

Parecer Técnico Científico

**Uso prévio do anestésico tópico benzocaína 20% à anestesia infiltrativa em tratamentos
odontológicos**

Brasília

2022

Informações:

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenação de Pesquisa e Comunicação Científica

Laboratório de Saúde Baseada em evidências

SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1 - Edifício Fepecs - Brasília - DF

CEP: 70.335-900

E-mail: cpecc@escs.edu.br

Autores

Fábio Ferreira Amorim (coordenador)

Aline Mizusaki Imoto (vice-coordenadora)

Ana Maria Costa

Cláudia Cardoso Gomes da Silva

Cláudia Vicari Bolognani

Leila Bernarda Donato Göttems

Levy Aniceto Santana

Lucas Ribeiro dos Santos

Márcio Luis Duarte

Maria Stella Peccin da Silva

Patrícia dos Santos Massanaro

Paulo Ricardo Giusti

Raiza Meira Vieira

Sanderson César Macedo Barbalho

Sérgio Eduardo Soares Fernandes

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento se refere à avaliação do uso prévio do anestésico tópico benzocaína 20% à anestesia infiltrativa em tratamentos odontológicos, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esse parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ ESCS). O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do uso prévio do anestésico tópico benzocaína 20% à anestesia infiltrativa em tratamentos odontológicos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Uso prévio do anestésico tópico benzocaína 20% à anestesia infiltrativa em tratamentos odontológicos

População-alvo: Pessoas em tratamento odontológico

Tecnologia: Benzocaína 20% tópica

Comparador: Ausência de tratamento (com ou sem placebo) ou medidas não farmacológicas, como resfriamento do local com gelo ou compressão local - não há anestésico tópico de uso odontológico listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS)

Processo de busca e análise de evidências científicas:

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados científicas: *Medline (PUBMED)*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Scopus e Web of Science*. Foram 475 registros e ao final do processo de seleção de estudos, foram incluídos 24 artigos ensaios clínicos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Como não há anestésico tópico para uso em procedimentos odontológicos disponível no SUS, a tecnologia avaliada foi comparada a não realização de procedimento prévio, placebo e medidas não farmacológicas. Nessas comparações, de acordo com a escala para avaliação da intensidade da dor utilizada, há evidência muito baixa a moderada de superioridade da tecnologia avaliada em relação a não realização de procedimento na redução da dor, assim como evidência muita baixa a moderada de superioridade da dor da tecnologia avaliada em relação ao placebo no decréscimo da intensidade da dor. Quando comparada as medidas não-farmacológicas, não foi observada evidência muito baixa de não haver superioridade da tecnologia avaliada quando comparada a compressão local, resfriamento prévio com gelo ou exercícios respiratórios para distração.

Qualidade da evidência (GRADE):

Benzocaína 20% tópica comparada a nenhum procedimento prévio:

Analgesia - Escala FIS	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Analgesia - Escala FLACC	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Analgesia - Escala EVA (contínua)	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Analgesia - Escala EVA (categórica)	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa

Benzocaína 20% tópica comparada a placebo:

Analgesia - Escala EVA (contínua)	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Analgesia - Escala EVA (categórica)	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Analgesia - Escala FACES	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Analgesia - Escala EVA (contínua)*	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa

*em mucosa palatina

Benzocaína 20% tópica comparada a compressão local:

Analgesia - Escala FIS () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Analgesia - Escala FLACC () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Benzocaína 20% tópica comparada a resfriamento com gelo:

Analgesia - Escala FACES () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Analgesia - Escala SEMS () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Analgesia - Escala EVA (categórica) () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Benzocaína 20% tópica comparada a exercício respiratório:

Analgesia - Escala EVA (contínua) () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

4. CONTEXTO

O medo da agulha tem sido relatado como uma das principais causas de apreensão em pacientes em tratamento odontológico.¹⁻³ Muitos pacientes chegam a relatar a sensação da agulha sendo inserida no tecido, o que gera a principal fonte de ansiedade.¹ Com isso, faz sentido tentar reduzir essa fonte de ansiedade e assegurar ao paciente que tudo está sendo feito para tornar sua consulta confortável. Deste modo a anestesia tópica tem sido preconizada para a redução da ansiedade e da dor do paciente principalmente para minimizar a dor causada pela inserção da agulha. Vários estudos clínicos têm sido realizados sobre a eficácia desses medicamentos, alguns mostrando as vantagens dos anestésicos tópicos e outros mostrando que eles não são mais eficazes que o placebo.⁴⁻⁶

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas à eficácia e à segurança do anestésico tópico benzocaína 20% em pacientes submetidos ao tratamento odontológico, prévia à anestesia local, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.1. Anestésicos tópicos na odontologia

O uso de anestésicos locais tópicos é um componente importante na tentativa de reduzir a dor durante a administração intraoral dos anestésicos locais.⁷ Os anestésicos tópicos convencionais não são capazes de penetrar a pele intacta, mas se difundem efetivamente através da pele escoriada (p. ex., queimaduras de sol) ou através de qualquer mucosa. A concentração de um anestésico local tópico é tipicamente maior que a do mesmo anestésico administrado por injeção. A maior concentração facilita a difusão da substância através da mucosa. A maior concentração também aumenta o risco de toxicidade, tanto localmente, nos tecidos, quanto sistemicamente se a substância for absorvida de maneira eficiente.⁸

A absorção vascular de algumas formulações anestésicas tópicas é rápida pois estas não contêm vasoconstritores e os anestésicos locais têm propriedades vasodilatadoras, assim os níveis sanguíneos podem alcançar rapidamente aqueles atingidos por administração intravenosa direta.⁸

Muitos anestésicos locais usados com eficácia por injeção são ineficazes quando aplicados topicamente (p. ex., cloridrato de articaína, cloridrato de mepivacaína, cloridrato de prilocaína, cloridrato de procaína), porque as concentrações necessárias para produzir anestesia tópica são altas, com potencial significativamente aumentado de superdosagem e toxicidade tecidual local⁷. Em geral, a anestesia tópica só é eficaz em tecidos superficiais (2 a 3mm). Os tecidos situados profundamente nas áreas de aplicação são muito pouco anestesiados, quando o são. Todavia, a anestesia superficial pode permitir a redução da dor durante a punção da agulha na mucosa.^{9,10}

Os anestésicos tópicos à base de benzocaína e lidocaína (não a forma de cloridrato usada para injeção) são insolúveis em água. Entretanto, eles são solúveis em álcool, propilenoglicol, polietilenoglicol e outros veículos adequados para a aplicação tópica. Estas duas formulações são absorvidas lentamente pelo sistema cardiovascular e, portanto, têm menor probabilidade de causar uma reação de superdosagem após aplicações odontológicas de rotina. Alguns anestésicos tópicos são comercializados em recipientes de aerossóis pressurizados. Além de não serem mais eficazes que as outras

formas, é difícil controlar a quantidade de anestésico expelida e limitá-la ao local de aplicação desejado. Os dispositivos em aerossol que não expõem “doses medidas” não são recomendados para aplicação intraoral.⁷

Os anestésicos tópicos utilizados na odontologia citados por Mallamed (2013)⁷: a benzocaína, cloridrato de cocaína, cloridrato de diclonina, mistura eutética de anestésicos locais (EMLA), lidocaína e cloridrato de tetracaína. Muitos desses compostos incluem o anestésico do tipo éster benzocaína. A probabilidade de ocorrência de reações alérgicas aos ésteres, embora mínima, é maior do que aos anestésicos tópicos do tipo amida; entretanto, como a benzocaína não é absorvida sistemicamente, as reações alérgicas se localizam normalmente no ponto de aplicação. Das amidas, somente a lidocaína possui atividade anestésica tópica em concentrações clinicamente aceitáveis. O risco de intoxicação por dose excessiva com o uso dos anestésicos tópicos do tipo amida é maior do que com o uso dos ésteres e aumenta com a área de aplicação do anestésico tópico. As formas tópicas da lidocaína disponíveis são as de pomada, gel, pasta e aerossol.⁷

A EMLA é uma combinação de lidocaína e prilocaína numa formulação tópica em creme, visando proporcionar anestesia de superfície da pele intacta. Suas indicações principais são para uso antes da punção venosa e em procedimentos cirúrgicos pediátricos, como a circuncisão.^{11,12} Ela já foi usada de maneira eficaz intraoralmente; todavia, ela não foi concebida para administração intraoral, conhecida como orabase, de modo que não contém substâncias flavorizantes e tem sabor amargo.^{13,14} Os aerossóis de anestésicos tópicos não providos de medidas são potencialmente perigosos e não são recomendados de rotina.⁷

Como os anestésicos tópicos necessitam de concentrações maiores para penetrar membranas mucosas e como muitos anestésicos tópicos são absorvidos rapidamente pelo sistema cardiovascular, devem ser administradas somente pequenas doses medidas. Os aerossóis anestésicos tópicos que administram um jato contínuo de anestésico tópico até serem desativados são capazes de administrar doses excessivamente altas dos anestésicos locais. Caso elas sejam absorvidas pelo sistema cardiovascular, os níveis sanguíneos podem se aproximar daqueles de intoxicação por doses excessivas. Aerossóis providos de medidas que liberam uma dose fixa a cada administração da droga, independentemente do tempo em que o bocal é deprimido, são preferidos em relação às formulações tópicas que são absorvidas sistemicamente. Um exemplo dessa forma de aerossol anestésico tópico é a lidocaína (Xylocaine®), que libera 10 mg por administração. Ainda outro problema potencial dos aerossóis anestésicos tópicos é a dificuldade de se manter estéril o bocal do aerossol. Esta é uma consideração muito importante quando a forma do anestésico tópico a ser utilizado é selecionada.⁷

Na questão alérgica os anestésicos tópicos apresentam potencial de induzir alergia. Entretanto, como a benzocaína (um anestésico tópico do grupo éster) é pouco absorvida sistemicamente, as respostas alérgicas que se desenvolvem em resposta a seu uso em geral estão limitadas ao local de aplicação.^{7,15} Os anestésicos tópicos funcionam absolutamente, se a preparação anestésica for aplicada à membrana mucosa por um período adequado.¹⁶ A Associação Americana de Odontologia recomenda a aplicação pelo período de um minuto.¹⁷

A aplicação do anestésico pode ser descrita nas seguintes etapas: após identificar o anestésico local a ser utilizado e separar os materiais necessários, deve-se posicionar o paciente na posição adequada para a técnica anestésica, identificando e visualizando toda a área, realizar antisepsia do local opcional, secar o tecido e daí dá-se a aplicação do

anestésico tópico.⁷ Este deve ser aplicado somente no local da penetração da agulha. Com grande frequência são usadas quantidades excessivas de anestésico tópico em grandes áreas de tecido mole, produzindo áreas indesejavelmente amplas de anestesia (p. ex., o palato mole, a faringe), um gosto desagradável na boca e, talvez ainda mais importante no caso de alguns anestésicos tópicos (como a lidocaína), a absorção rápida pelo sistema cardiovascular (SCV), ocasionando níveis sanguíneos mais altos do anestésico local, o que aumenta o risco de intoxicação por doses excessivas. Somente uma pequena quantidade de anestésico tópico deve ser colocada sobre a haste aplicadora revestida de algodão e aplicada diretamente no local da injeção.⁷ Os anestésicos tópicos produzem anestesia dos 2 ou 3 mm mais externos da membrana mucosa; esse tecido é bastante sensível. Idealmente o anestésico tópico deve permanecer em contato com o tecido por 2 minutos para assegurar sua eficácia.^{18,19} É recomendado um tempo mínimo de aplicação de 1 minuto.⁷

4.2. Tratamento recomendado

Não há anestésico tópico incorporado ao estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2022. Ademais, no Brasil, o único anestésico tópico comercializado atualmente para odontologia é a benzocaína 20%. Embora tenham outros compostos anestésicos no mercado como a EMLA, lidocaína gel entre outros, nenhum deles é indicado para mucosas intraorais. Dessa forma, foram incluídas como comparadores no presente PTC estudos que utilizaram como grupo controle a não realização prévia de procedimento antes da injeção do anestésico local, uso de placebo e ou terapia não farmacológica, como compressão local, resfriamento prévio com gelo e exercícios respiratórios.

