

# Analgésicos Tópicos

Murilo Pereira Flores <sup>1</sup>, Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro <sup>2</sup>, Jedson dos Santos Nascimento <sup>3</sup>

**Resumo:** Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS – Analgésicos Tópicos.

**Justificativa e objetivos:** O tratamento da dor envolve a utilização de analgésicos opioides, analgésicos comuns, anti-inflamatórios não hormonais (AINH's) e analgésicos adjuvantes. Tradicionalmente, estes fármacos são administrados por via sistêmica ou no neuroeixo. Entretanto, quando aplicados por estas vias, estão associados a efeitos colaterais importantes, os quais podem inviabilizar o seu uso. A administração tópica de analgésicos é uma alternativa. O objetivo deste trabalho é discutir os analgésicos tópicos, seus mecanismos de ação e eficácia clínica.

**Conteúdo:** Trata-se de um trabalho de revisão que aborda a utilização tópica de anestésicos locais, capsaicina, clonidina, antidepressivos tricíclicos, cetamina, opioides e canabinoides, discutindo o seu mecanismo de ação e a sua eficácia.

**Conclusões:** Os analgésicos tópicos são promissores como estratégia para o tratamento da dor, já que estão associados à menor incidência de efeitos colaterais. O benefício dos anestésicos locais, dos AINH's e da capsaicina está bem estabelecido, entretanto, a eficácia de clonidina, antidepressivos tricíclicos, cetamina, opioides e canabinoides ainda é questionável. Trabalhos demonstram que a abordagem multimodal é uma alternativa, porém estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

**Unitermos:** ANALGESIA; ANALGÉSICOS, Anti-inflamatórios não esteroides, Cetamina, Opioides; Canabinoides; ANESTESIA, Tópica; Antidepressivos; Capsaicina; DOR.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

O tratamento da dor envolve a utilização de analgésicos opioides, analgésicos comuns, AINH's (anti-inflamatórios não hormonais) e analgésicos adjuvantes. Tradicionalmente, estes fármacos são administrados por via sistêmica ou no neuroeixo. Entretanto, quando aplicados por estas vias, estão associados a efeitos colaterais importantes, os quais podem inviabilizar o seu uso. Farmacologicamente, sabe-se que os analgésicos têm por mecanismo de ação principal a atuação em sítios específicos localizados no sistema nervoso central e na periferia. Esta observação levou à realização de trabalhos que propunham a administração tópica de fármacos como AINH's, anestésicos locais, capsaicina, antidepressivos tricíclicos, cetamina, clonidina, opioides e canabinoides. A aplicação tópica destes fármacos possibilita elevadas concentrações nos sítios efetores periféricos em contraposição a baixos níveis séricos dos mesmos. Desta forma, torna-se

pouco provável a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis. O objetivo desta revisão é discutir os analgésicos tópicos, seus mecanismos de ação e eficácia clínica <sup>1</sup>.

## APLICAÇÃO TÓPICA X TRANSDÉRMICA

Existem medicações que são aplicadas diretamente na pele, no entanto, exercem seus efeitos predominantes no sistema nervoso central. Estas formulações utilizam a pele apenas como veículo de administração, a exemplo do fentanil transdérmico. O que se pretende com isto é fornecer uma liberação lenta e gradual da medicação para a corrente sanguínea, mantendo assim níveis séricos relativamente constantes por um determinado período de tempo. Em contrapartida, os fármacos de administração tópica exercem seus efeitos na periferia, próximo ao seu sítio de aplicação <sup>1</sup>. Por definição, formulações tópicas são aquelas que, quando aplicadas na proximidade da área afetada, exercem ação analgésica, estando associadas ao aumento da concentração no tecido alvo e à reduzida concentração sérica.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS

Os AINH's são os agentes tópicos mais utilizados na prática clínica. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima ciclo-oxigenase tipo 1 e tipo 2 com consequente redução da síntese de prostaglandinas e da sensibilização de terminações nervosas nos tecidos periféricos, sítio comum de dor e inflamação. Sua utilização sistêmica está associada a importantes efeitos colaterais hepáticos, cardiovasculares, gastrointestinais e renais <sup>1</sup>. Sua aplicação tópica é interessan-

Recebido da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Brasil.

