

Eficácia da aplicação da pomada EMLA[®] no alívio da dor desencadeada pela injeção de toxina botulínica tipo A no tratamento do blefaroespasma essencial benigno

Efficacy of EMLA[®] cream application for pain relief of periocular botulinum toxin injections

Nadia Ajub Moysés¹, Nilson Lopes da Fonseca Júnior², José Ricardo Carvalho Lima Rehder³

RESUMO

Objetivo: Demonstrar a eficácia da aplicação da pomada EMLA[®] (EMLA) no alívio da dor desencadeada pela injeção de toxina botulínica tipo A (BTX) no tratamento do blefaroespasma essencial benigno (BEB). **Métodos:** Estudo prospectivo, com a participação de 13 pacientes submetidos à aplicação de toxina botulínica na região periocular bilateral no tratamento de BEB. Aplicou-se a pomada EMLA na região periocular direita e placebo na esquerda antes das aplicações. Após a aplicação solicitou-se ao paciente uma nota de 0 a 10 referente à intensidade da dor. **Resultados:** No lado em que foi aplicada a pomada EMLA, a média da intensidade da dor referida pelo paciente foi de $5,77 \pm 3,00$ enquanto que no lado em que foi aplicado placebo, foi de $5,62 \pm 2,63$ ($p=0,92$). **Conclusão:** Não se obteve uma redução estatisticamente significativa da dor referida durante a aplicação de BTX em pacientes portadores de BEB após a aplicação da pomada EMLA.

Descritores: Blefaroespasma/terapia; Toxina botulínica tipo A/uso terapêutico; Dor

¹Especialista em plástica ocular e glaucoma pela disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC; Médica assistente do setor de glaucoma do Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini – Santo André (SP) - Brasil;

²Mestre, chefe dos setores de cirurgia plástica ocular e órbita da disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André (SP) - Brasil;

³Professor titular e chefe da disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André (SP) - Brasil;

Trabalho desenvolvido na Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André (SP) - Brasil.

Recebido para publicação em: 8/9/2010 - Aceito para publicação em 2/2/2011

INTRODUÇÃO

O blefaroespasmto essencial benigno (BEB) é uma doença idiopática caracterizada por contrações involuntárias e repetitivas do músculo orbicular e dos músculos superiores da face^(1,2). Acomete em dois terços dos casos o sexo feminino e pacientes acima de 60 anos de idade^(3,4). Geralmente é bilateral (88%) e progressiva podendo ser uma doença incapacitante por ocasionar uma cegueira funcional secundária ao fechamento ocular⁽³⁾.

Os espasmos podem ser precipitados por leitura, estresse ou luz intensa e aliviado com conversas, caminhadas e relaxamento⁽⁵⁾. Antes de iniciar o tratamento do BEB é importante excluir o blefaroespasmto reflexo. Este pode ser causado por doenças oculares externas como a ceratite filamentosa⁽⁵⁾. A etiologia do blefaroespasmto é incerta, mas há evidências que apontam para um processo central relacionado ao núcleo do nervo facial (situado profundamente na formação reticular)⁽⁶⁾. Trata-se de uma doença multifatorial em sua origem e manifestação. Alguns pacientes podem apresentar também contrações involuntárias de outros grupos musculares, caracterizando a síndrome de Meige, síndrome de Brueghel ou a distonia orofacial idiopática⁽⁷⁾.

O tratamento clínico com antipsicóticos (fenotiazina), anticonvulsivantes (clonazepam) e drogas de doença afetiva (carbonato de lítio) tem sido relatado, mas com eficácia limitada⁽⁸⁾. O tratamento cirúrgico consiste na interrupção da inervação dos músculos (neurotomia) ou extirpação dos músculos orbicular, do corrugador e do próceros (miectomia)⁽⁹⁾. Por ser um procedimento mais agressivo, é indicado em pacientes não responsivos a outras modalidades de tratamento.