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1. Descrição

A benzocaína (etil-p-aminobenzoato) é um anestésico local do tipo éster. Ela é caracterizada pela baixa solubilidade em água, pouca absorção pelo sistema cardiovascular, reações tóxicas (superdosagem) sistêmicas são praticamente desconhecidas, permanece no local de aplicação por mais tempo, proporcionando uma duração de ação prolongada, não é indicada para ser utilizada injetada e inibe a ação antibacteriana das sulfonamidas.^{7,20}

Devido à benzocaína ser agente anestésico local à base de éster (éster etílico do ácido p-aminobenzóico (PABA), quando comparados aos anestésicos locais à base de amida, os anestésicos locais à base de éster são comumente associados a reações alérgicas devido à estrutura do PABA. Sua baixa solubilidade em água dificulta a absorção cardiovascular e os resíduos deste anestésico tópico permanecem na superfície aplicada por períodos relativamente prolongados. Geralmente é produzido na forma de spray, gel, adesivo de gel, pomada ou solução em uma concentração de 6 a 20%, dependendo do fabricante.²¹

Quando em aerossóis podem ser usados no palato mole para reduzir o reflexo de vômito ao fazer moldagens, enquanto quando em formulações em gel podem ser usados antes da anestesia infiltrativa para minimizar a dor e desconforto causados pela injeção da agulha. Já as pomadas e soluções são frequentemente recomendadas para pacientes com úlceras aftosas.²² Agentes à base de polietilenoglicol 20% são mais comumente usados para anestesia tópica e agentes de baixa concentração são usados para curativos cirúrgicos.²³

As formulações com concentração de 20% normalmente produzem um efeito em 30 segundos, mas cerca de dois a três minutos são necessários até que uma profundidade e intensidade adequadas sejam alcançadas. A benzocaína reduz a dor pré-injeção no muco alveolar e é eficaz para anestesia oral. No entanto, dificilmente é eficaz para induzir anestesia na mucosa palatina porque é espessa e firme com nervos densamente compactados. Uma vez alcançada a anestesia, a duração da ação é de aproximadamente 5 a 15 minutos.²⁴

Embora suas reações alérgicas sejam locais e sua toxicidade considerada baixa, a benzocaína é uma causa bem conhecida de metemoglobinemia.^{7,25} A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos alerta continuamente os especialistas de saúde e os pacientes que a metemoglobinemia associada à benzocaína é consistentemente documentada na literatura e pode induzir resultados graves ou até fatais.²⁶⁻²⁸ A metemoglobinemia também é relatada quando associada ao creme EMLA e à prilocaína.^{29,30} Esta condição é um distúrbio no qual uma alta concentração de metemoglobina (hemoglobina com o ferro no grupo heme oxidado ao estado férrico) se acumula no sangue. Ela induz cianose e é causada por um defeito metabólico genético em humanos ou ingestão de drogas. A benzocaína é proibida em pacientes com histórico de metemoglobinemia ou pacientes pediátricos com menos de dois anos de idade.³¹ A metemoglobinemia pode ocorrer mesmo com uma única administração de benzocaína ou pode ocorrer inesperadamente

após algumas administrações. Sinais e sintomas podem ocorrer em alguns minutos a duas horas após o uso de benzocaína tópica na cavidade oral ou pulverização de benzocaína no istmo orofaríngeo para evitar vômitos.²³

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

6.1. Pergunta de pesquisa

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes em procedimentos odontológicos
Intervenção (tecnologia)	Benzocaína 20% tópica previamente à anestesia infiltrativa
Comparador	Ausência de tratamento (com ou sem placebo) ou medidas não farmacológicas, como resfriamento do local com gelo ou compressão local
Desfechos (Outcomes)	Redução da dor durante a anestesia infiltrativa e eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados (estudos primários), estudos observacionais e estudos experimentais

Pergunta: O uso prévio do anestésico tópico benzocaína 20% é eficiente na redução da dor durante a anestesia infiltrativa em tratamentos odontológicos?

6.2. Busca de evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na Tabela 1, foi realizada uma busca em 18 de dezembro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Primeiramente, foram considerados: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência; na sequência foram analisados os ECRs (estudos primários). Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	"Dentistry"[MeSH] OR "Oral Medicine"[MeSH] OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral) AND "Benzocaine"[MeSH] OR (4-Aminobenzoic Acid Ethyl Ester) OR (Bensokain) OR (Ethyl Aminobenzoate) OR (Anaesthesin) OR (Anesthesin) OR (Benzocaine Hydrobromide) OR (Hydrobromide, Benzocaine) OR (Benzocaine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Benzocaine) OR (Benzocaine Acetate) OR (Acetate, Benzocaine) OR (Benzocaine Methanesulfonate) OR (Methanesulfonate, Benzocaine) OR (Ethoform) OR (Americaine) OR (Benzocaine Formate) OR (Formate, Benzocaine)"	115

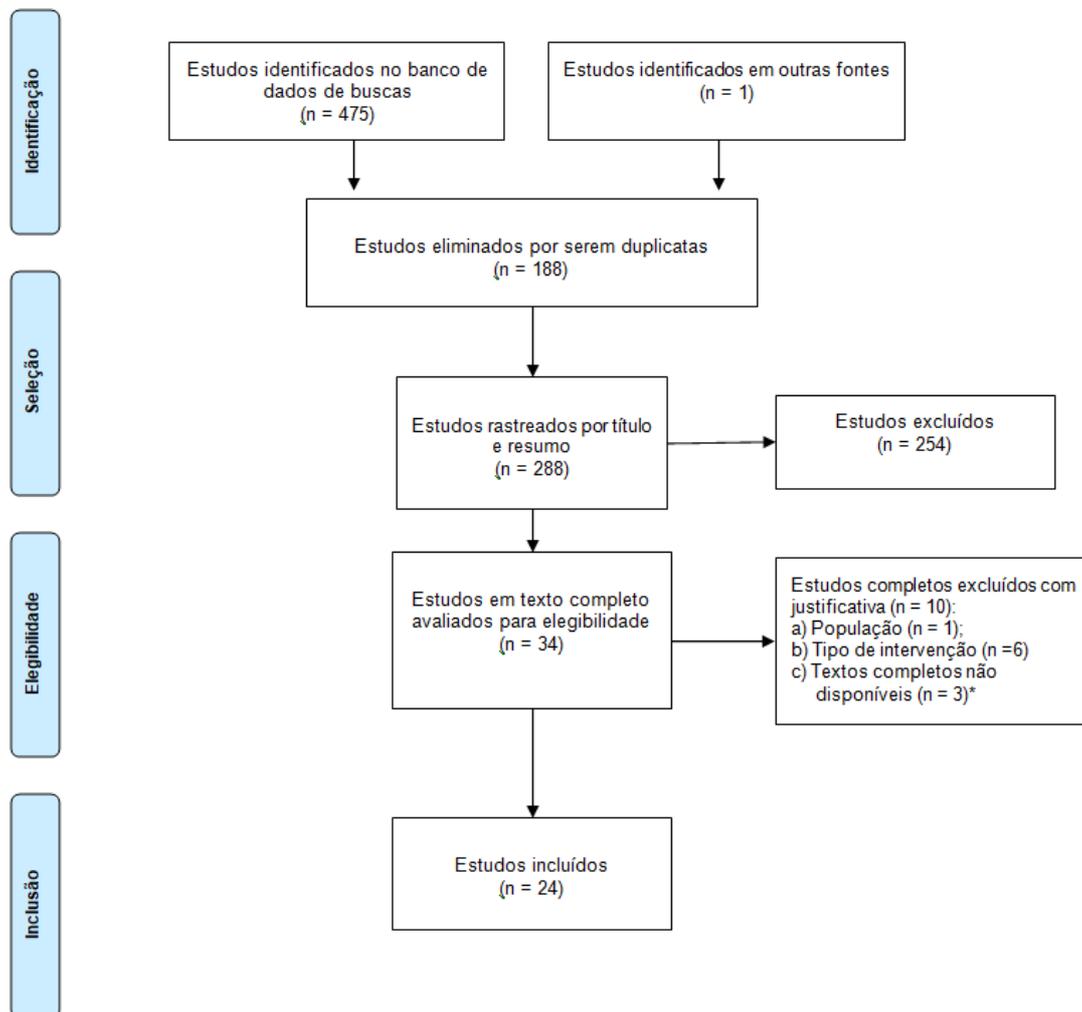
Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
EMBASE	('dentistry'/exp OR 'dental medicine' OR 'dental specialties' OR 'dental specialty' OR 'dental system' OR 'dentistry' OR 'occupational dentistry' OR 'pathology, oral' OR 'specialties, dental' OR 'state dentistry') AND ('benzocaine'/exp OR '4 aminobenzoic acid ethyl ester' OR 'aethoform' OR 'americaine' OR 'americaine otic' OR 'anaesthesin' OR 'anaesthoform' OR 'anaesthone' OR 'anesthesin' OR 'anesthone' OR 'baby orajel' OR 'benzocain' OR 'benzocaine' OR 'caligesic' OR 'enzocal topical cream' OR 'ethoform' OR 'ethyl 4 aminobenzoate' OR 'ethyl amino benzoate' OR 'ethyl aminobenzoate' OR 'ethyl p-aminobenzoate' OR 'ethyl para amino benzoate' OR 'ethyl para aminobenzoate' OR 'ethyl para aminobenzoic acid' OR 'ethylamino benzoate' OR 'ethylaminobenzoate' OR 'ethylamminobenzoate' OR 'euphagin' OR 'hem-prep' OR 'hurricaine' OR 'norcaine' OR 'octicaina' OR 'omedia' OR 'orthesin' OR 'oticaine' OR 'otocain' OR 'para aminobenzoic acid ethyl ester' OR 'parathesin' OR 'patathesin' OR 'retre-gel' OR 'rhaetocaine' OR 'subcutin' OR 'topcaine')	207
The Cochrane Library	"Dentistry" AND "Benzocaine"	39
LILACS	"Odontologia" or (Curso de Odontologia) or (Dentística) or (Dentistry) or (Odontología) or (Odontologie) or (MH: E06) or (MH:H02.163) or (MH:SH1.020.020.040.020) AND "Benzocaína" or (Benzocaine) or (Benzocaína) or (Benzocaïne) or (Etilaminobenzoato) or (MH:D02.241.223.100.050.500.643) or (MH:D02.455.426.559.389.127.020.937.687)	44
Scopus	"Dentistry" OR "Oral Medicine"[MeSH] OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral) AND "Benzocaine" OR (4-Aminobenzoic Acid Ethyl Ester) OR (Bensokain) OR (Ethyl Aminobenzoate) OR (Anaesthesin) OR (Anesthesin) OR (Benzocaine Hydrobromide) OR (Hydrobromide, Benzocaine) OR (Benzocaine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Benzocaine) OR (Benzocaine Acetate) OR (Acetate, Benzocaine) OR (Benzocaine Methanesulfonate) OR (Methanesulfonate, Benzocaine) OR (Ethoform) OR (Americaine) OR (Benzocaine Formate) OR (Formate, Benzocaine)	07
Web of Science	"Dentistry" OR "Oral Medicine"[MeSH] OR (Stomatology) OR (Medicine, Oral) AND "Benzocaine" OR (4-Aminobenzoic Acid Ethyl Ester) OR (Bensokain) OR (Ethyl Aminobenzoate) OR (Anaesthesin) OR (Anesthesin) OR (Benzocaine Hydrobromide) OR (Hydrobromide, Benzocaine) OR (Benzocaine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Benzocaine) OR (Benzocaine Acetate) OR (Acetate, Benzocaine) OR (Benzocaine Methanesulfonate) OR (Methanesulfonate, Benzocaine) OR (Ethoform) OR (Americaine) OR (Benzocaine Formate) OR (Formate, Benzocaine)	63
Total		475

6.3. Seleção de estudos

- Critérios de inclusão: Estudos clínicos (estudos primários), estudos observacionais e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que compararam a eficácia ou segurança da benzocaína 20% tópica na redução da dor previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos.
- Critérios de exclusão: Revisões não sistematizadas e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram encontrados 475 registros nas bases de dados utilizadas, além de 1 estudo identificado em busca ativa de referências bibliográficas. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan® para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 476 estudos, 188 eram duplicatas, restando 288 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 254, restando 34 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, 10 estudos. Foram incluídos, então, 24 estudos para essa avaliação.

A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.



*Sítios eletrônicos dos periódicos não estão disponíveis (periódico descontinuado) ou o volume não está disponível por ser anterior ao último ano do periódico disponibilizado de forma eletrônica (foi tentado contato com autor correspondente solicitando o texto completo por email e pela plataforma ResearchGate®, porém não houve resposta).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

Artigos excluídos da análise após leitura do texto completo:

- Ghaderi et al. (2013)³² e Shioiri et al. (1983)³³: os estudos foram excluídos por todos os grupos avaliados terem utilizado benzocaína 20% tópica.
- Lathwal et al. (2015)³⁴: o estudo foi excluído por não relatar a concentração de benzocaína utilizada (foi tentado contato com autor correspondente, porém não houve resposta ao e-mail enviado).
- Mayor-Subirana et al. (2014)³⁵: o estudo foi excluído por avaliar o uso do anestésico tópico para procedimento de raspagem dental.
- Wiswall et al. (2014)³⁶: o estudo foi excluído pelo grupo que utilizou a benzocaína 20% tópica estar associada a compressão local.
- Dak-Albab et al. (2016)³⁷: o estudo foi excluído por avaliar um equipamento para compressão local não disponível no SUS.
- Johnson & Primosch (2003)³⁸: o estudo foi excluído por utilizar um equipamento para injeção do anestésico local não disponível no SUS.

Artigos selecionados para leitura do texto completo, mas excluídos da análise por outros motivos:

- Gaynor (1968)³⁹, Ogiso et al. (1982)⁴⁰ e Tulga & Mutlu (1999)⁴¹: os estudos foram excluídos por não ter sido possível o acesso ao texto completo - sítios eletrônicos dos periódicos não estão disponíveis (periódico descontinuado) ou o volume ser anterior ao primeiro ano do periódico disponibilizado de forma eletrônica (foi tentado contato com autor correspondente solicitando o texto completo por e-mail e pela plataforma ResearchGate®, porém não houve resposta).

6.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos vinte e quatro estudos que compararam o efeito na redução da dor durante a aplicação do anestésico tópico da Benzocaína 20% tópica em relação ao placebo, nenhum procedimento prévio à aplicação ou medidas não farmacológicas, como compressão local, resfriamento com gelo e exercícios para a distração durante a aplicação do anestésico local.

Os estudos de Merchan et al. (1998)⁴², Sattayut (2014)⁴³, Kumar et al. (2015)⁴⁴, Arbildo et al. (2015)⁴⁵, Rehman et al. (2019)⁴⁶, Anantharaj et al. (2020)⁴⁷ e Patel et al. (2021)⁴⁸ são estudos clínicos paralelos randomizados. Os estudos de Arbildo et al. (2015)⁴⁵ e Patel et al. (2021)⁴⁸ compararam a benzocaína 20% tópica com placebo. Kumar et al. (2015)⁴⁴ comparou a benzocaína 20% tópica com compressão local ou nenhum procedimento (sem uso de placebo). Merchan et al. (1998)⁴² e Rehman et al. (2019)⁴⁶ compararam a benzocaína 20% tópica com nenhum procedimento (sem uso de placebo). Anantharaj et al. (2020)⁴⁷ comparou a benzocaína 20% tópica com resfriamento prévio com gelo do local da aplicação do anestésico local. Sattayut (2014)⁴³ comparou a benzocaína 20% tópica com compressão local ou placebo.

