

Analgésicos tópicos

Introdução

A aplicação de drogas na pele para tratar problemas superficiais ou como cosméticos é conhecida desde os mais antigos registos da humanidade. O uso de pomadas, bálsamos, poções e até emplastos, consistindo em extratos de plantas, animais ou minerais era já popular na medicina do Egipto e da Babilónia cerca de 3000 anos AEC (antes da era comum) [1]. O Papiro de Ebers (Egipto, 1550 AEC) que incluía cerca de 700 drogas, parece ser o melhor registo farmacêutico da antiguidade e continha muitas receitas para aplicação tópica. Também na China antiga (cerca de 2000 AEC) há registo do uso de emplastos. Médicos famosos como Galeno (129-199 EC), Paracelso (1493-1541 EC), o persa Ibn Sina (980-1037 EC), mais conhecido como Avicena no mundo ocidental, usaram vários tipos de medicação tópica [1].

Em geral os analgésicos são administrados por via sistémica. Geralmente, actuam em locais específicos a nível central e a nível periférico. A aplicação tópica desses fármacos permitiria uma concentração alta nos locais periféricos sem produzirem concentrações plasmáticas elevadas, do que resultaria uma probabilidade menor de efeitos indesejáveis.

Alguns medicamentos aplicados directamente na pele exercem a sua acção predominantemente no SNC, como os sistemas transdérmicos de fentanilo ou de buprenorfina. Têm como finalidade a libertação gradual do fármaco na corrente sanguínea. Do que se vai tratar neste artigo é da medicação tópica que exerce a sua acção no local da sua aplicação ou perto dele. Portanto, da acção analgésica resultante da grande concentração local e baixa concentração plasmática.

Anti-inflamatórios não esteróides

A justificação para a aplicação tópica dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) baseia-se na sua capacidade de inibirem as enzimas ciclo-oxigenase (COX) localmente com um mínimo de

captação sistémica [2]. O seu uso é, portanto, limitado a situações em que a dor é superficial e localizada, como nas articulações ou nos músculos esqueléticos.

Para produzir alívio da dor deve chegar ao local de acção em concentrações suficientemente altas para inibir as enzimas COX. Provavelmente exercem a sua acção pela redução dos sintomas com origem nas estruturas periarticulares e intracapsulares. Os AINE tópicos produzem concentrações altas na derme, na sinóvia, no músculo e na cartilagem articular [3]. As concentrações plasmáticas após a administração tópica são geralmente muito menores do que 5% dos níveis atingidos após a administração oral, minimizando assim os efeitos indesejáveis sistémicos [2].

As directrizes da The National Institute for Health and Care Excellence recomendam o uso dos AINE tópicos antes de se usarem AINE sistémicos ou opióides para a osteoartrite das mãos e do joelho [4].

Numa revisão Cochrane concluiu-se que há bons dados de que as formulações de diclofenac Emulgel® e cetoprofeno gel são úteis em situações de dor aguda, como entorses e distensões. Há indicações de que a formulação exacta é de grande importância nas situações agudas, podendo também aplicar-se a outras situações de dor. Nas condições crónicas, com avaliações de 6 a 12 semanas, o diclofenac e o cetoprofeno tópicos mostraram uma eficácia limitada na osteoartrite da mão e do joelho [2]. As provas de eficácias para todas as outras formas de AINE tópicos eram muito más.

Numa meta-análise que não incluiu o diclofenac, concluiu-se que em geral os AINE tópicos são significativamente mais eficazes do que o placebo na dor aguda, mas no caso da indometacina o benefício foi pequeno. Nesse estudo o cetoprofeno mostrou-se mais eficaz do que o ibuprofeno, o felbinac, o piroxicam e a indometacina [3]. Os efeitos indesejáveis associados ao uso tópico dos AINE não diferiram significativamente dos do placebo.

Em conclusão, o diclofenac Emulgel® e o cetoprofeno gel são eficazes na dor aguda. A sua eficácia na dor crónica não parece ser tão relevante.

Capsaicina

A primeira referência à capsaicina foi feita por Chauca, o médico que acompanhou Colombo na sua segunda viagem às Índias Ocidentais [5]. As primeiras farmacopeias descrevem o uso da capsaicina como um tónico e um carminativo (medicamento para a flatulência) útil na dispepsia.

