

## Artigo de investigação

# Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado de anestesia tópica induzida por iontoforese de lidocaína

*Randomized, double-blind, controlled topical anesthesia induced by iontophoresis of lidocaine*

### Autores:

Juliano Vilaverde Schmitt<sup>1</sup>  
Hélio Amante Miot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista – Médico dermatologista  
Fundação Pró-Hansen

<sup>2</sup>Doutor – Professor assistente  
Departamento de Dermatologia da  
FMB-Unesp

### Correspondência para:

Juliano Vilaverde Schmitt  
Rua Fernando Amaro, 1116  
Bairro Cristo Rei, Curitiba - PR  
CEP: 80050-020

### RESUMO

**Introdução:** A infiltração por agulha de anestésico local é dolorosa, portanto, o anestésico tópico constitui uma alternativa confortável, sendo, porém, difícil a administração transcutânea de fármacos polares. Iontoforese é uma técnica não invasiva que utiliza corrente elétrica para liberação de fármacos carregados eletricamente através de membranas biológicas. **Objetivo:** Avaliar a anestesia induzida por iontoforese de lidocaína para um estímulo doloroso padronizado. **Material e métodos:** Ensaio controlado, randomizado e duplo-cego envolvendo dez voluntários sob efeito anestésico da aplicação tópica de gel de lidocaína 2% e noradrenalina 1:50.000 com ou sem iontoforese de 1,85 miliamperes por 13 minutos. A sensibilidade dolorosa foi avaliada pela picada de uma agulha 21G na face posterior dos braços, usando-se uma escala visual numérica. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi  $50,8 \pm 11,4$  anos. O grupo de pacientes era composto por nove mulheres e um homem. Todos já haviam recebido anestesia infiltrativa anteriormente. A iontoforese foi bem tolerada pelos voluntários. As medianas dos escores de dor foram de 0 e 3 para o braço que recebeu a iontoforese e o que não recebeu, respectivamente ( $p < 0,01$ ). **Conclusão:** O efeito anestésico na região submetida à iontoforese sugere um método eficiente e confortável para promover anestesia local, contribuindo para a abordagem cirúrgica de pacientes pediátricos, hiperálgicos, ou com pânico de agulhas. **Palavras-chave:** anestesia, lidocaína, procedimentos cirúrgicos ambulatoriais, iontoforese.

### ABSTRACT

**Introduction:** Needle infiltration of local anesthetic is a painful procedure, thus, a topical anesthetic is a comfortable alternative; however, it is difficult to deliver transcutaneous polar drugs. Iontophoresis is a noninvasive technique that uses electrical current for releasing electrically charged drugs through biological membranes. **Objective:** To evaluate the anesthesia induced by iontophoresis of lidocaine for a standardized painful stimulus. **Material and methods:** Randomized, controlled, double-blind study, involving 10 volunteers under the anesthetic effects of topical application of lidocaine gel 2% and noradrenaline 1:50,000, with or without iontophoresis of 1.85 milliamps for 13 minutes. Pain sensitivity was evaluated by the prick of a 21G needle in the arms posterior region, using a visual numerical scale. **Results:** Patients mean age was  $50.8 \pm 11.4$  years. Nine of them were women. All had previously received infiltrative anesthesia. Iontophoresis was well tolerated by volunteers. The median pain scores were 0 and 3 for the arm that received the iontophoresis and for the one that did not receive, respectively ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** The anesthetic effect in the region subjected to iontophoresis suggests an efficient and comfortable method for promoting local anesthesia in the surgical approach of pediatric, hyperalgetic, or needle-phobic patients. **Keywords:** anesthesia, lidocaine, ambulatory surgery procedures, iontophoresis.

### INTRODUÇÃO

A aplicação de anestésico local é quase sempre dolorosa, sendo o anestésico tópico uma opção indolor. EMLA (*eutectic mixture of local anesthetics*) é o anestésico tópico mais bem estudado e eficaz no alívio da dor em procedimentos superficiais.<sup>1-7</sup>

Recebido em 20/06/2009. Aprovado em 10/09/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Infelizmente, EMLA deve ser aplicado no mínimo uma hora antes para causar anestesia efetiva.<sup>8,9</sup> Isso ocorre porque a administração cutânea de fármacos que apresentam carga, como os anestésicos locais, é particularmente difícil.<sup>10</sup>

Em condições normais, a penetração transdérmica de fármacos se restringe a poucas moléculas, que devem ser potentes, pequenas e ligeiramente lipofílicas.