Os estudos de Rosivack et al. (1990)⁴⁹, Martin et al. (1994)⁵⁰, Carr & Hoton (2001)⁵¹, Carr & Hoton (2001)⁵², Fukayama et al. (2002)⁵³, Paschos et al. (2006)⁵⁴, Franz-Montan et al. (2010)⁵⁵, Alqareer et al. (2015)⁵⁶, Freiras et al. (2015)⁵⁷, Kappolu et al. (2016)⁵⁸, Vafei et al. (2019)⁵⁹, Cesar et al. (2019)⁶⁰ e Aziz et al. (2021)⁶¹ são ensaios clínicos "split-mouth" randomizados. Os estudos de Rosivack et al. (1990)⁴⁹, Martin et al. (1994)⁵⁰, Paschos et al. (2006)⁵⁴, Carr & Hoton (2001)⁵¹, Carr & Hoton (2001)⁵², Franz-Montan et al. (2010)⁵³, Alqareer et al. (2015)⁵⁶, Freiras et al. (2015)⁵⁷ e Cesar et al. (2019)⁶⁰ compararam a benzocaína 20% tópica com placebo. Aziz et al. (2021)⁶¹ comparou a benzocaína 20% tópica com resfriamento prévio com gelo do local da aplicação do anestésico local. Vafei et al. (2019)⁵⁹ comparou a benzocaína 20% tópica com compressão prévia do local da aplicação. Fukayama et al. (2002)⁵³ e Kappolu et al. (2016)⁵⁸ compararam a benzocaína 20% tópica com nenhum procedimento (sem uso de placebo).

Os estudos de Parirokh et al. (2012)⁶² e Rosa et al. (1999)⁶³ são ensaios clínicos crossover randomizados e compararam a Benzocaína 20% tópica com placebo.

O estudo de Omidpanah et al. (2020)⁶⁴ é um ensaio clínico crossover "split-mouth" randomizado e comparou a Benzocaína 20% tópica em relação ao procedimento sem anestésico tópico com realização de exercícios de respiração

O estudo de Nusstein & Beck (2003)⁶⁵ é uma análise retrospectiva de dados de 25 ensaios clínicos randomizados realizados na mesma instituição e comparou a Benzocaína 20% tópica com placebo.

Abaixo, no Quadro 2, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida nesse PTC.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
<p>Patel et al. (2021)⁴⁸</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 20 crianças com idade entre 8 e 12 anos Amostragem por quotas Unicêntrico: Índia Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 10) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo - gel com sabor morango (n = 10) <p>Tempo de ação: 2 min Agulha 24G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala de faces de Wong-Baker (FACES): 0 a 10 	<p>Escala FACES</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 2,80 ± 2,15 Placebo 7,00 ± 2,36 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p < 0,001)
<p>Omidpanah et al. (2020)⁶⁴</p> <p>Ensaio clínico crossover "split-mouth" randomizado o lado da boca</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 50 crianças com idade entre 10 e 12 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Índia Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 50) Sempre na 1a sessão <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Procedimento sem anestésico tópico: exercício de respiração - (inspiração profunda e expiração lenta como se estivesse soprando bolhas (n = 50) 	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 1 a 10 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 3,42 ± 0,86 Placebo 3,24 ± 0,94 Sem diferença significativa (p = 0,300)

		<p>Comparação pela aplicação do anestésico local no mesmo participante em sessões diferentes - 2ª sessão no maxilar contralateral (após 2 a 3 dias)</p> <p>Tempo de ação: 2 minutos Agulha 30G</p>		
<p>Kumar et al. (2015)⁴⁴</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado</p> <p>-</p> <p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 115 crianças com idade entre 7 e 11 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Índia Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n =39) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Compressão local com aplicador de algodão durante todo o procedimento de injeção (n = 38) Nenhum procedimento (n = 38) 	<ul style="list-style-type: none"> Escala de Imagem Facial (FIS): 1 a 5 Escala Face, Legs, Activity, Cry and Consolability revised (FLACC) 	<p>Escala FIS Método convencional</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 1,49 ± 0,55 Compressão local 1,68 ± 0,66 Nenhum procedimento 1,92 ± 0,78 Houve diferença significativa entre os três grupos (p = 0,020) Sem diferença significativa entre benzocaína 20% e compressão local (p = 0,400) Benzocaína 20% foi superior a nenhum procedimento (p = 0,015) <p>Escala FLACC Método convencional</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 1,26 ± 0,55 Compressão local 1,31 ± 0,52 Nenhum procedimento 1,70 ± 0,66 Houve diferença significativa entre os três grupos (p <0,002) Sem diferença significativa entre benzocaína 20% e compressão local (p = 0,068) Benzocaína 20% foi superior a nenhum procedimento (p = 0,001)
<p>Alqareer et al. (2015)⁵⁶</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 37 estudantes de medicina, odontologia e farmacologia com idade entre 19 e 25 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Kuwait Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 37) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 37) <p>Placebo aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 4 minutos Agulha 25G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala visual analógica (EVA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 13,31 ± 15,95 Placebo 24,50 ± 21,24 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p <0,05)

<p>Paschos et al. (2006)⁵⁴</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos Processo de amostragem não descrito Unicêntrico: Alemanha Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 26) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 26) <p>Placebo aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 2 minutos Agulha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 Escala de Imagem Facial (FIS): 1 a 5 Children's Hospital Pain Scale (CPS) Escala Sonora-Ocular-Motora (SEMS) Frequência cardíaca 	<p>Escala EVA*</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem diferença significativa ($p > 0,05$) <p>Escala FIS*</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem diferença significativa ($p > 0,05$) <p>Escala CPS*</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem diferença significativa ($p > 0,05$) <p>Escala SEMS*</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% foi superior ao placebo ($p = 0,010$) <p>Frequência cardíaca*</p> <ul style="list-style-type: none"> Sem diferença significativa ($p > 0,05$)
<p>Nusstein & Beck (2003)⁶⁵</p> <p>Análise retrospectiva de dados de 25 ensaios clínicos randomizados realizados na mesma instituição</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 1080 adultos com idade entre 18 e 49 anos (total de 2.336 aplicações) Unicêntrico: Estados Unidos Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 720 aplicações) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 1616 aplicações) <p>Tempo de ação: 1 minuto Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 - sem dor, 1 - dor leve (reconhecível, mas não desconfortável), 2 - dor moderada (incômoda, mas suportável) e 3 - dor intensa (com desconforto considerável e era difícil de suportar) 	<p>Escala EVA</p> <p>Bloqueio nervo alveolar inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Sem dor (n = 124, 26%), dor leve (n = 241, 51%), dor moderada (n = 91, 19%) e dor intensa (n = 14, 3%) Placebo: Sem dor (n = 371, 32%), dor leve (n = 632, 54%), dor moderada (n = 146, 13%) e dor intensa (n = 16, 1%) Análise multivariada: Redução da dor - Sem diferença significativa OR: 0,746 (IC95%: 0,135--4,110, $p = 0,736$) <p>Infiltração maxilar posterior</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Sem dor (n = 62, 51%), dor leve (n = 46, 38%), dor moderada (n = 12, 10%) e dor intensa (n = 2, 2%) Placebo: Sem dor (n = 71, 45%), dor leve (n = 60, 38%), dor moderada (n = 25, 16%) e dor intensa (n = 1, 1%) Análise multivariada: Redução da dor - Sem diferença significativa OR: 1,720 (IC95%: 0,902-3,290, $p = 0,099$) <p>Infiltração maxilar anterior</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Sem dor (n = 47, 37%), dor leve (n = 59, 46%), dor moderada (n = 20, 16%) e dor intensa (n = 2, 2%) Placebo: Sem dor (n = 81, 28%), dor leve (n = 150, 51%), dor moderada (n = 59, 20%) e dor intensa (n = 4, 1%) Análise multivariada: Redução da dor - Benzocaína 20% foi superior ao placebo

				OR: 2,350 (IC95%: 1,310-4,210, p = 0,004)
<p>Carr & Hoton (2001)⁵¹</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 10 adultos com idade entre 19 e 70 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Estados Unidos Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 10) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 10) <p>Controle aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 1 minuto. Agulha 25G ou 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA) de 0 a 4: 0 - sem dor, 1 - dor leve, 2 - dor moderada, 3 - dor intensa e 4 - dor muito intensa 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 1,80 ± 1,40 Placebo 2,20 ± 1,25 Sem diferença significativa (p > 0,05)
<p>Carr & Hoton (2001)⁵²</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 20 adultos com idade entre 21 e 70 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Estados Unidos Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 20) <p>Controle aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 30 segundos Agulha 25G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <p>Total</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo menos Benzocaína 20%: Diferença média 13,5 ± 24,9 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p = 0,022)
<p>Rosa et al. (1999)⁶³</p> <p>Ensaio clínico crossover randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 20 adultos com idade entre 17 e 26 anos Processo de amostragem não descrito Unicêntrico: Brasil Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 20) <p>Comparação pela aplicação do anestésico local no mesmo participante em sessões diferentes (com intervalo de pelo menos 7 dias)</p> <p>Tempo de ação: 1 minuto. Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA^{&}</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Média: 19,60 Placebo Média: 25,35 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p = 0,001)
<p>Franz-Montan et al. (2010)⁵⁵</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 40 adultos com idade entre 18 e 43 anos Processo de amostragem não descrito Unicêntrico: Brasil Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 20) <p>Controle aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 30 minutos Agulha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA) (0 a 100) 	<p>Escala EVA^{&}</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Média: 27,7 Placebo Média: 41,7 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p < 0,001)

<p>Aziz et al. (2021)⁶¹</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" não randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 152 adultos com idade entre 21 e 50 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Paquistão Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 152) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resfriamento com gelo por dois minutos (n = 152) <p>Gelo aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 1 minuto Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA) em 10 itens (0-10) classificada como: Sem dor (0), dor leve (1-2), dor moderada (3-6), dor intensa (7-9), dor muito intensa (10) 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Sem dor (n = 0, 0,0%), dor leve (n = 34, 22,4%), dor moderada (n = 88, 57,9%), dor intensa (n = 28, 18,4%) e dor muito intensa (n = 2, 1,3%) Resfriamento com gelo: Sem dor (n = 82, 53,9%), dor leve (n = 66, 43,4%), dor moderada (n = 4, 2,6%), dor intensa (n = 0, 0,0%) e dor muito intensa (n = 0, 0,0%) Resfriamento com gelo foi superior a Benzocaína 20% (p = 0,001)
<p>Vafei et al. (2019)⁵⁹</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 66 crianças com idade entre 6 e 10 anos Amostragem randomizada Unicêntrico: Irã Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Grupo 1</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 33) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Compressão local (n = 33) <p>Grupo 2</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 33) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resfriamento com gelo (n = 33) <p>Gelo ou compressão aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 1 minuto Agulha 25G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala de faces de Wong-Baker (FACES): 0 a 10 Escala Sonora-Ocular-Motora (SEMS) 	<p>Escala FACES*</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% foi superior a compressão local (p = 0,010) Benzocaína 20% foi superior ao resfriamento com gelo (p < 0,001) <p>Escala SEMS*</p> <ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e compressão local (p = 1,000) Benzocaína 20% foi superior ao resfriamento com gelo (p = 0,004)
<p>Kappolu et al. (2016)⁵⁸</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" não randomizado</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 83 adultos com idade entre 30 e 50 anos Amostragem consecutiva Unicêntrico: Índia Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 83) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nenhum procedimento (n = 83) <p>Comparação pela aplicação do anestésico local no mesmo participante em quadrantes diferentes.</p> <p>Tempo de ação: 3 minutos Agulha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 10 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 3,38 ± 0,69 Placebo 6,07 ± 1,09 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p < 0,001)
<p>Arbildo (2015)⁴⁵</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 30 adultos Amostragem consecutiva Unicêntrico: Peru Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 15) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo - Flúor (n = 15) <p>Tempo de ação: 2 minutos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 0,98 ± 0,97 Placebo 5,81 ± 2,35 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p < 0,001)

<p>Merchan et al. (1998)⁴²</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 66 adultos Processo de amostragem não descrito Unicêntrico: Grã Bretanha Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 32) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nenhum procedimento (n = 34) <p>Tempo de ação: 2 minutos Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 32,8 ± 20,8 Nenhum procedimento: 39,8 ± 27,7 Benzocaína 20% foi superior a nenhum procedimento (p < 0,001)
<p>Rosivack et al. (1990)⁴⁹</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 60 adultos com idade entre 26 e 60 anos Processo de amostragem não descrito Unicêntrico: Estados Unidos Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 60) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 60) <p>Placebo aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 3 minutos Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 7,1 ± 20,8 Placebo: 12,0 ± 27,7 Benzocaína 20% foi superior ao placebo (p < 0,05)
<p>Anantharaj et al. (2020)⁴⁷</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídas na análise: 40 crianças com idade entre 9 e 10 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Índia Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resfriamento com gelo (n = 20) <p>Tempo de ação: 1 minuto Agulha 26G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala de faces de Wong-Baker (FACES): 0 a 10 Escala de avaliação comportamental de dor Sonora- Ocular- Motora (SEMS) 	<p>Escala FACES</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 3,20 ± 1,51 Resfriamento com gelo: 2,70 ± 1,34 Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e resfriamento com gelo (p = 0,51) <p>Escala SEMS</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 2,70 ± 1,49 Resfriamento com gelo: 2,40 ± 1,31 Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e resfriamento com gelo (p = 0,45)
<p>Rehman et al. (2019)⁴⁶</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 100 participantes acima de 17 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Paquistão Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 50) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nenhum procedimento (n = 50) <p>Tempo de ação: 1 minuto Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 10 	<p>Escala EVA^{&}</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: Mediana: 2 Nenhum procedimento: Mediana: 3 Benzocaína 20% foi superior a nenhum procedimento (p = 0,001)
<p>Freiras et al. (2015)⁵⁷</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incluídos na análise: 38 adultos com idade entre 18 e 50 anos Amostragem por conveniência Unicêntrico: Brasil Duração acompanhamento: 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20% (n = 38) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n = 38) <p>Placebo aplicado no lado contralateral</p>	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <p>Mucosa vestibular</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzocaína 20%: 1,12 ± 1,24 Placebo: 1,09 ± 1,05 Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo (p = 0,90)