A capsaicina é o composto activo dos pimentos picantes, piri-piri e malaguetas que os torna picantes quando comidos. Liga-se aos nociceptores na pele, especialmente no receptor TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), que controla os movimentos dos iões sódio e cálcio através da membrana celular. Inicialmente, a ligação abre os canais iónicos, provocando despolarização e a produção de potenciais de acção que são geralmente percebidos como sensações de prurido, formigueiros ou queimor [2]. A aplicação repetida de concentrações altas produz um efeito duradouro que foi designado como “desfuncionalização”, provavelmente devida a um número de efeitos diferentes que em conjunto sobrecarrega as funções celulares normais, podendo levar à degeneração reversível das terminações nervosas [2]. A capsaicina é mal absorvida através da pele pelo que não produz efeitos sistémicos significativos.

Existem várias formulações de capsaicina tópica para o tratamento da dor. Existem cremes com concentrações de 0,025, 0,075 e 0,25% (esta última é a que existe em Portugal). Um estudo em doentes com osteoartrite mostrou que a formulação de 0,25%, duas vezes por dia, actua mais rapidamente do que a formulação de 0,025%, quatro vezes por dia, embora aos 14 dias a eficácia tenha sido semelhante [6]. Aplica-se por 2 a 5 semanas.

O emplastro de capsaicina a 4,8 mg é um emplastro perfurado. Deve ser aplicado, no máximo uma unidade por dia em pele seca e intacta, directamente sobre a área dolorosa. O emplastro

deve permanecer no local durante pelo menos 4 horas e até 8 horas [7]. Deve-se esperar pelo menos 12 horas até à aplicação de um novo emplastro na mesma área. Se for necessário podem aplicar-se novos emplastos até a dor diminuir, até um período de 3 semanas. Após retirar o emplastro, as mãos devem ser lavadas com água e sabão e quaisquer vestígios que possam permanecer na pele podem ser removidas com óleo vegetal, creme hidratante ou água fria.

Existe também uma formulação em forma de adesivo de alta concentração (8%) que contém 179 mg de capsaicina por 280 cm². Deve ser aplicado por pessoal treinado. O dispositivo é usado como uma aplicação isolada de 60 minutos nas áreas mais dolorosas de pele integra, podendo ser cortado em várias formas antes da aplicação para melhor se adaptar à área da dor. O tratamento pode ser repetido com intervalos de 90 dias se necessário [8]. Efeitos indesejáveis comuns são em geral autolimitados e localizados na área de aplicação e incluem queimor, dor, eritema, prurido, pápulas e edema. A dor local pode ser tratada com um anestésico local, como lidocaína tópica, ou com um opióide oral durante um período de até 5 dias.

A capsaicina tem sido usada no tratamento de vários tipos de dor, como nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor crónica músculo-esquelética, osteoartrite, dor lombar, etc. Tem sido usada também para outros fins como no tratamento do prurido, psoríase e rinite alérgica [9]. Uma revisão Cochrane concluiu que a capsaicina de alta concentração pode reduzir a dor na nevralgia pós-herpética em pelo menos 50% em algumas pessoas, não tendo encontrado estudos de boa qualidade noutras situações que permitam fazer recomendações [2].

A capsaicina é segura com alguns efeitos indesejáveis transitórios no local da aplicação, sobretudo dor e eritema. Nos ensaios clínicos observou-se aumento da tensão arterial associada à dor durante a aplicação da forma a 8% [9].

Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida e um antiarrítmico da classe 1-b [10] Foi sintetizado e aprovado inicialmente nos EUA nos anos 40 do século XX. Existe em muitas formas para aplicação tópica, incluindo geles, cremes, pomadas, *spray* e em emplastro.

A lidocaína tópica é um anestésico local que actua estabilizando as membranas neuronais [2]. Diminui a permeabilidade da membrana ao sódio, o que, por sua vez, bloqueia a propagação dos impulsos, amortecendo a sensibilização dos nociceptores periféricos e a hiperexcitabilidade do SNC. Também suprime a descarga neuronal das fibras A δ e C. As fibras nervosas em regeneração têm uma acumulação de canais de sódio. Quando a lidocaína se liga aos canais de sódio inicia um “estado inactivo” no qual a activação normal é incapaz de ocorrer. A lidocaína reduz a frequência e não a duração da abertura dos canais do sódio. Em pequenas doses inibe as descargas ectópicas sem perturbar a função neuronal normal. A lidocaína suprime também a geração de impulsos espontâneos nos gânglios das raízes dorsais, onde o vírus herpes permanece adormecido após a infecção inicial por *Varicella zoster* [2]. O seu uso a longo prazo pode provocar a perda de fibras nervosas na epiderme.