A iontoforese é uma técnica não-invasiva, baseada na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade para facilitar a liberação de uma variedade de fármacos, carregados ou não, através de membranas biológicas (Figura 1).<sup>11</sup>

O presente estudo teve por objetivo comparar o efeito anestésico da aplicação tópica de gel de lidocaína com e sem a adição de uma corrente elétrica controlada.

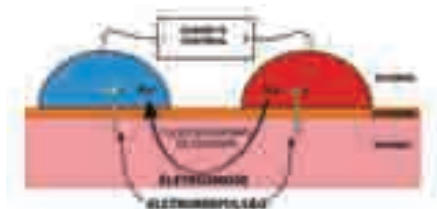


Figura 1 – Princípios de funcionamento da iontoforese. A iontoforese se processa por dois modos principais: eletrorreversão e eletrose.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi desenhado respeitando as premissas de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, envolvendo dez pacientes de ambos os sexos, elegíveis entre os pacientes encaminhados para a realização de procedimentos cirúrgicos ambulatoriais na Fundação Pró-Hansen, situada em Curitiba/PR, a qual atende pacientes de dermatologia geral e hansenologia provenientes da rede pública.

Foram excluídos da amostra os pacientes que utilizavam marca-passo, referiram alergia a qualquer um dos componentes do gel utilizado ou apresentavam alterações de sensibilidade ou dermatoses na região posterior dos braços (Figura 2).

A corrente elétrica foi aplicada através de equipamento não comercial desenvolvido para este fim, o qual produz corrente elétrica contínua controlada de aproximadamente 1,85 mA (Figura 3).

Os eletrodos foram preenchidos com gel hidrofílico formulado através da adição de 0,75% de carboximetilcelulose a uma solução de lidocaína 2% e noradrenalina 1:50.000 e fixados na parte posterior dos braços. Um braço recebeu o gel com a corrente elétrica e outro apenas o gel. Houve randomização, a partir de *software* gerador de números aleatórios, dos braços que receberiam a corrente elétrica.

Para análise estatística dos escores de dor, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, sendo considerado significativo  $P < 0,05$ .

Os participantes foram submetidos a estímulo doloroso aplicado por pesquisador cego, através de uma picada com agulha 21G, após a realização do procedimento acima. Logo após, foram



Figura 2 – Aplicação da corrente elétrica. Padronização do posicionamento dos eletrodos para o experimento: A) eletrodo positivo; B) eletrodo negativo.



Figura 3 – Iontoforeses de lidocaína. Diagrama esquemático do aparelho de iontoforese.

questionados sobre a intensidade da dor, utilizando-se a escala visual numérica (EVN), validada internacionalmente, que varia de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável).<sup>12</sup>

## RESULTADOS

A idade média do grupo de pacientes, composto por nove mulheres e um homem, foi  $50,8 \pm 11,4$  anos. Todos já haviam recebido anestesia infiltrativa alguma vez.

As medianas dos escores de dor foram de 0 e 3 para o braço que recebeu a corrente elétrica e o que não recebeu, respectivamente (Gráfico 1). A diferença entre os escores foi considerada significativa ( $P < 0,01$  – Wilcoxon).

Metade dos pacientes relatou ardor leve, enquanto 20% relataram prurido leve, ambos momentâneos. Mesmo assim, questionados quanto à comodidade do procedimento, 40% dos pacientes consideraram pouco incômodo e 60% nada incômodo.

Não foram evidenciadas alterações cutâneas decorrentes do processo.