	<p>Imediatamente após o procedimento</p>	<p>Anestésico local aplicado para bloqueio do nervo alveolar superior posterior</p> <p>Tempo de ação: 2 minutos Aguilha 27G</p>		<p>Mucosa palatina</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: 1,78 ± 1,55 ● Placebo 1,81 ± 1,38 ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo (p = 0,91)
<p>Parirokh et al. (2012)⁶²</p> <p>Ensaio clínico crossover randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluídos na análise: 25 adultos com idade média de 27,0 ± 6,2 anos ● Amostragem por conveniência ● Unicêntrico: Irã ● Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 25) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Placebo (n = 25) <p>Comparação pela aplicação do anestésico local no mesmo participante em sessões diferentes com intervalo de 1 semana</p> <p>Tempo de ação: 1 minutos Aguilha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala visual analógica (EVA) em 10 itens (0-9) classificada como: Sem dor (0), dor leve (1-3), dor moderada (4-6) e dor intensa (7-9) 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: Sem dor ou dor leve (n = 16, 64%), dor moderada (n = 5, 20%) e dor intensa (n = 4, 16%) ● Placebo: Sem dor ou dor leve (n = 13, 52%), dor moderada (n = 8, 32%) e dor intensa (n = 4, 16%) ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo (p = 0,606)
<p>Fukayama et al. (2002)⁵³</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluídos na análise: 20 adultos com idade entre 23 e 34 anos ● Amostragem por conveniência ● Unicêntrico: Japão ● Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nenhum procedimento (n = 20) <p>Comparação com lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 20 minutos Aguilha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 ● Escore de classificação da dor: sem dor, dor leve, dor moderada e dor intensa 	<p>Escala EVA*</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e nenhum procedimento (p > 0,05) <p>Escala de classificação da dor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: Sem dor (n = 13, 65%), dor leve (n = 5, 25%), dor moderada (n = 2, 10%) e dor intensa (n = 0, 0%) ● Placebo: Sem dor (n = 5, 25%), dor leve (n = 8, 40%), dor moderada (n = 7, 35%) e dor intensa (n = 0, 0%) ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo (p = 0,487)
<p>Martin et al. (1994)⁵⁰</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluídos na análise: 64 adultos com idade entre 18 e 40 anos ● Amostragem por conveniência com remuneração para os participantes ● Unicêntrico: Estados Unidos ● Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Grupo 1 (participante foi informado que receberia placebo)</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 32) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Placebo (n = 32) <p>Grupo 2 (participante foi informado que receberia anestésico)</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 32) <p>Controle:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: <ul style="list-style-type: none"> - No procedimento inicial: 8,3 ± 11,5 - No segundo procedimento no lado contralateral: 12,2 ± 17,1 ● Placebo: <ul style="list-style-type: none"> - No procedimento inicial: 10,2 ± 16,0 - No segundo procedimento no lado contralateral: 13,8 ± 15,6 ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo como procedimento inicial ou segundo

		<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo (n = 32) <p>Placebo aplicado no lado contralateral</p> <p>Tempo de ação: 3 minutos Agulha 25G</p>		procedimento no lado contralateral ($p > 0,05$)
<p>Cesar et al. (2019)⁶⁰</p> <p>Ensaio clínico "split-mouth" randomizado duplo cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluídos na análise: 16 adultos com idade entre 18 e 38 anos ● Amostragem por conveniência ● Unicêntrico: Brasil ● Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 16) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Placebo (n = 16) <p>Comparação pela aplicação do anestésico local no mesmo participante em sessões diferentes no lado contralateral com intervalo de 1 semana</p> <p>Anestésico local aplicado para bloqueio do nervo alveolar superior posterior</p> <p>Tempo de ação: 1 minutos Agulha 30G</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala visual analógica (EVA): intervalo dos escores não descrito 	<p>Escala EVA</p> <p>Mucosa vestibular</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: $1,06 \pm 1,29$ ● Placebo $2,12 \pm 1,82$ ● Benzocaína 20% foi superior ao placebo ($p = 0,01$) <p>Mucosa palatina</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: $2,06 \pm 1,77$ ● Placebo $2,56 \pm 1,89$ ● Não houve diferença significativa entre benzocaína 20% e placebo ($p = 0,38$)
<p>Sattayut (2014)⁴³</p> <p>Ensaio clínico paralelo randomizado cego</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluídos na análise: 60 adultos com idade entre 18 e 25 anos ● Processo de amostragem não descrito ● Unicêntrico: Tailândia ● Duração acompanhamento: Imediatamente após o procedimento 	<p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20% (n = 20) <p>Controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Compressão local (n = 20) ● Placebo (n = 20) <p>Tempo de ação: 2 minutos Agulha 27G</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala visual analógica (EVA): 0 a 100 	<p>Escala EVA</p> <p>Mucosa palatina</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Benzocaína 20%: Mediana 23 (IQ25%-75% 18-39) ● Placebo Mediana 27 (IQ25%-75% 12-35) ● Compressão local Mediana 31 (IQ25%-75% 13-38) ● Sem diferença significativa ($p = 0,385$)

Não foram reportadas as medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil 25-75%)
 Não foram relatadas as medidas de dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil 25-75%)

6.5. Avaliação da qualidade metodológica

Por terem sido incluídos apenas ensaios clínicos, foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk-of-Bias tool for Randomized Trials (RoB 2) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos.⁶⁶

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE e demonstrada na seção de qualidade da evidência.⁶⁷

6.6. Síntese dos resultados

A análise dos dados foi realizada por meio da estimativa do efeito. Para dados contínuos, a diferença média e o desvio padrão foram extraídos. Para dados binários, extraiu-se apenas o número de eventos. A estimativa do tamanho do efeito para dados dicotômicos foi realizada por meio do cálculo do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para os dados contínuos, analisou-se a diferença média (MD) entre os grupos com IC 95%.

A síntese dos dados relacionados aos eventos adversos foi realizada de forma descritiva e gráfica com auxílio do programa RevMan 5®.

6.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

Analgesia

Escala Visual Analógica (EVA)

- Benzocaína 20% versus não realizar procedimento prévio em mucosa não aderida:
 - Escore total - Favorável a benzocaína 20%, DM: -0,47 (IC 95%: -0,73 a -0,20)
Observação: Na análise, não foram incluídos os resultados dos estudos de Rehman et al. (2019)⁴⁶ e Fukayama et al. (2002)⁵³ que também foram favoráveis a Benzocaína 20%, por não terem relatado a média e o desvio padrão do escore em cada grupo.
 - Sem dor - Favorável a benzocaína 20%, RR: 2,60 (IC 95%: 1,14 a 5,93)
 - Sem dor ou dor leve - Sem diferença significativa; RR: 1,38 (IC 95%: 0,97 a 1,97)
- Benzocaína 20% versus placebo em mucosa não aderida:
 - Escore total - Favorável a benzocaína 20%, DM: -0,47 (IC 95%: -0,73 a -0,20).
Observação: Na análise, não foram incluídos os resultados dos estudos de Rosa et al. (1999)⁶³, Carr & Hoton (2001)⁵², Paschos et al. (2014)⁵⁴ e Franz-Montan et al. (2010)⁵⁵ por não terem relatado a média e o desvio padrão do escore em cada grupo. Os estudos de Rosa et al. (1999)⁶³, Carr & Hoton (2001b)⁵² e Franz-Montan et al. (2010)⁵⁵ foram favoráveis à benzocaína 20%. O estudo de Paschos et al. (2014)⁵⁴ não mostrou diferença significativa.
 - Classificação em sem dor ou dor leve - Sem diferença significativa, RR: 0,96 (IC 95%: 0,92 a 1,00)
- Benzocaína 20% versus placebo em mucosa aderida (palatina):
 - Escore total - Sem diferença significativa; DM: -0,10 (IC 95%: -0,58 a 0,39)
Observação: Na análise, não foi incluído o resultado do estudo de Sattayut (2014)⁴³, que também não mostrou diferença entre os grupos, por não ter relatado a média e o desvio padrão do escore em cada grupo.

- Benzocaína 20% versus versus compressão local em mucosa aderida (palatina):
 - Score total - Sem diferença significativa; $p = 0,385$.
Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Sattayut (2014)⁴³, o único estudo incluído que realizou essa comparação utilizando a escala EVA, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.
- Benzocaína 20% versus versus resfriamento com gelo em mucosa não aderida:
 - Classificação em sem dor/dor leve versus dor moderada/dor intensa/muito intensa - Favorável ao resfriamento com gelo, RR: 0,23 (IC 95%: 0,17 a 0,31)
- Benzocaína 20% versus exercício respiratório em mucosa não aderida:
 - Score total - Sem diferença significativa; DM: 0,18 (IC 95%: -0,17 a 0,53)

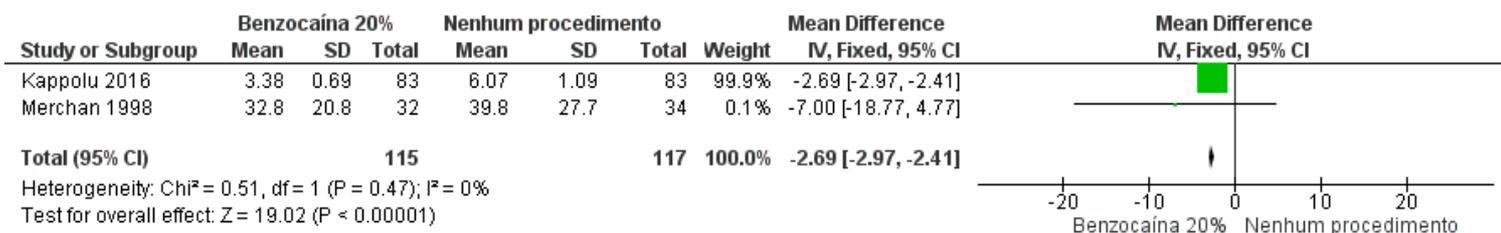


Figura 2. Dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus não realização de procedimento prévio.

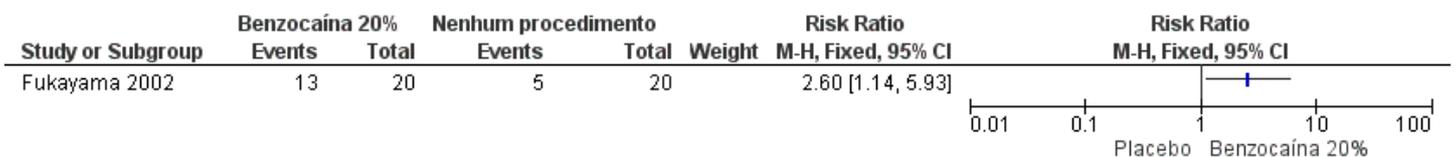


Figura 3. Ausência de dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus não realização de procedimento prévio.

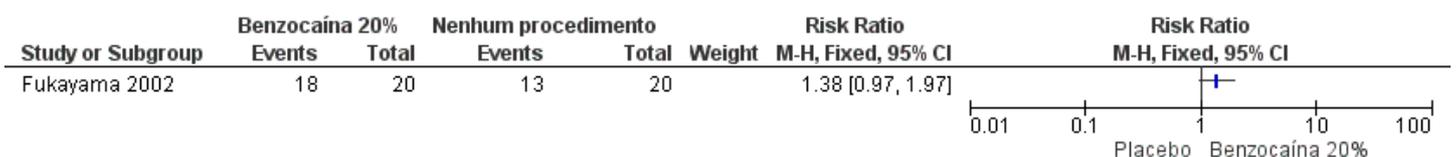


Figura 4. Ausência de dor ou dor leve de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus não realização de procedimento prévio.

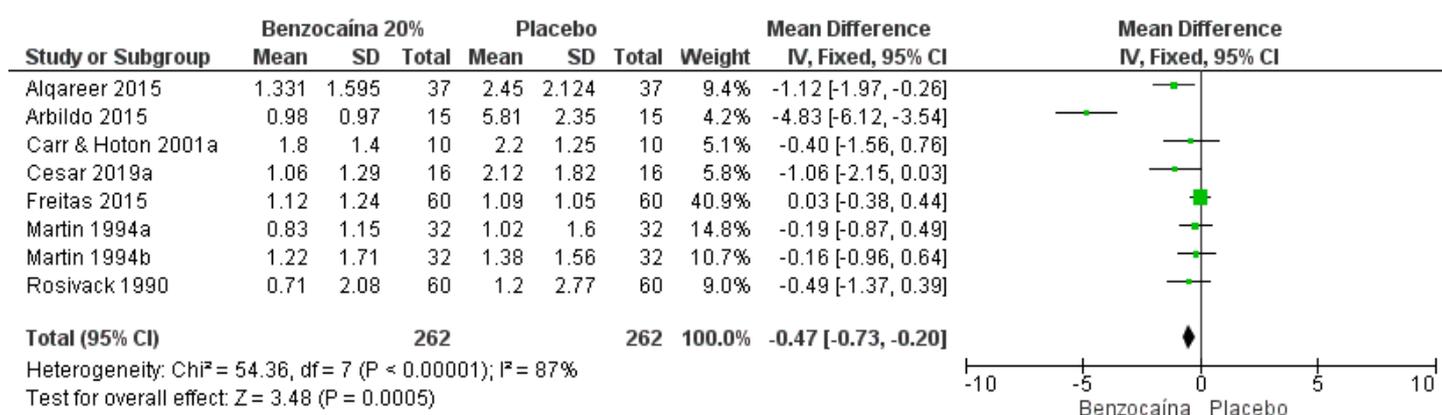


Figura 5. Dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus placebo.

