenciais e sua identidade será mantida em sigilo. A divulgação dos resultados será realizada, preservando a sua identidade, pois não serão publicadas fotografias, nomes e/ou documentos dos participantes, nos artigos a serem publicados ou apresentados na forma de painel científico.

A sua participação não é obrigatória, e você poderá desistir a qualquer momento, retirando o seu consentimento. A não participação neste projeto de pesquisa não trará prejuízo algum em sua relação com os pesquisadores ou com a Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP. Os resultados obtidos a partir da análise das respostas dos participantes poderão trazer ganhos muito significativos para o estabelecimento de anestesias locais sem o uso de agulhas.

Você receberá uma via idêntica deste termo, com o endereço e telefone dos pesquisadores e da secretaria do comitê de ética em Pesquisa da FORP/USP. Caso tenha alguma dúvida você poderá entrar em contato pelos telefones e endereços abaixo.

_____
Mestrando Paulo Linares Calefi

Telefones para contato: **(16) 3602-4095** ..... E-mail: **pcalefi@usp.br**

_____
PROF. DR. VINÍCIUS PEDRAZZI

Telefones para contato: **(16) 3602-4008 / 3602-3983** ..... E-mail: **pedrazzi@forp.usp.br**
Nome da Secretária do CEP: Ana Aparecida Ferreira do Nascimento Endereço e telefone do CEP: Seção de Apoio Acadêmico, Prédio da Administração FORP/USP. Fone (16) 3602-4129

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____Sujeito da pesquisa, nº____ ... data: __/__/2012
RG: _____ Fone: (_) _____
Endereço: _____

AVENIDA DO CAFÉ S/Nº
14040-904 – RIBEIRÃO PRETO – S.P. – BRASIL