## DISCUSSÃO

A aplicação de uma corrente elétrica fraca para transferir substâncias carregadas através de membranas biológicas, ou seja, a iontoforese, não é uma técnica nova. O procedimento

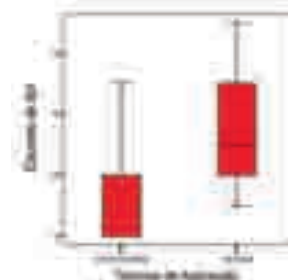


Gráfico 1 – Escores de dor nos braços submetidos à iontoforese ou ao eletrodo desligado (Wilcoxon,  $p < 0,01$ ).

foi primeiramente descrito por Veratti em 1748 e vem sendo modificado ao longo dos anos, de acordo com as necessidades e a capacidade tecnológica.<sup>13</sup>

A iontoforese de lidocaína facilita o transporte destas moléculas para dentro da pele sob a influência de uma corrente elétrica e pode promover a anestesia tópica da pele intacta em cinco a quinze minutos. Esta técnica se mostrou efetiva na redução da dor associada à canulação venosa, curetagem, biópsia por *shaving* ou *punch* em crianças e adultos, e superior ao EMLA em um estudo comparativo, porém não em outro.<sup>14-16</sup> Da mesma forma, os níveis séricos da lidocaína após o procedimento não se mostraram significativos, evidenciando o transporte local do fármaco.<sup>17</sup>

Verificou-se ainda que a associação de adrenalina na concentração de 1:160.000, ou mais, com lidocaína a 2% aumentou a eficácia anestésica da iontoforese.<sup>18</sup>

Em 2007, um adesivo com lidocaína e adrenalina para uso com equipamento de iontoforese foi liberado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA para tratamento local de dor.<sup>19</sup>

O presente estudo demonstrou que o processo de iontoforese foi bem tolerado e produziu anestesia superficial efetiva em um período de tempo relativamente curto se comparado ao tempo necessário para efeito de outros cremes anestésicos dermatológicos disponíveis no nosso meio. Alguns pacientes referiram leve ardor ou prurido no início do processo, que pode ser controlado com a redução da corrente elétrica aplicada.

A principal limitação do nosso estudo pode se relacionar à amostra reduzida, porém, como a diferença de escores teve grande magnitude, com alta significância estatística, considera-se satisfatória para o objetivo deste estudo.

Em vista da eficácia anestésica demonstrada pelo estudo, realizamos duas biópsias por *punch* seguidas de sutura, utilizando apenas anestesia por iontoforese de lidocaína. A primeira paciente realizou biópsia no antebraço direito, e a segunda, na perna esquerda, sendo que ambas não necessitaram de complementação com anestesia infiltrativa.

Apesar de não ser uma técnica inédita, a aplicação de anestesia tópica por iontoforese para a cirurgia dermatológica não é muito difundida no nosso meio e não encontramos estudos semelhantes na literatura nacional indexada.

O efeito anestésico na região submetida à iontoforese sugere um método eficiente, seguro, bem tolerado e confortável para promover anestesia local não-invasiva, contribuindo para a abordagem cirúrgica de pacientes pediátricos, hiperálgicos, ou com pânico de agulhas.

A técnica da iontoforese pode ser promissora também na liberação de outras medicações de interesse dermatológico como: toxina botulínica, corticosteroides, vitamina C e clareadores no tratamento do melasma ou antifúngicos no tratamento de onicomicoses.<sup>19-22</sup>

Ensaio controlados posteriores devem comparar a eficiência da anestesia tópica induzida por iontoforese com as formas convencionais infiltrativa, tópica, crioanestésica e outras modalidades como a sonoforese, induzida por ultrassom.<sup>23</sup> Novos estudos

devem ser conduzidos com amostragens mais numerosas, estratificadas por gênero, idade, faixa etária, topografia e indicação dermatológica, assim como diferentes regimes de iontoforese quanto a intensidade da corrente, tempo de aplicação, concentração e veículo de diferentes fármacos anestésicos para compreender as potenciais indicações da anestesia tópica induzida por iontoforese em cirurgia dermatológica.

## CONCLUSÃO

Evidenciou-se o efeito anestésico da aplicação tópica de gel de lidocaína com adrenalina induzida por iontoforese.