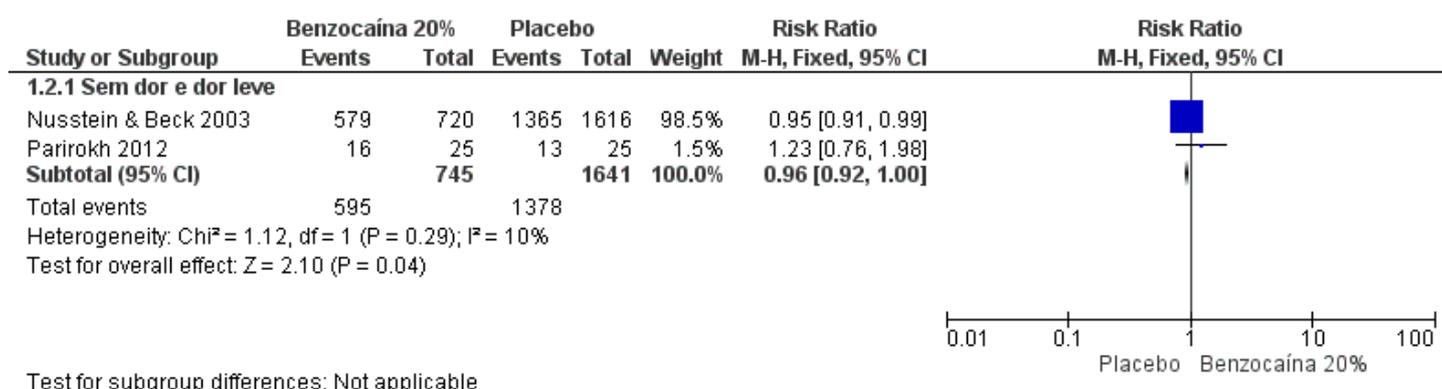


Figura 6. Ausência de dor ou dor leve de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus placebo.

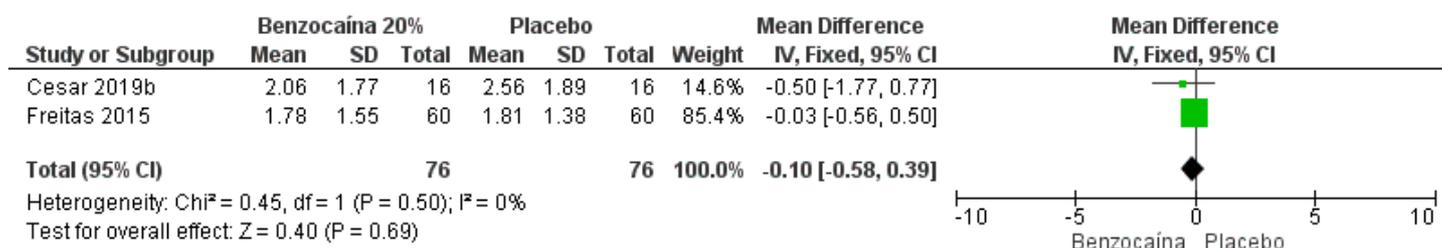


Figura 7. Dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa aderida (palatina) após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus placebo.



Figura 8. Ausência de dor ou dor leve de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus resfriamento prévio com gelo.

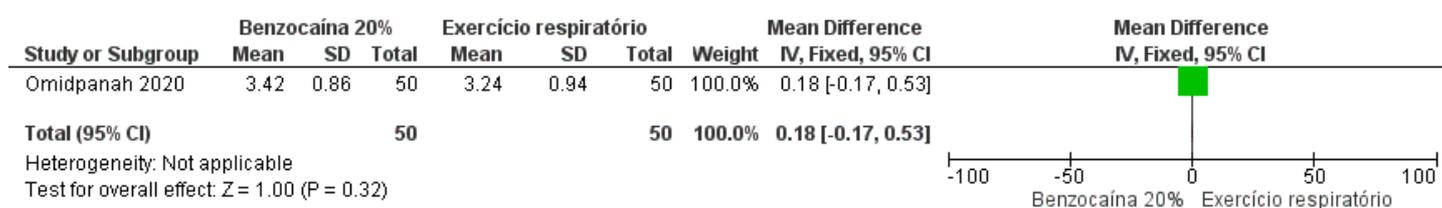


Figura 9. Dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus exercício respiratório.

Meechan (1998)⁴²

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus não realizar procedimento prévio em 66 adultos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: 32,8 ± 20,8 versus placebo: 39,8 ± 27,7, p < 0,001).

Kappolu et al. (1998)⁵⁸

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por três minutos) versus não realizar procedimento prévio em 83 adultos com idade entre 30 e 50 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: 3,38 ± 0,69 versus placebo: 6,07 ± 1,09, p < 0,001).

Rehman et al. (2019)⁴⁶

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus não realizar procedimento prévio em 100 participantes de acordo com uma escala EVA graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção

com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: mediana 2 versus nenhum procedimento: mediana 3, $p = 0,001$).

Fukayama et al. (2002)⁵³

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por vinte minutos) versus não realizar procedimento prévio em 20 adultos com idade entre 23 e 34 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Não houve diferença no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e nenhum procedimento na escala EVA ($p > 0,05$). De acordo com a classificação da intensidade da dor em “sem dor”, “dor leve”, “dor moderada” e “dor intensa”, também não houve diferença entre os grupos: benzocaína 20%: Sem dor ($n = 13, 65\%$), dor leve ($n = 5, 25\%$), dor moderada ($n = 2, 10\%$) e dor intensa ($n = 0, 0\%$); e placebo: sem dor ($n = 5, 25\%$), dor leve ($n = 8, 40\%$), dor moderada ($n = 7, 35\%$) e dor intensa ($n = 0, 0\%$), $p = 0,487$.

Parirokh et al. (2012)⁶²

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus não realizar procedimento prévio em 25 adultos com idade média de $27,0 \pm 6,2$ anos de acordo com uma escala EVA graduada de 0 a 9, sendo zero relacionado ao melhor escore e nove ao pior escore. Posteriormente, a intensidade da dor foi classificada de acordo com o escore na escala em Sem dor (escore 0), dor leve (escores 1 a 3), dor moderada (escores 4 a 6) e dor intensa (escores 7 a 9). Não houve diferença entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e a não realização de procedimento prévio ao comparar o escore total escala EVA ($p > 0,05$). De acordo com a classificação da dor, também não houve diferença entre os grupos: benzocaína 20%: Sem dor ou dor leve ($n = 16, 64\%$), dor moderada ($n = 5, 20\%$) e dor intensa ($n = 4, 16\%$), e placebo: sem dor ou dor leve ($n = 13, 52\%$), dor moderada ($n = 8, 32\%$) e dor intensa ($n = 4, 16\%$), $p = 0,606$.

Arbildo (2015)⁴⁵

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 30 adultos de acordo com uma escala EVA com escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: $0,98 \pm 0,97$ versus placebo: $5,81 \pm 2,35$, $p < 0,001$).

Alqareer et al. (2015)⁵⁶

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por quatro minutos) versus placebo em 37 estudantes de medicina, odontologia e farmacologia com idade entre 19 e 25 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os estudantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 24G em relação ao placebo (benzocaína 20%: $13,31 \pm 15,95$ versus placebo: $24,50 \pm 21,24$, $p < 0,05$).

Rosivack et al. (1990)⁴⁹

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por três minutos) versus placebo em 60 adultos com idade entre 26 e 60 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G em relação ao placebo (benzocaína 20%: $7,1 \pm 20,8$ versus placebo: $12,0 \pm 27,7$, $p < 0,05$).

Carr & Hoton (2001)⁵¹

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus placebo em 10 adultos com idade entre 19 e 70 anos com uma escala EVA graduada de 0 a 4, sendo zero relacionado ao melhor escore e quatro ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 25 ou 27G durante a anestesia infiltrativa em comparação ao placebo (benzocaína 20%: $1,80 \pm 1,40$ versus placebo: $2,20 \pm 1,25$, $p > 0,05$).

Carr & Hoton (2001b)⁵²

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por trinta segundos) versus placebo em 20 adultos com idade entre 17 e 26 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 25G durante a anestesia infiltrativa após a aplicação da benzocaína 20% em relação ao placebo (diferença média do placebo em relação a benzocaína 20%: $13,5 \pm 24,9$, $p = 0,022$).

Rosa et al. (1999)⁶³

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus placebo em 20 adultos com idade entre 17 e 26 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: média 19,60 e placebo: média 25,35, $p = 0,001$).

Franz-Montan et al. (2010)⁵⁵

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por trinta minutos) versus placebo em 20 adultos com idade entre 17 e 26 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: média 27,7 e placebo: média 41,7, $p < 0,001$).

Paschos et al. (2006)⁵⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa em comparação ao placebo ($p > 0,05$).

Nusstein & Beck (2003)⁶⁵

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo no bloqueio nervo alveolar inferior, na infiltração maxilar posterior e na infiltração maxilar anterior de 1080 adultos com idade entre 18 e 49 anos (total de 2.336 aplicações) incluídos em 25 estudos clínicos randomizados realizados na mesma instituição, sendo utilizada uma escala EVA graduada de 0 a 3: 0 - sem dor, 1 - dor leve (reconhecível, mas não desconfortável), 2 - dor moderada (incômoda, mas suportável) e 3 - dor intensa (com desconforto considerável e era difícil de suportar). Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo somente na Infiltração maxilar anterior (OR: 2,350, IC 95%: 1,310-4,210, $p = 0,004$). Não houve diferença entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e de placebo no bloqueio nervo alveolar inferior (OR: 0,746, IC 95%: 0,135--4,110, $p = 0,736$) e na Infiltração maxilar posterior (OR: 1,720, IC 95%: 0,902-3,290, $p = 0,099$).

Martin et al. (1994)⁵⁰

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por três minutos) versus placebo em 64 adultos com idade entre 18 e 40 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20% em mucosa não aderida, os participantes. Não houve diferença entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e de placebo tanto no grupo no qual o procedimento inicial foi a benzocaína 20% (benzocaína 20%: $8,3 \pm 11,5$ versus placebo $12,2 \pm 17,1$, $p > 0,05$) como no grupo no qual o procedimento inicial foi o placebo (benzocaína 20%: $10,2 \pm 16,0$ versus placebo $13,8 \pm 15,6$, $p > 0,05$).

Freiras et al. (2015)⁵⁷

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em mucosa palatina e mucosa vestibular em 38 adultos com idade entre 18 e 50 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Não houve diferença entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e de placebo tanto mucosa vestibular (benzocaína 20%: $1,12 \pm 1,24$ versus placebo $1,09 \pm 1,05$, $p = 0,90$) como na mucosa palatina (benzocaína 20%: $1,78 \pm 1,55$ versus placebo $1,81 \pm 1,38$, $p = 0,91$).

Cesar et al. (2019)⁶⁰

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus placebo em mucosa palatina e mucosa vestibular em 16 adultos com idade entre 18 e 38 anos de acordo com uma escala EVA (intervalo não foi descrito). Após a aplicação da benzocaína 20% na mucosa vestibular, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: $1,06 \pm 1,29$ e placebo: média $2,12 \pm 1,82$, $p = 0,01$). Na mucosa palatina, não houve diferença entre a aplicação prévia de benzocaína 20% e de placebo (benzocaína 20%: $2,06 \pm 1,77$ versus placebo $2,56 \pm 1,89$, $p = 0,38$).

Sattayut (2014)⁴³

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo ou compressão local na mucosa palatina em 60 adultos com idade entre 18 e 25 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 100 mm determinando um escore de 0 a 100, sendo zero relacionado ao melhor escore e cem ao pior escore. Não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa entre os dois procedimentos: benzocaína 20% - mediana 23 (IQ25%-75% 18-39), placebo - mediana 27 (IQ 25%-75% 12-35) e compressão local - mediana 31 (IQ 25%-75% 13-38), $p = 0,385$.

Aziz et al. (2021)⁶¹

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus resfriamento prévio com gelo em 152 adultos com idade entre 21 e 50 anos de acordo com uma escala EVA de acordo com uma escala EVA graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e nove ao pior escore. Posteriormente, a intensidade da dor foi classificada de acordo com o escore na escala em Sem dor (escore 0), dor leve (escores 1 e 2), dor moderada (escores 3 a 6), dor intensa (escores 7 a 9) e dor muito intensa (escore 10). De acordo com a classificação da dor, o resfriamento com gelo foi superior a benzocaína 20% no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa: benzocaína 20%: sem dor ($n = 0$, 0,0%), dor leve ($n = 34$, 22,4%), dor moderada ($n = 88$, 57,9%), dor intensa ($n = 28$, 18,4%) e dor muito intensa ($n = 2$, 1,3%), e resfriamento com gelo: sem dor ($n = 82$, 53,9%), dor leve ($n = 66$, 43,4%), dor moderada ($n = 4$, 2,6%), dor intensa ($n = 0$, 0,0%) e dor muito intensa ($n = 0$, 0,0%), $p = 0,001$.

Omidpanah et al. (2020)⁶⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus exercício de respiração em 50 crianças com idade entre 10 e 12 anos de acordo com uma escala EVA graduada de 1 a 10, sendo um relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa entre os dois procedimentos (benzocaína 20%: $3,42 \pm 0,86$ versus exercício respiratório: $3,24 \pm 0,94$, $p = 0,300$).

Escala de faces de Wong-Baker (FACES)

- Benzocaína 20% versus placebo:
 - Escore total - favorável a benzocaína 20%, DM: -4,20 (IC 95%: -6,18 a -2,22), $p < 0,001$
- Benzocaína 20% versus resfriamento com gelo:
 - Escore total - sem diferença significativa, DM: 0,50 (IC 95%: -0,38 a 1,38), $p = 0,270$.

Observação: O estudo de Vafei et al. (2019)⁵⁹, que não foi incluído na análise por não relatar a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo, observou superioridade da benzocaína 20%.
- Benzocaína 20% versus compressão local:
 - Escore total - favorável a benzocaína 20%, $p < 0,001$.

Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Vafei et al. (2019)⁵⁹, o único estudo incluído que realizou essa comparação utilizando a escala FACES, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

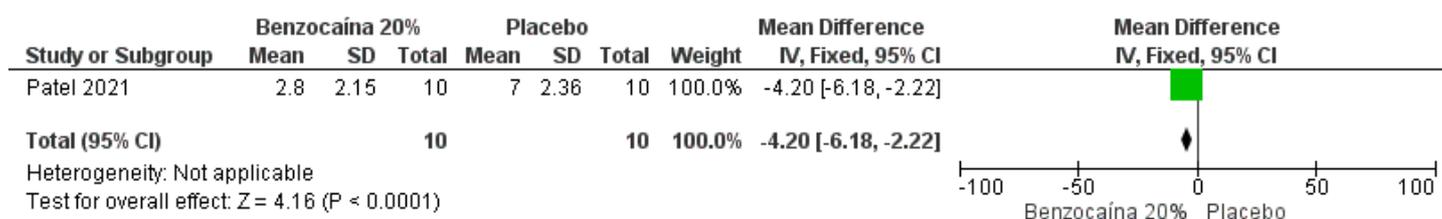


Figura 10. Dor de acordo com a Escala de faces de Wong-Baker (FACES) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus placebo.

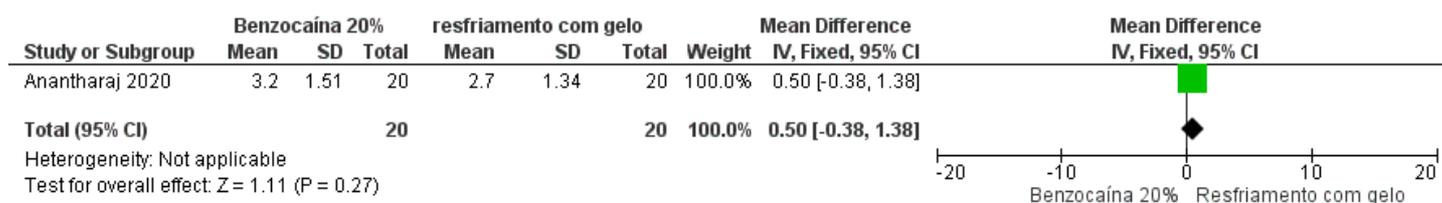


Figura 11. Dor de acordo com a Escala de faces de Wong-Baker (FACES) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus resfriamento com gelo.

Patel et al. (2021)⁴⁸

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 20 crianças com idade entre 8 e 12 anos de acordo com a Escala FACES - graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, as crianças relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 24G durante a anestesia infiltrativa em relação ao placebo (benzocaína 20%: $2,80 \pm 2,15$ versus placebo: $7,00 \pm 2,36$, $p < 0,001$).

Anantharaj et al. (2020)⁴⁷

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus resfriamento com gelo em 66 crianças com idade entre 6 e 10 anos de acordo com a Escala FACES - graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 26G durante a anestesia infiltrativa entre os dois procedimentos (benzocaína 20%: $3,20 \pm 1,51$ versus resfriamento com gelo: $2,70 \pm 1,34$, $p = 0,51$).

Vafei et al. (2019)⁵⁹

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus compressão local ou resfriamento com gelo em 20 crianças com idade entre 8 e 12 anos de acordo com a Escala FACES - graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, as crianças relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 25G quando comparada à compressão local ($p = 0,010$) e ao resfriamento com gelo ($p < 0,001$).

Escala de Imagem Facial (FIS)

- Benzocaína 20% versus não realizar procedimento prévio:
 - Escore total - Favorável a benzocaína 20%, MD: -0,44 (IC 95%: -0,71 a -0,17), $p = 0,002$.
- Benzocaína 20% versus placebo:
 - Escore total - Sem diferença significativa, $p > 0,05$.

Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Paschos et al. (2006)⁵⁴, o único estudo incluído que realizou essa comparação utilizando a escala FIS, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

- Benzocaína 20% versus compressão local
 - Escore total - Sem diferença significativa, MD: -0,19 (IC 95%: -0,46 a 0,08), $p = 0,170$

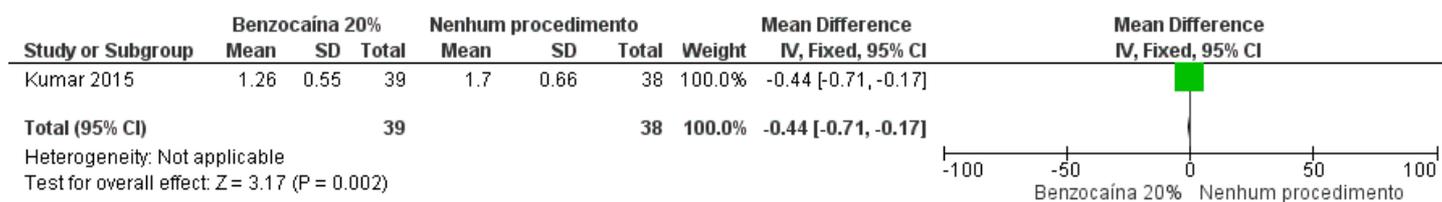


Figura 12. Dor de acordo com a Escala de Imagem Facial (FIS) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus não realização de procedimento prévio.

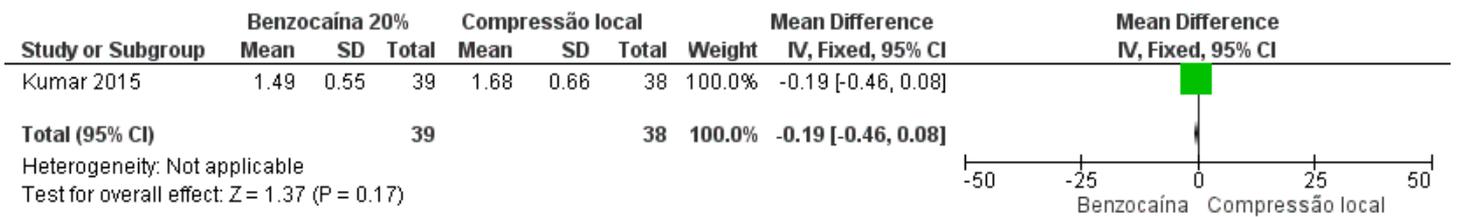


Figura 13. Dor de acordo com a Escala de Imagem Facial (FIS) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus compressão local.

Kumar et al. (2015)⁴⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus não realizar procedimento prévio ou compressão local em 66 adultos de acordo com uma escala FLACC graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação a não realizar procedimento prévio (benzocaína 20%: $1,49 \pm 0,55$ versus nenhum procedimento: $1,92 \pm 0,78$, $p = 0,015$). Em relação a compressão local, não foi observada diferença significativa quando comparada a aplicação da benzocaína 20% (benzocaína 20%: $1,26 \pm 0,55$ versus compressão local: $1,68 \pm 0,66$, $p = 0,400$).

Paschos et al. (2006)⁵⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos de acordo com a escala FIS graduada de 1 a 5, sendo um relacionado ao melhor escore e cinco ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 30G durante a anestesia infiltrativa em comparação ao placebo ($p > 0,05$).

Escala Face, Legs, Activity, Cry and Consolability revised (FLACC)

- Benzocaína 20% versus não realizar procedimento prévio:
 - Escore total - Favorável a Benzocaína 20%, MD: -0,44 (IC 95%: -0,71 a -0,17), $p = 0,002$.
- Benzocaína 20% versus compressão local:
 - Escore total - Sem diferença significativa, MD: -0,05 (IC 95%: -0,29 a 0,19), $p = 0,690$.

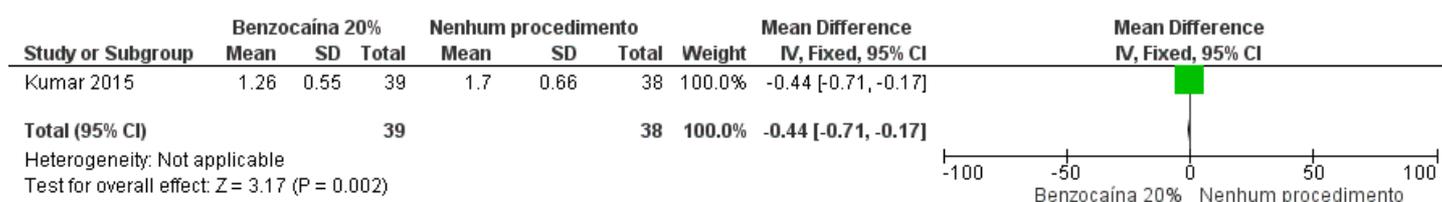


Figura 14. Dor de acordo com a Escala Face, Legs, Activity, Cry and Consolability revised (FLACC) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus não realização de procedimento prévio.

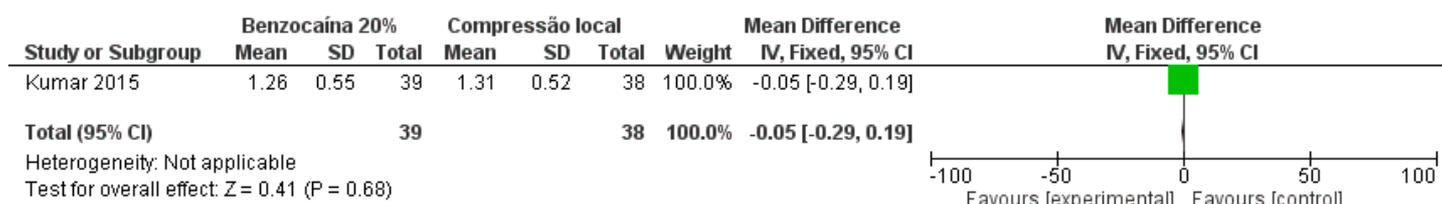


Figura 15. Dor de acordo com a Escala Face, Legs, Activity, Cry and Consolability revised (FLACC) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus compressão local.

Kumar et al. (2015)⁴⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus não realizar procedimento prévio ou compressão local em 66 adultos de acordo com uma escala FLACC graduada de 0 a 10, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, os participantes relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 27G durante a anestesia infiltrativa em relação a não realizar procedimento prévio (benzocaína 20%: 1,26 ± 0,55 versus nenhum procedimento: 1,70 ± 0,66, p = 0,001). Em relação a compressão local, não foi observada diferença significativa quando comparada a aplicação da benzocaína 20% (benzocaína 20%: 1,26 ± 0,55 versus compressão local: 1,31 ± 0,52, p = 0,68).

Escala Sonora-Ocular-Motora de avaliação de dor (SEMS)

- Benzocaína 20% versus placebo:

- Escore total - Favorável a Benzocaína 20%, p = 0,010

Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Paschos et al. (2006)⁵⁴, o único estudo incluído que realizou essa comparação utilizando a escala SEMS, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

- Benzocaína 20% versus resfriamento prévio com gelo
 - Escore total - Escore total - Sem diferença significativa, MD: 0,30 (IC 95%: -0,57 a 1,17), p = 0,680. O estudo de Vafei et al. (2019)⁵⁹, que não foi incluído na análise por não relatar explicitamente a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo, também observou superioridade do resfriamento prévio com gelo (p = 0,004).
- Benzocaína 20% versus compressão local
 - Escore total - Sem diferença significativa, p = 1,000. Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Vafei et al. (2019)⁵⁹, o único estudo incluído no PTC que realizou essa comparação utilizando a escala SEMS, não ter relatado explicitamente a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

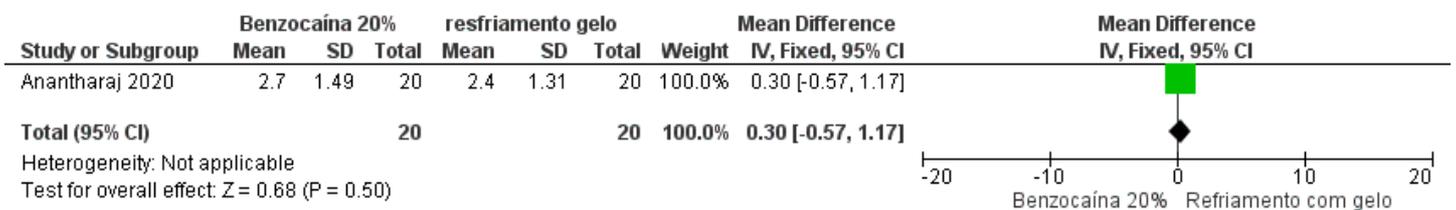


Figura 16. Dor de acordo com a Escala Sonora-Ocular-Motora de avaliação de dor (SEMS) durante a anestesia infiltrativa em mucosa não aderida após a aplicação tópica de benzocaína 20% versus resfriamento prévio com gelo.

Paschos et al. (2006)⁵⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos de acordo com a Escala SEMS - graduada de 0 a 9, sendo zero relacionado ao melhor escore e nove ao pior escore. Após a aplicação da benzocaína 20%, as crianças apresentaram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 30G quando comparada ao placebo (p = 0,010).

Anantharaj et al. (2020)⁴⁷

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus resfriamento com gelo em 40 crianças com idade entre 9 e 10 anos de acordo com a Escala SEMS - graduada de 0 a 9, sendo zero relacionado ao melhor escore e nove ao pior escore. Não houve diferença significativa no relato de dor pela punção com uma agulha 26G durante a anestesia infiltrativa entre os procedimentos (benzocaína 20% 2,70 ± 1,49 versus resfriamento com gelo 2,40 ± 1,31, p = 0,45).

Vafei et al. (2019)⁵⁹

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por um minuto) versus placebo em 20 crianças com idade entre 8 e 12 anos de acordo com a Escala SEMS - graduada de 0 a 9, sendo zero relacionado ao melhor escore e dez ao pior escore.

Após a aplicação da benzocaína 20%, as crianças relataram menor intensidade da dor provocada pela punção com uma agulha 25G em relação ao resfriamento com gelo ($p = 0,004$). Em relação à compressão local, não houve diferença significativa no relato da dor provocada pela punção com uma agulha 25G durante a anestesia infiltrativa quando comparada a aplicação prévia de benzocaína 20% ($p = 1,00$).

Children's Pain Scale (CPS)

- Benzocaína 20% versus placebo:
 - Escore total - Sem diferença significativa, $p > 0,05$
Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Paschos et al. (2006)⁵⁴, o único estudo incluído que realizou essa comparação, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

Paschos et al. (2006)⁵⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos de acordo com a escala CPS. Após a aplicação da benzocaína 20%, não houve diferença significativa na alteração da frequência cardíaca durante a punção com uma agulha 30G quando comparada ao placebo ($p < 0,005$).