1. ME3 do CET/SBA Santa Casa de Misericórdia da Bahia (SCMB)
2. Doutora em Anestesiologia pela FMB-Unesp, Título de Atuação na Área de Dor, SBA; Médica Anestesiologista da SCMB
3. MD, PhD; Responsável pelo CET/SBA da SCMB

Submetido em 7 de abril de 2011.  
Aprovado para publicação em 19 de junho de 2011.

Correspondência para:  
Dr. Murilo Pereira Flores  
Rua Marechal Floriano - 420 apto. 1404  
Canela  
40110010 – Salvador, BA, Brasil  
E-mail: murilo\_flores@yahoo.com.br

te por promover concentrações terapêuticas no tecido alvo, mantendo níveis séricos insuficientes para gerar reações adversas <sup>2</sup>.

AINH's tópicos produzem elevada concentração na derme, na sinóvia, nos tecidos musculares e nas cartilagens articulares, porém sua biodisponibilidade é baixa, variando entre 5% a 15% da observada após a administração sistêmica <sup>3</sup>. Diferenças na resposta analgésica e na exposição sistêmica podem ocorrer, dependendo da origem da dor, das características da pele e do tecido musculoesquelético de cada paciente. Não existem dados concretos que correlacionem a concentração sistêmica e tecidual dos AINH's, o que faz sua utilização ser feita ainda de forma empírica, de acordo com a resposta de cada paciente. Formulações que facilitem sua penetração nos tecidos podem melhorar a eficácia em sítios mais profundos, como articulações. No entanto, isso pode acarretar maior absorção sistêmica deste grupo de fármacos <sup>2</sup>.

Diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm comprovado a eficácia dos AINH's tópicos nas diversas síndromes dolorosas musculoesqueléticas. Além de reduzir a síntese de prostaglandinas no local da dor, estas medicações suprimem o processo inflamatório através da inibição da aderência e da função leucocitárias, da redução da agregação plaquetária, da modulação da resposta linfocitária, da inibição da produção de citocinas, da supressão da síntese de proteoglicanas no tecido cartilaginoso, da diminuição da lise celular mediada pelo sistema complemento e da inibição da formação de radicais livres <sup>1,2</sup>.

As recentes descobertas de mecanismos periféricos implicados na fisiopatologia da dor neuropática têm justificado o uso dos AINH's em pacientes com esta condição. Sabe-se atualmente que a lesão neural estimula a liberação de fosfolípidios, que por sua vez ativam a fosfolipase A2, gerando prostaglandina E2. Este produto se liga a fibras nociceptivas primárias, induzindo a fosforilação de canais de sódio e, conseqüentemente, transmitindo o sinal doloroso para o sistema nervoso central. Portanto, esta sensibilização periférica mediada por prostaglandinas nos nociceptores aferentes primários periféricos poderia ser bloqueada por agentes AINH's tópicos. Medicações como indometacina, aspirina e diclofenaco, de aplicação tópica, têm sido utilizadas para dor neuropática, apesar dos resultados inconsistentes <sup>4</sup>.

## ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais aplicados topicamente podem aliviar a dor de caráter neuropático através da redução das descargas ectópicas de nervos somáticos superficiais em áreas de dor localizada <sup>4</sup>. Eles se ligam a canais de sódio anormais que estão suprarregulados nos nervos periféricos lesados, suprimindo assim sua atividade anormal e espontânea que pode iniciar ou manter estados de dor neuropática. Estão disponíveis na forma de *patch* de lidocaína a 5% e como uma mistura eutética de anestésicos locais, *Eutectic Mixture of Local Anesthetics* (EMLA), na forma de creme, contendo prilocaína a 2,5% e lidocaína a 2,5% <sup>4</sup>. Nos Estados Unidos, o

*patch* de lidocaína 5% é licenciado para uso em pacientes com neuralgia pós-herpética. Eles contêm 750 mg de lidocaína, das quais apenas 5% é liberada. Mesmo com múltiplas aplicações do *patch* de lidocaína, os níveis sistêmicos deste fármaco permanecem baixos.

A administração tópica deste grupo de fármacos tem se mostrado bastante segura e isenta de efeitos colaterais importantes. Um estudo farmacocinético avaliou os efeitos do *patch* de lidocaína a 5% aplicado continuamente por 72 horas em voluntários sadios. A concentração sérica mensurada foi 25 vezes menor que a necessária para produzir efeitos tóxicos. Não foi observada perda de sensibilidade no sítio de aplicação, porém a maioria dos pacientes apresentou leve eritema local <sup>5</sup>.