## REFERÊNCIAS

- Huang W, Vidimos A. Topical anesthetics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:286-298.
- Juhlin L, Evers H, Brober F. A lidocaine-prilocaine cream for superficial skin surgery and painful lesions. *Acta Derm Venereol* 1980;60:544-546.
- Rosedahl I, Edmar B, Gisslen H, Nordin P, Lillieborg S. Curettage of molluscum contagiosum in children: analgesia by topical application of lidocaine/prilocaine cream (EMLA). *Acta Derm Venereol* 1988;68:149-153.
- Hjorth N, Harring M, Hahn A. Epilation of upper lip hirsutism with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine used as a topical anesthetic. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:809-811.
- Ashinoff R, Geronemus RG. Effect of the topical anesthetic EMLA on the efficacy of pulsed dye laser treatment of port wine stains. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1008-1011.
- Tan OT, Stafford TJ. EMLA for the treatment of portwine stains in children. *Lasers Surg Med* 1992;12:543-548.
- Phahonthep R, Sindhuphak W, Sriprajittichai P. Lidocaine iontophoresis versus EMLA cream for CO<sub>2</sub> laser treatment in seborrheic keratosis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:S15-S18.
- Koren G. Use of eutectic mixture of local anesthetics in young children for procedure related pain. *J Pediatr* 1993;122:S30-S35.
- Lahteenmaki T, Lillieborg S, Ohlsen L, Olenmius M, Stromebeck JO. Topical analgesia for the cutting of splitskin grafts: a multicenter comparison of two doses of a lidocaine/prilocaine cream. *Plast Reconstr Surg* 1988;82:458-462.
- Kanabako M, Inagi T, Takayama K. Evaluation of skin barrier function using direct current III: effects of electrode distance, boundary length and shape. *Biol. Pharm. Bull* 2003;26:518-522.
- Singh J, Gross M, Sage B, Davis HT, Maibach HI. Effect of saline iontophoresis on skin barrier function and cutaneous irritation in four ethnic groups. *Food Chem. Toxicol* 2000;38:717-726.
- Fauconnier A, Dallongeville E, Huchon C, Ville Y, Falissard B. Measurement of acute pelvic pain intensity in gynecology: a comparison of five methods. *Obstet Gynecol* 2009;113:260-269.
- Greenbaum SS. Iontophoresis as a tool for anesthesia in dermatologic surgery: an overview. *Dermatol. Surg* 2001;127:1027-1030.
- Zempsyk WT, Parkinson TM. Lidocaine Iontophoresis for Topical Anesthesia Before Dermatologic Procedures in Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Dermatol* 2003;20:364-368.
- Zempsyk WT, Sullivan J, Paulson DM, Hoath SB. Evaluation of a low-dose lidocaine iontophoresis system for topical anesthesia in adults and children: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 2004;26:1110-1119.
- Moppett IK, Szypula K, Yeoman PM. Comparison of EMLA and lidocaine iontophoresis for cannulation analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:210-213.
- Kearns GL, Heacock J, Daly SJ, Singh H, Alander SW, Qu S. Percutaneous lidocaine administration via a new iontophoresis system in children: tolerability and absence of systemic bioavailability. *Pediatrics* 2003;112:578-582.
- Wakita R, Oono Y, Oogami S, Hayashi S, Umino M. The Relation between Epinephrine Concentration and the Anesthetic Effect of Lidocaine Iontophoresis. *Pain Pract* 2009;9:115-121.
- Dixit N, Bali V, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Iontophoresis – an approach for controlled drug delivery: a review. *Curr. Drug Delivery* 2007;4:1-10.
- Davarian S, Kalantari KK, Rezasoltani A, Rahimi A. Effect and persistency of botulinum toxin iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol* 2008;49:75-79.
- Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology* 2003;206:316-320.
- Nair AB, Vaka SR, Sammeta SM *et al.* Trans-ungual iontophoretic delivery of terbinafine. *J Pharm Sci* 2009;98:1788-1796.
- Hikima T, Ohsumi S, Shirouzu K, Tojo K. Mechanisms of synergistic skin penetration by sonophoresis and iontophoresis. *Biol Pharm Bull* 2009;32:905-909.