Dentre as possibilidades terapêuticas para o BEB, a injeção subcutânea de toxina botulínica tipo A (BTX) na musculatura orbicular é atualmente a primeira e mais efetiva opção^(2,10,11). Mais de 95% dos pacientes submetidos a este tratamento relatam melhora significativa^(2,10,11).

O resultado na melhora do BEB com as injeções de toxina botulínica tipo A deve-se ao fato desta substância ser responsável por uma paralisia muscular temporária decorrente de um bloqueio neuromuscular reversível na fenda sináptica^(10,11). O efeito dura cerca de 3 meses^(2,10,11), sendo necessárias novas aplicações após este período.

Apesar do sucesso terapêutico, muitos pacientes queixam-se da dor desencadeada pela injeção contendo a toxina botulínica^(10,11). Alguns estudos têm mostrado

diminuição da dor referida por estes pacientes após a aplicação de pomadas anestésicas tópicas como o EMLA® (EMLA)^(2,10,12).

O objetivo deste trabalho é demonstrar a eficácia da aplicação da pomada EMLA no alívio da dor desencadeada pela injeção de BTX no tratamento do BEB.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no setor de plástica ocular da disciplina de oftalmologia da faculdade de medicina do ABC, com a participação de 13 pacientes, portadores de BEB e acima de 50 anos, tratados com aplicação de toxina botulínica tipo A (Prosigne® - Fabricado por *Lanzhou Institute of Biological Products* - China - Importado pela Cristália) na região periocular bilateral.

Foram considerados critérios de exclusão neste estudo: uso crônico de analgésicos ou ansiolíticos, antecedente pessoal de alergia aos componentes da toxina botulínica ou aos da pomada EMLA.

Cada participante foi devidamente orientado sobre o estudo e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido de forma voluntária. O estudo foi revisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC.

Aplicou-se uma camada espessa de pomada EMLA 5% (25g de lidocaína, 25g de prilocaína, Astra Zeneca) na pele da região periocular direita e placebo (Tobrex® pomada oftálmica - tobramicina 0,3%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.) na mesma região à esquerda, ambas sob uma bandagem oclusiva. Houve precaução durante a aplicação das duas medicações para evitar contato com a superfície ocular. Após 1 hora da aplicação, as bandagens foram removidas e realizada antisepsia cutânea com álcool 70%. A região palpebral e a superfície ocular foram examinadas pelo médico oftalmologista responsável pelo procedimento. A aplicação da toxina botulínica tipo A foi suspensa nos casos em que houve a presença de um dos seguintes achados: eczema, edema, erosão epitelial corneana, hiperemia conjuntival ou qualquer outra manifestação de reação adversa.

Aplicou-se 30 U de BTX pela técnica de Brow (Figura 1) em todos os pacientes. As injeções foram realizadas com agulha descartável de 26-gauge pelo mesmo examinador.

Após o término das aplicações foi solicitado ao paciente duas notas (de 0 a 10) referente à dor, uma para o lado direito e outra para o esquerdo. A nota 0 representava procedimento indolor e a nota 10, a dor mais inten-

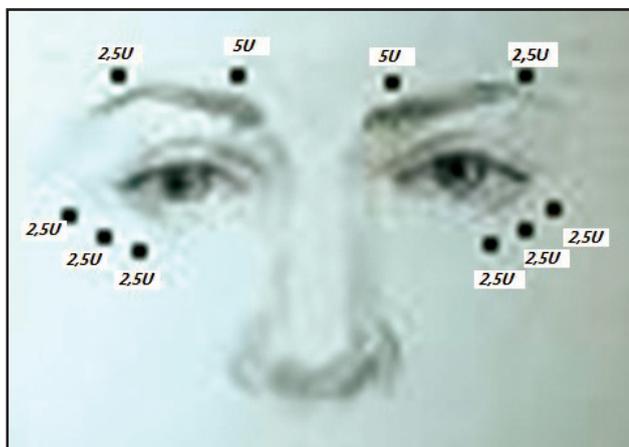


Figura 1: Técnica de Brow para aplicação de toxina botulínica no tratamento do blefaroespasmto essencial benigno (U = unidade)

sa. A avaliação da dor referida pelos pacientes foi graduada conforme mostra a Tabela 1.

Foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis do estudo. As variáveis qualitativas foram apresentadas em termos de seus valores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão. Para se comparar os dois grupos (variável quantitativa) foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O nível de significância foi de 5%. Pacote estatístico SPSS 17.0 for windows.

RESULTADOS

A média da idade dos 13 pacientes estudados foi de $69,77 \pm 5,46$ anos (variando de 60 - 78 anos).

As notas fornecidas pelos pacientes em relação à dor desencadeada pela aplicação de BTX estão na Tabela 2. A média dessas notas foi de $5,77 \pm 3,00$ para o lado direito (pomada EMLA) e de $5,62 \pm 2,63$ para o lado esquerdo (placebo). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a nota dos dois grupos ($p=0,92$).

Não se observou nenhum efeito colateral significativo na pele ou superfície ocular relacionado à aplicação da pomada EMLA como eczema, edema, erosão epitelial, hiperemia conjuntival ou outros

DISCUSSÃO

A aplicação de BTX é um tratamento de primeira escolha estabelecido para BEB⁽¹³⁾. Mais de 90% dos pacientes apresentam melhora significativa com o tratamento⁽³⁾. No entanto, tanto a introdução da agulha como a infiltração da solução contendo a BTX são responsáveis pelo desencadeamento da sensação de dor no paci-

Tabela 1

Escala de dor referida pelos pacientes

| | Nota |
|--------------|------|
| Sem dor | 0-2 |
| Dor moderada | 3-5 |
| Dor severa | 6-10 |

Tabela 2

Notas para dor após injeção de toxina botulínica

| Paciente | Nota lado direito (EMLA) | Nota lado esquerdo (placebo) |
|----------|--------------------------|------------------------------|
| 1 | 7 | 8 |
| 2 | 6 | 6 |
| 3 | 5 | 8 |
| 4 | 10 | 2 |
| 5 | 2 | 5 |
| 6 | 8 | 5 |
| 7 | 0 | 0 |
| 8 | 2 | 3 |
| 9 | 10 | 9 |
| 10 | 7 | 7 |
| 11 | 6 | 8 |
| 12 | 5 | 6 |
| 13 | 7 | 6 |

Tabela 3

Comparação da intensidade da dor entre EMLA e placebo

| | EMLA n (%) | Placebo n (%) |
|--------------|------------|---------------|
| Sem dor | 3 (23,1%) | 2 (15,4%) |
| Dor moderada | 2 (15,4%) | 3 (23,1%) |
| Dor severa | 8 (61,5%) | 8 (61,5%) |
| Total | 13 (100%) | 13 (100%) |

ente⁽²⁾. Kristan e Stasior relataram uma incidência de 100% de dor durante o procedimento nos pacientes estudados⁽¹⁴⁾. No presente estudo, 61,5% dos pacientes (8 pacientes) apresentaram dor severa durante o procedimento (Tabela 3).

A pomada EMLA penetra na pele intacta, sendo utilizada com sucesso como anestésico tópico em procedimentos superficiais na pele^(15,16), punções lombares⁽¹⁷⁾, acesso arterial⁽¹⁸⁾ e punção venosa em adultos e crianças⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Söylev et al., em um estudo com 17 pacientes com

discinesia facial e tratados com injeções de toxina botulínica, encontraram notas mais baixas (média de $1,82 \pm 2,13$) para a dor referida pelo paciente após a aplicação de EMLA em comparação com o placebo ($8,76 \pm 2,17$; $p=0,0001$)⁽²⁾. Elibol et al., em estudo semelhante, encontraram uma redução também significativa da dor associada à injeção de BTX após o uso de EMLA ($3,25 \pm 1,40$) em comparação com o placebo ($5,83 \pm 1,89$)⁽¹⁰⁾. No entanto, no presente estudo, a redução da dor não foi estatisticamente significativa após a aplicação da pomada EMLA ($p=0,92$).