Alteração da frequência cardíaca

- Benzocaína 20% versus placebo:
 - Escore total - Sem diferença significativa, $p > 0,05$
Observação: Não foi calculada a diferença média devido ao estudo de Paschos et al. (2006)⁵⁴, o único estudo incluído que realizou essa comparação, não ter relatado a média e o desvio padrão do escore obtido na escala em cada grupo.

Paschos et al. (2006)⁵⁴

Comparou a benzocaína 20% tópica (aplicada por dois minutos) versus placebo em 26 crianças com idade entre 5 e 12 anos na alteração da frequência cardíaca após a aplicação da benzocaína 20% e placebo. Após a aplicação da benzocaína 20%, não houve diferença significativa na alteração da frequência cardíaca durante a punção com uma agulha 30G quando comparada ao placebo ($p < 0,005$).

6.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não foram encontrados ECR avaliando diretamente os efeitos indesejáveis contra ausência de intervenção prévia, placebo ou outras intervenções não farmacológicas entre a aplicação tópica benzocaína 20% previamente a anestesia infiltrativa no escopo dos critérios de inclusão desse PTC.

6.9. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Na avaliação geral, a maioria dos estudos apresentou risco de viés alto. Os estudos de Patel et al. (2021)⁴⁸, Rosa et al. (1999)⁶³, Arbildo (2015)⁴⁵, Parirokh et al. (2012)⁶² e Sattayut (2014)⁴³ apresentaram risco de viés baixo. Os demais estudos foram avaliados com risco de viés alto.

- **Domínio 1 – Processo de Randomização:** Os estudos de Omidpanah et al. (2020)⁶⁴ e Kappolu et al. (2016)⁵⁸ apresentaram risco de viés alto. Os demais estudos apresentaram risco de viés baixo nesse domínio. O processo de randomização avalia a forma randomização, assim como a realização da ocultação de alocação.
- **Domínio 2 – Desvio da Intervenção Pretendida:** A maioria dos estudos apresentou risco de viés alto nesse domínio. Os estudos de Patel et al. (2021)⁴⁸, Omidpanah et al. (2020)⁶⁴, Rosa et al. (1999)⁶³, Arbildo (2015)⁴⁵, Parirokh et al. (2012)⁶², Merchan et al. (1998)⁴², Rehman et al. (2019)⁴⁶, Parirokh et al. (2012)⁶² e Sattayut (2014)⁴³ apresentaram risco de viés baixo. O estudo Kumar et al. (2015)⁴⁴ apresentou algumas preocupações em relação ao risco de viés. Os demais estudos apresentavam risco de viés alto. O domínio 2 avalia principalmente se os participantes sabiam a que grupo estavam alocados e se os profissionais responsáveis pela intervenção sabiam a qual grupo os participantes pertenciam.
- **Domínio 3 – Perda de dados dos desfechos:** Todos os estudos apresentaram risco de viés baixo nesse domínio. O domínio 3 verifica se os dados dos desfechos estão disponíveis para todos os pacientes incluídos.
- **Domínio 4 – Avaliação do desfecho:** A maioria dos estudos apresentaou risco de viés baixo nesse domínio. Os estudos de Kumar et al. (2015)⁴⁴, Vafei et al. (2019)⁵⁹, Kappolu et al. (2016)⁵⁸, Merchan et al. (1998)⁴², Anantharaj et al. (2020)⁴⁷ e Rehman et al. (2019)⁴⁶ apresentaram risco de viés alto. Os demais estudos apresentavam risco de viés baixo. O domínio 4 avalia se o método de avaliação foi apropriado e se os avaliadores sabiam qual intervenção os participantes foram submetidos.
- **Domínio 5 – Seleção do Resultado Reportado:** Todos os estudos apresentaram risco de viés baixo nesse domínio. Esse domínio avalia se a análise dos dados foi planejada.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Patel et al. (2021) ⁴⁸						
Omidpanah et al. (2020) ⁶⁴						
Kumar et al. (2015) ⁴⁴						
Alqareer et al. (2015) ⁵⁶						
Paschos et al. (2006) ⁵⁴						
Nusstein & Beck (2003) ⁶⁵						
Carr & Hoton (2001) ⁵¹						
Carr & Hoton (2001) ⁵²						
Rosa et al. (1999) ⁶³						
Franz-Montan et al. (2010) ⁵⁵						
Aziz et al. (2021) ⁶¹						
Vafei et al. (2019) ⁵⁹						
Kappolu et al. (2016) ⁵⁸						
Arbildo (2015) ⁴⁵						
Merchan et al. (1998) ⁴²						
Rosivack et al. (1990) ⁴⁹						
Anantharaj et al. (2020) ⁴⁷						
Rehman et al. (2019) ⁴⁶						
Freiras et al. (2015) ⁵⁷						
Parirokh et al. (2012) ⁶²						

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Fukayama et al. (2002) ⁵³						
Martin et al. (1994) ⁵⁰						
Cesar et al. (2019) ⁶⁰						
Sattayut (2014) ⁴³						

 Baixo risco  Algumas preocupações  Alto risco

Obs: D1: Processo de Randomização, D2: Desvio da Intervenção Pretendida, D3: Perda de dados dos desfechos, D4: Avaliação do desfecho, D5: Seleção do Resultado Reportado.

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁵⁰ O grau de evidência foi muito baixo para todos os desfechos avaliados. A avaliação da evidência está descrita nos quadros 5 a 9 para cada comparação.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos que compararam a benzocaína 20% tópica e a não realização de procedimento previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Benzocaína 20% tópica comparada a nenhum procedimento previamente a anestesia infiltrativa em procedimento odontológico

Paciente ou população: Pessoas em procedimento odontológico

Intervenção: Benzocaína 20% tópica

Comparação: Ausência de procedimento prévio

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Qualidade da evidência (GRADE)	Risco relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhum procedimento	Diferença de risco (Benzocaína 20% - Nenhum procedimento)
Analgesia - Escala FIS	77 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 1,92	DM: -0,66 (-0,96 a -0,36)
Analgesia - Escala FLACC	77 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 1,70	DM: -0,44 (-0,71 a -0,17)
Escala Visual Analógica (EVA), dado contínuo (0 a 10)	232 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	-	Média: 5,02	DM: -2,69 (-2,97 a -2,41)
Escala Visual Analógica (EVA), categórica (Sem dor)	40 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,e}	RR 2,60 (1,14 a 5,93)	250 por 1.000	400 por 1.000 (35 a 1.233 por 1.000)
Escala Visual Analógica, categórica (Sem dor/Dor leve)	40 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,e}	RR 1,38 (0,97 a 1,97)	650 por 1.000	247 por 1.000 (-20 a 631 por 1.000)

* O risco no grupo de intervenção (e seu IC 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

RR: Risco relativo; **IC 95%:** Intervalo de confiança 95%, **DM:** diferença média

Observação: a) Kumar et al. (2015)⁴⁴ apresentou alguma preocupação no desvio da intervenção pretendida e risco de viés alto na avaliação do desfecho, b) Resultado com base em apenas um estudo, c) Merchan et al. (1998)⁴² apresenta risco de viés alto para o domínio sobre avaliação do desfecho e Kappolu et al. (2016)⁵⁸ apresenta risco de viés alto para os domínios: processo de randomização, desvio da intervenção pretendida e avaliação do desfecho, d) Resultado com base em dois estudos, e) Fukayama et al. (2002)⁵³ apresenta risco de viés alto nos domínios: desvio da intervenção pretendida e avaliação do desfecho.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos que compararam a benzocaína 20% tópica e o placebo previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Benzocaína 20% tópica comparada ao placebo previamente a anestesia infiltrativa em procedimento odontológico

Paciente ou população: Pessoas em procedimento odontológico

Intervenção: Benzocaína 20% tópica

Comparação: Placebo

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Qualidade da evidência (GRADE)	Risco relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Placebo	Diferença de risco (Benzocaína 20% - Placebo)
Escala Visual Analógica (EVA), dado contínuo (0 a 10)	524 (8 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	-	Média: 2,15	DM: -0,47 (-0,73 a -0,2)
Escala FACES	20 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^b	-	Média: 7,0	DM: -4,22 (-6,18 a -2,22)
Escala Visual Analógica (EVA), categórica (Sem dor/Dor leve)	2385 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	RR 0,96 (0,92 a 1.00)	840 por 1.000	-34 por 1.000 (-67 a 0 por 1.000)
Escala Visual Analógica (EVA), dado contínuo (0 a 10) em procedimento na mucosa palatina	152 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{d,e}	-	Média: 2,68	MD: -0,10 (-0,58 a 0,39)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu IC 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

RR: Risco relativo; **IC 95%:** Intervalo de confiança 95%, **DM:** diferença média

Observação: a) Alqareer et al. (2015)⁵⁶, Carr & Hoton (2001)⁵¹, Carr & Hoton (2001)⁵², Freiras et al. (2015)⁵⁷, Martin et al. (1994)⁵⁰ e Rosivack et al. (1990)⁴⁹ apresentaram alto risco de viés no domínio que avalia o desvio da intervenção pretendida, b) Resultado com base em apenas um estudo, c) Nusstein & Beck (2003)⁶⁵ apresentou alto risco de viés no domínio que avalia o desvio da intervenção pretendida, d) Cesar et al. (2019)⁶⁰ e Freiras et al. (2015)⁵⁷ apresentaram alto risco de viés no domínio que avalia o desvio da intervenção pretendida, e) Resultado com base em dois estudos com baixo tamanho da amostra

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos que compararam a benzocaína 20% tópica e a compressão local previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Benzocaína 20% tópica comparada à compressão local previamente a anestesia infiltrativa para tratamento odontológico

Paciente ou população: Pessoas em procedimento odontológico

Intervenção: Benzocaína 20% tópica

Comparação: Compressão local

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Qualidade da evidência (GRADE)	Risco relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Compressão local	Diferença de risco (Benzocaína 20% - Compressão local)
Escala FIS	77 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 1,68	DM: -0,19 (-0,46 a 0,08)
Escala FLACC	77 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 1,31	DM -0,05 (-0,29 a 0,19)

* O risco no grupo de intervenção (e seu IC 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

RR: Risco relativo; **IC 95%:** Intervalo de confiança 95%, **DM:** diferença média

Observação: a) Kumar et al. (2015)⁴⁴ apresentou "alguma preocupação" no domínio que avalia o desvio da intervenção pretendida e na avaliação do desfecho, b) Resultado com base em apenas um estudo.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos que compararam a benzocaína 20% tópica e o resfriamento com gelo previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Benzocaína 20% tópica comparada ao resfriamento com gelo previamente a anestesia infiltrativa para tratamento odontológico

Paciente ou população: Pessoas em procedimento odontológico

Intervenção: Benzocaína 20% tópica

Comparação: Resfriamento prévio com gelo

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Qualidade da evidência (GRADE)	Risco relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com resfriamento gelo	Diferença de risco (Benzocaína 20% - Resfriamento com gelo)
Escala FACES	40 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 2,70	DM: 0,50 (-0,38 a 1,38)
Escala SEMS	40 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 2,55	DM: 0,30 (-0,57 a 1,17)
Escala Visual Analógica (EVA), categórica (Sem dor)	304 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	RR 0,23 (0,17 a 0,31)	974 por 1.000	-750 por 1.000 (-808 a -672 por 1.000)

* O risco no grupo de intervenção (e seu IC 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

RR: Risco relativo; **IC 95%:** Intervalo de confiança 95%, **DM:** diferença média

Observação: a) Anantharaj et al. (2020)⁴⁷ apresenta alto risco de viés para os domínios: desvio da intervenção pretendida e avaliação do desfecho, b) Resultado com base em apenas um estudo, c) Aziz et al. (2021)⁶¹ apresenta alto risco de viés na avaliação do desvio da intervenção pretendida, d) Resultado com base em apenas um estudo com 304 participantes

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos que compararam a benzocaína 20% tópica e o exercício respiratório previamente à anestesia infiltrativa em procedimentos odontológicos de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Benzocaína 20% tópica comparada ao exercício respiratório previamente a anestesia infiltrativa para tratamento odontológico

Paciente ou população: Pessoas em procedimento odontológico

Intervenção: Benzocaína 20% tópica

Comparação: Exercício respiratório

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Exercício respiratório	Diferença de risco (Benzocaína 20% - Exercício respiratório)
Escala Visual Analógica (EVA), dado contínuo (0 a 10)	100 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	-	Média: 3,24	DM: 0,18 (-0,17 a 0,53)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu IC 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

RR: Risco relativo; **IC 95%:** Intervalo de confiança 95%, **DM:** diferença média

Observação: a) Omidpanah et al. (2020)⁶⁴ apresenta alto risco de viés para o processo de randomização, b) Resultado com base em apenas um estudo

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do anestésico tópico benzocaína 20% previamente a anestesia infiltrativa em tratamentos odontológicos. Os comparadores foram não realizar procedimento prévio, placebo, resfriamento com gelo, compressão local e exercício respiratório, este último como forma de distração do participante.

Ao comparar a aplicação prévia da benzocaína 20% e a não realização de procedimento prévio à anestesia infiltrativa, foi observada uma evidência muito baixa de superioridade da aplicação da benzocaína 20% tópica na redução da intensidade da dor em estudos que avaliaram a dor pelas escalas EVA, FIS ou FLACC. Da mesma forma, foi observada uma evidência muito baixa de superioridade da aplicação da benzocaína 20% tópica em relação a não realização de procedimento prévio no relato de “ausência de dor” em estudos que aplicaram categorias à escala EVA.

Ao comparar a aplicação prévia de benzocaína 20% tópica ou de placebo à anestesia infiltrativa, foi observada superioridade da benzocaína 20% na redução da intensidade dor com evidência moderada nos estudos que aplicaram a escala EVA e muito baixa nos estudos que utilizaram a escala FACES. Não foi observada diferença significativa ao comparar a benzocaína 20% tópica e o placebo no relato de “ausência de dor ou dor leve” em estudos que aplicaram categorias à escala EVA, sendo esse grau de evidência moderado. Da mesma forma, não foi observada diferença significativa entre os dois procedimentos quando aplicados na mucosa palatina previamente à anestesia infiltrativa, com grau de evidência muito baixo, o que pode ser explicado por essa mucosa ser mais queratinizada, o que dificulta a ação do anestésico local.