O creme de EMLA tem sido utilizado para anestesia da pele para punções venosas, para punção lombar, para injeção intramuscular e para circuncisão. Alguns trabalhos têm explorado a utilização de creme de EMLA na neuralgia pós-herpética, mas poucos têm demonstrado eficácia <sup>1</sup>. Um estudo realizado em 11 pacientes com esta condição concluiu que a aplicação diária de EMLA produziu redução significativa nos paroxismos de dor, na alodinia e na hiperalgesia. Apenas um paciente desenvolveu prurido e eritema local discreto <sup>6</sup>. Contudo, deve-se estar atento para a possibilidade do surgimento de metahemoglobinemia com o uso prolongado de prilocaína <sup>1</sup>.

Trabalhos que envolvem a utilização do *patch* de lidocaína a 5% têm produzido resultados mais consistentes no tratamento da dor neuropática <sup>7</sup>. Um estudo com 40 pacientes portadores de neuropatias periféricas focais diversas demonstrou diferença significativa nos escores de dor após uma semana do uso do *patch* de lidocaína a 5%, com um NNT (número necessário para tratar) de 4,4 para redução da dor em 50% <sup>8</sup>. Katz e col. <sup>9</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado com 332 pacientes portadores de neuralgia pós-herpética. Após 3 semanas da aplicação do *patch* de lidocaína a 5%, observaram diferença estatisticamente significante nos escores de dor neuropática entre os grupos de tratamento e placebo: 65,8% dos pacientes referiram alívio da dor na primeira semana e 77% relataram melhora na qualidade de vida. Apenas 14% apresentaram leve eritema local <sup>9</sup>.

## CAPSAICINA

A capsaicina é um composto proveniente do extrato da pimenta chilli <sup>1</sup>. Seu mecanismo de ação consiste na ligação a nociceptores, receptores específicos presentes na pele, observando-se inicialmente um estado de excitação neuronal e período de aumento da sensibilidade local. Nesta fase identificam-se sensações de queimação, picada e prurido, associados à vasodilatação cutânea. Estas manifestações são atribuídas à estimulação de fibras aferentes do tipo C e a liberação de substância P. Em seguida, ocorre um período refratário, com redução da sensibilidade, que se torna persistente após aplicações repetidas, em função da depleção de substância P e da degeneração de fibras nervosas periféricas <sup>10</sup>.

Esta degeneração pode ser significativa em poucos dias de uso de capsaicina a 0,075%.<sup>11</sup>. Entretanto, com a interrupção deste fármaco, há reinervação das fibras nervosa dentro de 6 semanas (após 3 semanas de tratamento). Não se conhece os possíveis efeitos do seu uso prolongado<sup>12</sup>.

Os efeitos adversos da capsaicina, cuja intensidade depende da concentração da formulação, decorrem principalmente de sua aplicação local e são representados por queimação, ardência e eritema. Estas reações podem comprometer a adesão ao tratamento. Estima-se que para cada 10 pacientes, um tende a abandonar a terapêutica devido à presença de sintomas locais. Ademais, por causa destes efeitos irritantes, torna-se difícil realizar ensaios clínicos duplo-cego com esta medicação. Apesar de efeitos sistêmicos serem raros<sup>10</sup> estudos têm demonstrado que alguns pacientes desenvolvem hiperreatividade do trato respiratório por inalação de partículas da capsaicina.

A capsaicina é eficaz no tratamento da dor neuropática e da dor associada a condições como osteoartrite, artrite reumatoide e psoríase<sup>10</sup>. Seu efeito tem sido observado em condições como neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, polineuropatia periférica crônica e dor cirúrgica neuropática<sup>1</sup>. De acordo com uma metanálise de estudos randomizados controlados, para o uso de capsaicina a 0,075% por oito semanas em pacientes com dor neuropática, foi observado um NNT = 6. Para a capsaicina a 0,025%, em pacientes com dor musculoesquelética, o NNT = 8<sup>10</sup>.