A absorção da lidocaína depende da dose total administrada, o modo como é aplicada e da circulação sanguínea do local. Quando aplicada topicamente, a lidocaína necessita de permear através da pele para actuar como anestésico ou analgésico. A camada exterior da pele é constituída por epitélio escamoso estratificado queratinizado que forma uma barreira que mantém a água tanto fora como dentro do corpo [10]. Essa barreira é em grande parte produzida por uma matrix lipídica que existe entre as células do epitélio. Os compostos que sejam polares e hidrossolúveis não podem penetrar nessa barreira, mas os compostos lipossolúveis como a lidocaína podem e, portanto, atingem áreas onde estão os nervos periféricos. A penetração máxima da lidocaína é de 8 a 10 mm. A absorção é maior nas mucosas, como a boca onde o

spray de lidocaína é usado para procedimentos dentários e cirúrgicos. O gel bucal é também usado como analgésico em situações de, por exemplo, mucosite produzida pela quimioterapia.

Existe numa forma em adesivo ou emplastro que contém 5% de lidocaína, indicado no tratamento da dor neuropática secundária a nevralgia pós-herpética [10]. Usa-se por 12 horas em cada 24, no local da dor, podendo aplicar-se até 3 dispositivos de acordo com a área da zona afectada; podem também cortar-se em pedaços mais pequenos para se adaptar à forma da área dolorosa. Há estudos que sugerem que alguns indivíduos têm alívio da dor em 30 minutos. Além do seu efeito anestésico local, esta forma protege contra a estimulação mecânica (alodinia dinâmica) que é um problema frequente na nevralgia pós-herpética [2]. O emplastro é bem tolerado e não parece ter efeitos indesejáveis sistémicos [10]. A sua concentração plasmática é cerca de 1/10 da concentração necessária para tratar arritmias cardíacas e cerca de 1/38 da concentração que produz toxicidade. As reacções indesejáveis mais comuns são reacções locais ligeiras a moderadas. O seu uso a longo prazo não parece produzir tolerância. Embora esta forma de lidocaína tenha sido aprovada para a dor neuropática secundária à nevralgia pós-herpética, um estudo mostrou que até 80% do uso é *off-label* e em 74% dos doentes era prescrita para o tratamento da dor não neuropática [10]. A indicação principal é, como foi dito, o tratamento da dor na nevralgia pós-herpética em que é considerada como tratamento de primeira linha, a par dos antidepressivos tricíclicos, pregabalina, etc. Há indicações de que pode ser útil noutras situações, isoladamente ou em combinação com outros analgésicos como na neuropatia diabética dolorosa, na síndrome do túnel cárpico, na dor lombar e na osteoartrite [10].

A lidocaína pode ser combinada com outros anestésicos, como a prilocaína. O EMLA® é um exemplo de uma mistura dessas. É um creme ou emplastro contendo 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína. Com este produto atinge-se analgesia ou anestesia local após 60 minutos com uma duração de pelo menos 2 horas. Um grama de EMLA® contém 25 mg de lidocaína e 25 mg de prilocaína [10]. Está indicada na analgesia tópica da pele intacta relacionada com a inserção

de agulhas ou cateteres, procedimentos cirúrgicos superficiais e analgesia tópica em úlceras de perna. Quando usado em creme em superfícies grandes e por muito tempo pode causar metemoglobinemia, convulsões e colapso vascular, pelo que, sobretudo em crianças, o seu efeito deve ser seguido cuidadosamente [10].

Morfina

Os efeitos antinociceptivos dos opióides foram já descritos há mais de um século. Além dos mecanismos endógenos de controlo da dor no SNC, pode ocorrer uma modulação intrínseca da nocicepção nas terminações periféricas dos nervos aferentes [11]. Especificamente, o sistema imunológico pode interagir com as terminações nervosas sensoriais para inibir a dor. Há receptores opióides periféricos que medeiam os efeitos analgésicos quando activados por opióides exógenos aplicados localmente. Esses efeitos são particularmente proeminentes em condições inflamatórias dolorosas [11]. Os receptores opióides nos nervos sensoriais periféricos são suprarregulados durante a inflamação. Os seus ligantes endógenos são expressos pelas células imunitárias residentes no tecido periférico inflamado.