A comparação entre o uso tópico de benzocaína 20% ou compressão local previamente a anestesia infiltrativa observou que não houve diferença entre os dois procedimentos em estudos que utilizaram a escala FIS ou a escala FLACC, sendo essa evidência muito baixa.

Em relação a comparação do uso tópico de benzocaína 20% e o resfriamento com gelo previamente a anestesia infiltrativa, não foi observada diferença na intensidade da dor entre os procedimentos nos estudos que utilizaram as escalas FACES e SEMS, sendo esse grau de evidência muito baixo. Entretanto, nos estudos que aplicaram a escala a EVA para avaliação da intensidade da dor, houve superioridade do grupo que utilizou resfriamento com gelo quando comparado a benzocaína 20% com grau de evidência muito baixo.

Já, em relação a comparação do uso prévio de benzocaína 20% tópica e a realização de exercícios respiratórios durante a anestesia infiltrativa, como forma de distração do participante no momento da punção para aplicação do anestésico local, não foi observada diferença entre os procedimentos quanto intensidade da dor de acordo com a escala EVA, sendo o grau de evidência muito baixo.

Como não há anestésico tópico para uso em procedimentos odontológicos disponível no SUS, a tecnologia avaliada foi comparada a não realização de procedimento prévio, placebo e medidas não farmacológicas. Nessas comparações, de acordo com a escala para avaliação da intensidade da dor utilizada, há evidência muito baixa a moderada de superioridade da tecnologia avaliada em relação a não realização de procedimento na redução da dor, assim como evidência muita baixa a moderada de superioridade da dor da tecnologia avaliada em relação ao placebo no decréscimo

da intensidade da dor. Quando comparada as medidas não-farmacológicas, não foi observada evidência muito baixa de não haver superioridade da tecnologia avaliada quando comparada a compressão local, resfriamento prévio com gelo ou exercícios respiratórios para distração.

8. REFERÊNCIAS

1. Milgrom P, Coldwell SE, Getz T, Weinstein P, Ramsay D. Four dimensions of fear of dental injections. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(6):756-762.
2. Kleinknecht R, Klepac R, Alexander L. Origins and characteristics of fear of dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1993; 86(4):842-848.
3. Milgrom P, Fiset L, Melnick S, Weinstein P. The prevalence and practice management consequences of dental fear in a major US city. *J Am Dent Assoc.* 1988;116(6):641-647.
4. Gill CJ, Orr DL. A double-blind crossover comparison of topical anesthetics. *J Am Dent Assoc.* 1979;98(2):213-214.
5. Kincheloe JE, Mealiea WLJ, Matisson GD, Seib K. Psychophysical measurement on pain perception after administration of a topical anesthetic. *Quintessence Int.* 1991;22(4):311-315.
6. Howitt JW, Lowell C. Topical anesthetic effectiveness: an old and a new product evaluated. *N Y State Dent J.* 1972;38(9):549-550.
7. Malamed SF. *Manual de anestesia local.* 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
8. Adriani J, Campbell D: Fatalities following topical application of local anesthetics to mucous membranes, *J Am Med Assoc.* 1956;162(17):1527-30.
9. Jeske AH, Blanton PL: Misconceptions involving dental local anesthesia. Part 2. Pharmacology, *Texas Dent J.* 2002;119(4):310-314.
10. Rosivack RG, Koenigsberg SR, Maxwell KC. An analysis of the effectiveness of two topical anesthetics. *Anesth Prog.* 1990;37(6):290-292.
11. Fetzer SJ. Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic: a meta-analysis. *Nurs Res.* 2002;51(2):119-124.
12. Taddio A. Pain management for neonatal circumcision. *Paediatr Drugs.* 2011;3(2):101-111.
13. Bernardi M, Secco F, Benech A. Anesthetic efficacy of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA) on the oral mucosa: prospective double-blind study with a placebo. *Minerva Stomatol.* 1999;48(1-2):39-43.
14. Munshi AK, Hegde AM, Latha R. Use of EMLA: is it an injection free alternative? *J Clin Pediatr Dent.* 2001;25(3):215-219.
15. Bruze M, Gruvberger B, Thulin I. PABA, benzocaine, and other PABA esters in sunscreens and after-sun products. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990;7(3):106-108.
16. Meechan JG. Intra-oral topical anaesthetics: a review. *J Dent.* 2000;28(2):1-14.
17. American Dental Association Council on Dental Therapeutics. *Accepted dental therapeutics.* Chicago: The American Dental Association; 1984.
18. Gill CJ, Orr DL. A double blind crossover comparison of topical anesthetics. *J Am Dent Assoc.* 1979;98(2):213-214.

19. Jeske AH, Blanton PL. Misconceptions involving dental local anesthesia. Part 2. Pharmacology. *Tex Dent J*. 2002;119(4):310-4.
20. Alston TA. Antagonism of sulfonamides by benzocaine and chloroprocaine, *Anesthesiology*. 76(3):375-476, 1992.
21. Hsu DC. Clinical use of topical anesthetics in children. Uptodate.com [Internet]. 2022. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-topical-anesthetics-in-children?search=benzocaine&source=search_result&selectedTitle=2~61&usage_type=default&display_rank=1.
22. Colella G, Grimaldi PL, Tartaro GP. Aphthosis of the oral cavity: therapeutic prospectives. *Minerva Stomatol*. 1996;45(6):295–303.
23. Lee HS. Recent advances in topical anesthesia. *J Dent Anesth Pain Med*. 2016;16(4):237-244.
24. Eslamian L, Borzabadi-Farahani A, Edini HZ et al. The analgesic effect of benzocaine mucoadhesive patches on orthodontic pain caused by elastomeric separators, a preliminary study. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(5):1168-1173.
25. Hieger MA, Afeld JL, Cumpston KL, Wills BK. Topical Benzocaine and Methemoglobinemia. *Am J Ther*. 2017;24(5):e596-e598.
26. Boyce RA, Kirpalani T, Mohan N. Updates of Topical and Local Anesthesia Agents. *Dent Clin North Am*. 2016;60(2):445–471.
27. Cash C, Arnold DH. Extreme Methemoglobinemia After Topical Benzocaine: Recognition by Pulse Oximetry. *J Pediatr*. 2016;181:319
28. Hersh EV, Helpin ML, Evans OB. Local anesthetic mortality: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1991;58(6):489–491.
29. Book A, Fehlandt C, Krija M, Radke M, Pappert D. Methemoglobin intoxication by prilocaine in EMLA. Accidental intoxication of an infant with scald injuries. *Anaesthesist*. 2009;58(4):370–374.
30. Cho YS, Chung BY, Park CW, Kim HO. Seizures and Methemoglobinemia After Topical Application of Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine on a 3.5-Year-Old Child with Molluscum Contagiosum and Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):e284–e285.
31. Tentindo G, Rosenberg M. Methemoglobinemia and local anesthesia: what every dentist should know. *J Mass Dent Soc*. 2010;59(2):18–20.
32. Ghaderi F, Banakar S, Rostami S. Effect of pre-cooling injection site on pain perception in pediatric dentistry: "A randomized clinical trial". *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10(6):790-794.
33. Shioiri T, Arisawa Y, Miyakawa E, Ishibashi K, Asada K, Hayakawa T, Amemiya Y. [The clinical effects of topical application of a topical anesthesia benzocaine (Hurricane Gel and Liquid)]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi*. 1983;25(4):882-887.
34. Lathwal G, Pandit IK, Gugnani N, Gupta M. Efficacy of Different Precooling Agents and Topical Anesthetics on the Pain Perception during Intraoral Injection: A Comparative Clinical Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2015;8(2):119-122.

35. Mayor-Subirana G, Yagüe-García J, Valmaseda-Castellón E et al. Anesthetic efficacy of Oraqix® versus Hurracaine® and placebo for pain control during non-surgical periodontal treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(2):e192-201.
36. Wiswall AT, Bowles WR, Lunos S, McClanahan SB, Harris S. Palatal anesthesia: comparison of four techniques for decreasing injection discomfort. *Northwest Dent*. 2014;93(4):25-29.
37. Albab RD, Al-Monaqel MB, Koshha R et al. A comparison between the effectiveness of vibration with Dentalvibe and benzocaine gel in relieving pain associated with mandibular injection: a randomized clinical trial. *Anaesth Pain Intensive Care*. 2016;20(1):43-49.
38. Johnson J, Primosch RE. Influence of site preparation methods on the pain reported during palatal infiltration using the Wand Local Anesthetic System. *Am J Dent*. 2003;16(3):165-169.
39. Gaynor HM. Clinical investigation of the use of benzocaine in orabase. *J Conn State Dent Assoc*. 1968;42(3):112-116.
40. Tulga F, Mutlu Z. Four types of topical anaesthetic agents: evaluation of clinical effectiveness. *J Clin Pediatr Dent*. 1999;23(3):217-220.
41. Ogiso B, Ariizumi M, Endo C, Osano H, Hirata K. [Local application of a topical anesthetic (Hurracaine gel and liquid)]. *Shikai Tenbo*. 1982;60(6):1233-1241.
42. Meechan JG, Gowans AJ, Welbury RR. The use of patient-controlled transcutaneous electronic nerve stimulation (TENS) to decrease the discomfort of regional anaesthesia in dentistry: a randomised controlled clinical trial. *J Dent*.;26(5-6):417-420.
43. Sattayut S. Low intensity laser for reducing pain from anesthetic palatal injection. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(12):658-662.
44. Kumar TDY, John JB, Asokan S et al. Behavioral response and pain perception to computer controlled local anesthetic delivery system and cartridge syringe. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015;33(3):223-228.
45. Arbildo VHI. Efectividad de la Benzocaina en Gel al 20% y la Lidocaina en Solución al 10% en Pacientes que Requieren Punción en la Mucosa Oral. Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Cruzado a Triple Ciego. *Int J Odontostomat*, 2015;9(2):227-232.
46. Rehman N, Qazi SR. Efficacy of Topical Benzocaine in Maxilla: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Prog*. 2019 Spring;66(1):24-29.
47. Anantharaj A, Sabu JM, Ramakrishna S et al. A comparative evaluation of pain perception following topical application of benzocaine gel, clove-papaya based anesthetic gel and precooling of the injection site before intraoral injections in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2020;38(2):184-189.
48. Patel D, Lahiri B, El-Patal MA et al. To Compare and Analyze the Potency of two Topical Anesthetic Gels in Reducing Inferior Alveolar Injection Pain in Children of 8-12 Years: A Double-Blinded Clinical Trial. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(Suppl 1):S646-S650.

49. Rosivack RG, Koenigsberg SR, Maxwell KC. An Analysis of the Effectiveness of Two Topical Anesthetics. *Anesth Prog.* 1990;37:290-292
50. Martin MD, Ramsay DS, Whitney C et al. Topical anesthesia: differentiating the pharmacological and psychological contributions to efficacy. *Anesth Prog.* 1994;41(2):40-47.
51. Carr MP, Horton JE. Evaluation of a transoral delivery system for topical anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(12):1714-1749.
52. Carr MP, Horton JE. Clinical evaluation and comparison of 2 topical anesthetics for pain caused by needle sticks and scaling and root planing. *J Periodontol.* 2001;72(4):479-484.
53. Fukayama H, Suzuki N, Umino M. Comparison of topical anesthesia of 20% benzocaine and 60% lidocaine gel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(2):157-161.
54. Paschos E, Huth KC, Benz C, Reeka-Bardschmidt A, Hickel R. Efficacy of intraoral topical anesthetics in children. *J Dent.* 2006;34(6):398-404.
55. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC et al. Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):800-804.
56. Alqareer A, Alyahya A, Andersson L. The effect of clove and benzocaine versus placebo as topical anesthetics. *J Dent.* 2006;34(10):747-750.
57. Freiras GC, Pozzobon RT, Blaya DS, Moreira CH. Efficacy of Benzocaine 20% Topical Anesthetic Compared to Placebo Prior to Administration of Local Anesthesia in the Oral Cavity: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Prog.* 2015;62(2):46-50.
58. Koppolu P, Mishra A, Swapna LA, Butchibabu K, Bagalkokar A, Baroudi K. Comparison of efficacy among various topical anesthetics: An approach towards painless injections in periodontal surgery. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(1):55-57.
59. Vafaei A, Rahbar M, Dadkhah R et al. Children's Pain Perception and Behavioral Feedback during Local Anesthetic Injection with Four Injection Site Preparation Methods. *Maedica.* 2019;14(4):343-349.
60. Cesar PLLA, Bezerra RV, Almeida Neto LF et al. Eficácia do anestésico tópico no controle da dor em duas técnicas anestésicas maxilares: ensaio clínico, randomizado e cego. *Int J Dev Res,* 2019;9(11):31179-31182.
61. Aziz M, Ahmed S, Qazi FU et al. Effect of pre-cooling agent on intensity of pricking pain at intraoral injection site in adults: An experimental study. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(5):1379-1383.
62. Parirokh M, Sadeghi AS, Nakhaee N et al. Effect of topical anesthesia on pain during infiltration injection and success of anesthesia for maxillary central incisors. *J Endod.* 2012;38(12):1553-1556.
63. Rosa AL, Sverzut CE, Xavier SP, Lavrador MA. Clinical effectiveness of lidocaine and benzocaine for topical anesthesia. *Anesth Prog.* 1999;46(3):97-99.
64. Omidpanah N, Shahrzad N, Safari R. The Effect of Topical Anesthetic Gel versus Relaxation Exercise in Controlling the Pain of Anterior Maxillary Injection. *Open Dent J.* 2020;14:752-756.

65. Nusstein JM, Beck M. Effectiveness of 20% benzocaine as a topical anesthetic for intraoral injections. *Anesth Prog.* 2003;50(4):159-63.
66. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.