## CLONIDINA

A clonidina é um fármaco agonista dos receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos pré-sinápticos, os quais estão presentes em estruturas do sistema nervoso periférico e central, mais precisamente no cérebro, medula espinhal e gânglios das raízes dorsais. Todos estes sítios estão potencialmente implicados nos efeitos antinociceptivos da clonidina. Sabe-se que sua ação simpatolítica em estruturas espinhais e supraespinhais responsáveis pela modulação do estímulo doloroso resulta em analgesia eficaz. Classicamente, a clonidina tem sido utilizada por via sistêmica e no neuroeixo. Seu uso terapêutico, entretanto, tem sido limitado por efeitos adversos como sedação, boca seca, hipotensão e hipertensão rebote<sup>13</sup>.

Sabe-se que receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos são expressados em neurônios sensoriais nociceptivos primários e que a administração periférica destes receptores reproduz antinocicepção. Esta observação originou a hipótese de que a administração tópica de clonidina tem efeito antinociceptivo, motivando o desenvolvimento da mesma<sup>4,13</sup>. Acredita-se que a clonidina, como uma substância lipofílica, penetre facilmente na pele e alcance as vias antinociceptivas locais, propiciando analgesia.

Os nervos periféricos lesados apresentam sensibilidade adrenérgica aumentada e a presença de agonistas adrenérgicos, como a noradrenalina, pode aumentar suas descargas ectópicas, resultando em maior sensação dolorosa. Estudos

demonstram que a ativação dos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos periféricos pela clonidina reduz a liberação local de catecolaminas, diminuindo a dor e a alodinia<sup>4,13</sup>.

A clonidina tópica tem se mostrado eficaz em pacientes com neuropatia diabética, sobretudo naqueles com dor fina e cortante<sup>14</sup>, entretanto, sua aplicação tópica repetida pode resultar em tolerância antinociceptiva já no 3º dia de uso<sup>13</sup>.

## ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos estão bem-estabelecidos como medicações analgésicas, exercendo seus efeitos em nível central, através da inibição da recaptção da noradrenalina e serotonina e da ativação das vias descendentes inibitórias da dor. O efeito analgésico periférico dos antidepressivos tricíclicos tem sido atribuído à diminuição do AMP cíclico via ativação de receptores da adenosina e à inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes. Como efeitos colaterais sistêmicos, podem provocar sedação, hipotensão postural e respostas anticolinérgicas.<sup>15</sup>

O uso tópico de formulação contendo amitriptilina a 4% e cetamina a 2% foi eficaz em reduzir a dor neuropática após 3 semanas de tratamento<sup>16</sup>. A formulação a 5%, no entanto não se mostrou eficaz, demonstrando a importância da associação de diferentes fármacos com mecanismos de ação distintos para um melhor controle da dor<sup>15</sup>.

A doxepina, um antidepressivo tricíclico com mecanismo de ação semelhante ao da amitriptilina, quando administrado a 5%, foi eficaz em reduzir a dor após 2 semanas de uso em pacientes com dor neuropática, em pacientes com mucosite bucal relacionada ao câncer e em paciente com síndrome dolorosa complexa regional tipo 1<sup>17-19</sup>.

## CETAMINA

A cetamina é um fármaco antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Neurotransmissores como glutamato e aspartato são liberados em resposta a estímulos nócicos e se ligam aos receptores NMDA, aos receptores AMPA e aos receptores do glutamato do tipo M, exercendo um papel importante no mecanismo de sensibilização central e no fenômeno de *wind-up*, os quais estão implicados na perpetuação da dor. Apesar dos seus potenciais benefícios no tratamento da dor, principalmente na dor neuropática, a administração sistêmica da cetamina em nível ambulatorial tem sido limitada devido à inexistência de formulações orais e à presença de efeitos adversos como alucinações, náuseas e vômitos<sup>20</sup>. A cetamina tópica em forma de gel é uma alternativa, já que é de fácil aplicabilidade e atua em receptores opioides como antagonista dos receptores NMDA periféricos e no bloqueio de canais de sódio e potássio<sup>21</sup>.

A cetamina tópica, quando aplicada em pacientes portadores de dor neuropática crônica, é eficaz em reduzir a alodinia e a hiperalgesia<sup>21</sup>. Estudos demonstram que o efeito analgésico da cetamina é dose-dependente, observando-se

alteração na sensibilidade térmica, na sensação de relaxamento e na analgesia com as doses 0,13 mg.kg<sup>-1</sup>, 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> e 0,37 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente <sup>20</sup>.