Numa revisão concluiu-se que os opióides tópicos são clinicamente úteis e seguros no controlo da dor inflamatória em feridas, como as feridas malignas e as úlceras de pressão [12]. No entanto, são menos eficazes em úlceras venosas ou arteriais. Nestas úlceras a inflamação pode estar ausente porque, embora possa haver eritema e dor, não há edema e calor. Não havendo inflamação os receptores opióides não são expressos. Portanto, coloca-se aqui uma questão de diagnóstico diferencial. Há dúvidas quanto às doses a usar, porque não foram consistentes nos diferentes estudos, nomeadamente no que diz respeito à possibilidade de titulação.

Outra revisão sistemática concluiu que há uma evidência crescente a apoiar o papel da administração dos opióides tópicos em feridas dolorosas. No entanto, a heterogeneidade

metodológica dos estudos torna a interpretação difícil [13]. Os estudos variaram também na duração, no opióide, na dose, na substância de transporte e no intervalo de administração.

Apesar de haver ainda dúvidas sobre o melhor modo de usar a morfina topicamente, pode-se sugerir uma forma para o seu uso. A morfina injectável pode misturar-se com hidrogel na proporção de 10 mg (1 mL) de morfina para 8 g de hidrogel, produzindo uma mistura a 0,125%. Esta mistura quando preparada em laboratório em condições de assépsia, como numa farmácia hospitalar, é estável durante 28 dias, mesmo que à temperatura ambiente e sem protecção da luz. No entanto, recomenda-se que se conserve a menos de 25 ° C e que, uma vez aberto, seja consumida dentro de 7 dias para evitar infecções [14]. No entanto, se for preparada noutra local, deve ser usada imediatamente e não armazenada [15]. A superfície da ferida deve ser limpa antes da aplicação e depois coberta com a mistura. Inicialmente, aplica-se a cada 24 horas, podendo aumentar-se para 2 ou 3 vezes por dia de acordo com a resposta. As reacções adversas são poucas, mas há um potencial para absorção sistémica da morfina, especialmente em feridas grandes, pelo que inicialmente, os doentes devem ser vigiados frequentemente.

Em feridas exsudativas com cheiro fétido há a possibilidade de misturar a morfina com metronidazol gel a 0,75%. Há a descrição de 1 caso clínico em que usou a diamorfina com o metronidazol gel na proporção de 1 mg de diamorfina para 1 mg de metronidazol com sucesso [16].

Conclusão

Os analgésicos tópicos podem ser de grande utilidade no controlo da dor superficial localizada ao nível da pele intacta ou em feridas benignas ou malignas e nas mucosas. Não produzem os efeitos indesejáveis sistémicos observados por outras vias, factor importante em doentes que têm geralmente problemas médicos complexos.

Referências

1. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol* 2015;172:2179–2209.
2. Derry S, Wien PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, Gaskell H, Moore RA. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD008609.
3. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis *BMC Family Practice* 2004, 5:10.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: Care and management in adults. NICE clinical guideline 177 (guidance.nice.org.uk/cg177). London: Royal College of Physicians, 2014. Last updated: 11 December 2020.
5. Zhang WY, Po ALW. The effectiveness of topically applied capsaicin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-522.
6. Schnitzer TJ, Posner M, Lawrence ID. High strength capsaicin cream for osteoarthritis pain: rapid onset of action and improved efficacy with twice daily dosing. *J Clin Rheumatol* 1995;1:268-273.
7. <https://farmaciagualtar.pt/wp-content/uploads/Infarmed/4779385.pdf> (consultado em 25/02/2021)
8. Lakloul M, Baranidharan G. Profile of the capsaicin 8% patch for the management of neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1913-1918.
9. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011;107:490-502.

10. Gudin J, Nalamachu S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems, *Postgrad Med* 2020;132:28-36.
11. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-1690.
12. Graham T, Grocott P, Probst S, Wanklyn S, Dawson J, Gethin G. How are topical opioids used to manage painful cutaneous lesions in palliative care? A critical review. *Pain* 2013; 154: 1920-1928.
13. LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:913–917.
14. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Stability of morphine sulphate and diamorphine hydrochloride in "Intrasite gel". *Palliat Med* 2005;19:131-136.
15. Topical morphine for painful skin ulcers in palliative care - a treatment guideline. https://www.palliativedrugs.com/download/150303_Topical_morphine_guideline_FINAL_dec_2013a%5B1%5D.pdf (consultado em 06/03/2021).
16. Flock P, Gibbs L, Sykes N. Diamorphine-metronidazole gel effective for treatment of painful infected leg ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:396-397.