A cetamina tópica pode apresentar-se como uma opção terapêutica para os pacientes com dor neuropática. Em portadores de síndrome dolorosa complexa regional, o uso tópico da cetamina foi eficaz em melhorar a alodinia <sup>21</sup>. Entretanto, devido à escassez de estudos mais consistentes, que envolvam um grande número de pacientes, o uso tópico da cetamina deverá ser reservado para os casos refratários <sup>20</sup>.

## OPIOIDES

Os opioides são fármacos já consagrados para o tratamento da dor de moderada a forte intensidade. O potencial para efeitos adversos e o medo da dependência têm limitado o seu uso. Eles atuam em receptores específicos que, ao serem ativados, interferem na transmissão de impulsos dolorosos. Exercem efeitos inibitórios tanto no encéfalo, quanto através do aumento do limiar nociceptivo das fibras da substância gelatinosa localizada no corno posterior da medula espinhal. Estudos demonstram que os receptores opioides estão presentes também no sistema nervoso periférico. Ao serem sintetizados nos gânglios das raízes dorsais da medula espinhal, são transportados aos terminais periféricos dos neurônios aferentes primários via axonal, que, quando estimulados, diminuem a liberação de substância P, contribuindo no controle da dor <sup>1</sup>.

Como base nestes conhecimentos, os opioides de formulação tópica têm sido estudados para o tratamento da dor relacionada às úlceras de pressão, uma vez que alterações na perfusão local impedem que opioides sistêmicos atinjam níveis satisfatórios no sítio de ação pretendido. Ademais, os pacientes acometidos por este tipo de lesão frequentemente têm diversas outras comorbidades e, portanto, estão mais propensos aos efeitos adversos sistêmicos dos opioides, sobretudo depressão respiratória <sup>22</sup>. Três estudos randomizados demonstraram a eficácia da morfina e diamorfina gel para o tratamento da dor relacionada às úlceras de pressão, com a melhora nos escores de dor através de escalas verbais <sup>23-25</sup>. Porém, ainda não há recomendações claras no que diz respeito à posologia e opioide ideal <sup>22</sup>.

A morfina em forma de solução para enxágue bucal também tem se revelado eficaz para analgesia de pacientes com mucosite relacionada ao câncer, sendo que a solução a 2% foi estatisticamente mais eficaz que a solução a 1% <sup>26,27</sup>.

## CANABINOIDES

Os canabinoides são substâncias derivadas da planta *Cannabis sativa*, com propriedades alucinógenas e depressoras. Os efeitos antinociceptivos centrais dos canabinoides são mediados pela ativação do receptor CB1 no encéfalo e medula espinhal, atuando na modulação do estímulo doloroso. Os receptores CB2 estão presentes em tecidos não neurais,

como a microglia. Os efeitos colaterais sistêmicos dos canabinoides, no entanto, podem provocar hipoatividade, disfunção motora e hipotermia, o que tem sido uma das limitações para seu uso terapêutico, além das questões relacionadas a elementos socioculturais e legais <sup>28</sup>.

A observação da expressão de receptores canabinoides em neurônios periféricos tem contribuído para a realização de trabalhos que explorem a utilização de formulações tópica dos canabinoides. A ativação dos receptores CB1 promove a inibição local da síntese de AMP cíclico, a inibição da liberação de substância P e do peptídeo relacionado ao gene a calcitonina, além da abertura dos canais de potássio via proteína G. Seu efeito analgésico tópico vem sendo demonstrado em modelos animais como fármaco isolado <sup>29</sup> ou associado a outros analgésicos. Foi demonstrado que o uso tópico dos canabinoides pode potencializar os efeitos antinociceptivos da morfina tópica <sup>30</sup>.

## CONCLUSÃO

Os analgésicos tópicos são promissores como estratégia para o tratamento da dor, já que estão associados à menor incidência de efeitos colaterais. O benefício dos anestésicos locais, dos AINH's e da capsaicina está bem-estabelecido; no entanto, a eficácia de clonidina, antidepressivos tricíclicos, cetamina, opioides e canabinoides ainda é questionável. Trabalhos demonstram que a abordagem multimodal é uma alternativa, porém estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

1. McClean G – Topical analgesics. *Anesthesiol Clin*, 2007;25:825-839.
2. Haroutianian S, Drennan DA, Lipman AG – Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med*, 2010;11:535-549.
3. de Leon-Casasola OA – Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. *J Pain Symptom Manage*, 2007;33(3):356-364.
4. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC – Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*, 2000;60:555-574.
5. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*, 2008;33(16):1766-1774.
6. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH – Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 2005;118(3):289-305.
7. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS – Voltage-gated sodium channel and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004;44:371-397.
8. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS – Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. *Am J Health Syst Pharm*, 2000;59(22):2215-2220.
9. Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH; Lidoderm Patch Study Group – Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med*, 2002;3(4):324-332.
10. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Goulean S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH – Effectiveness, tolerability, and impact in quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 2004;61(6):914-918.

11. Meier T, Wasner G, Faust M – Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 2003;106:151-158.
12. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D – Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*, 1999;81:203-209.
13. Mason L – Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic Pain. *British Journal of Medicine*, 2004;7446:328-991.
14. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson rT, Hazen E, Kennedy WR – Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibres and pain sensation. *Pain*, 1999;81:135-145.
15. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR – Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibres: correlation with sensory function. *J Neurosci*, 1998;18:8947-8959.
16. Dogrul A – Topical clonidine antinociception. *Pain*, 2004;111:385-391.
17. Byas-Smith MG – Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain*, 1995;60(3):267-274.
18. Ho K, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ – Topical Amitriptyline Versus Lidocaine in the Treatment of Neuropathic Pain. *Clin J Pain*, 2008;24:51-55.
19. Lockhart E – Topical combination of amitriptyline and ketamine for post herpetic neuralgia. *J Pain*, 2004;5(s1):82.
20. McCleane G – Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*, 2000;49:574-579.
21. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL – Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol*, 2001; 37:632-637.
22. Gammaitoni A – Topical ketamine gel: possible role in treating neuropathic pain. *Pain Med*, 2000;1(1):97-100.
23. Crowley KL, Flores JA, Hughes CN, Iacono RP – Clinical application of ketamine ointment in the treatment of significant allodynia and hyperalgesia associated with chronic neuropathic pain. *J Pharm Comp*, 1998;2:123-127.
24. Finch PM – Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*, 2009;146:18-25.
25. 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.
26. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MDC – Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage*, 2003;25:555-558.
27. Zeppetella G, Ribeiro MD – Morphine in intra-site gel applied topically to painful ulcers, 2005;29:118-119.
28. Cerchietti LCA, Navigante ArH, Bonomi MR – Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*, 2002;95:2230-2236.
29. Dogrul A – Topical cannabinoid antinociception. *Pain*, 2003;105:11-16.
30. Yesilyurt O – Topical cannabiboid enhances topical morphine antinociception. *Pain*, 2003;105:303-308.

---

**Resumen:** Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS – Analgésicos Tópicos.

**Justificativa y objetivos:** El tratamiento del dolor involucra la utilización de analgésicos opioides, analgésicos comunes, antiinflamatorios no hormonales (AINH's) y analgésicos adyuvantes. Tradicionalmente, esos fármacos son administrados por vía sistémica o en el neuro eje. Sin embargo, cuando se aplican por esas vías, están asociados a los efectos colaterales importantes, los cuales pueden impedir su uso. La administración tópica de analgésicos es una alternativa. El objetivo de este trabajo es discutir los analgésicos tópicos, sus mecanismos de acción y la eficacia clínica.

**Contenido:** Se trata de un trabajo de revisión que aborda la utilización tópica de anestésicos locales, capsaicina, clonidina, antidepresivos tricíclicos, cetamina, opioides y cannabinoides, discutiendo su mecanismo de acción y su eficacia.

**Conclusiones:** Los analgésicos tópicos son promisorios como una estrategia para el tratamiento del dolor, ya que están asociados con una menor incidencia de efectos colaterales. El beneficio de los anestésicos locales, de los AINH's y de la capsaicina está muy bien establecido, sin embargo, la eficacia de la clonidina, los antidepresivos tricíclicos, cetamina, opioides y cannabinoides, todavía es cuestionable. Algunos trabajos demuestran que el abordaje multimodal es una alternativa, pero más estudios son necesarios para poder confirmar esa hipótesis.

**Descriptor:** ANALGESIA; ANALGÉSICOS, Antiinflamatorios no esteroides, Cetamina, Opioides; Canabinoides; ANESTESIA, Tópica; Antidepresivos; Capsaicina; DOLOR.