Para atingir o efeito anestésico desejado da EMLA, é necessário seguir corretamente as orientações de administração⁽¹²⁾. Uma camada espessa da droga deve ser aplicada na superfície desejada e o local deve ser coberto por uma bandagem (material semipermeável) por um período mínimo de 60 minutos, segundo o fabricante. Neste trabalho, todas estas orientações foram respeitadas.

Em um estudo comparativo de protocolos aberto e duplo cego em crianças, a pomada EMLA apresentou-se invariavelmente eficaz no alívio da dor associada à punção lombar no estudo aberto. No entanto, no estudo duplo cego a pomada mostrou-se inferior ao placebo em dois casos⁽¹⁷⁾. Neste estudo, 2 pacientes (15,4%) também apresentaram dor mais intensa no lado da EMLA em relação ao placebo e outros 2 pacientes (15,4%) negaram desconforto durante o procedimento após a aplicação do placebo. No estudo de Lander e Fowler-Kerry, foi observado o efeito anestésico tópico antes da punção venosa em crianças, onde 15% dos pacientes do grupo controle negaram desconforto durante o procedimento⁽²²⁾. Um estudo semelhante encontrou 36% de alívio da dor no grupo controle⁽¹²⁾. Estes estudos sugerem que também se obteve algum benefício após a aplicação do placebo.

Uma grande diversidade de respostas a um mesmo estímulo doloroso pode ser encontrada devido a diferenças individuais dos pacientes estudados⁽¹²⁾. A intensidade da dor em geral, assim como a efetividade da pomada EMLA podem ser modificadas pela ansiedade e idade do paciente⁽¹²⁾. Apesar do uso de uma agulha fina, a ansiedade associada à inserção da mesma próximo aos olhos pode alterar a taxa de tolerância à dor⁽²³⁾. Além disso, a dor inerente à aplicação da BTX está associada não somente à introdução da agulha como à infiltração da solução contendo a BTX no subcutâneo⁽²⁾. Este pode ter sido um dos fatores responsáveis pelo efeito anestésico não estatisticamente significativo da EMLA encontrado neste trabalho. Em um estudo realizado por Wahlgren e Quiding, níveis aceitáveis de dor após inserção de punch para biópsia cutânea foram encontrados

em uma profundidade de até 1 a 2mm após 60 minutos da aplicação de EMLA⁽²⁴⁾.

Efeitos colaterais locais associados à aplicação da pomada EMLA têm sido mínimos ou transitórios^(18,25). Há descrições de hiperemia cutânea localizada^(26,27), dor ocular em pontada transitória, congestão conjuntival e desepitelização corneana, se em contato com a superfície ocular^(15,28). Manifestações sistêmicas tóxicas são muito raras⁽²³⁾. No presente estudo, nenhum paciente apresentou reação colateral local ou sistêmica relacionada à pomada EMLA.

CONCLUSÃO

Não houve uma redução estatisticamente significante da dor referida durante a aplicação de BTX em pacientes portadores de blefaroespasm após a aplicação da pomada EMLA neste estudo.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the efficacy of EMLA® (EMLA) cream for pain relief before periocular botulinum toxin injection (BTX) on the treatment of essential benign blepharospasm (BEB). **Methods:** In this prospective study, 13 patients given bilateral periocular botulinum injections for blepharospasm treatment were included. Prior to the injections, EMLA cream was applied to the right periocular side and placebo to the left side. Relative pain score from 0 to 10 was recorded after the procedure. **Results:** The average pain score on the side where EMLA was applied was $5,77 \pm 3,00$, whereas it was $5,62 \pm 2,63$ on the placebo side ($p=0,92$). **Conclusion:** No statistically significant decrease in the pain score associated with BTX injection for BEB was noted after EMLA skin application.

Keywords: Blepharospasm/therapy; Botulinum toxin type A/therapeutic use; Pain

REFERÊNCIAS

1. Tsubota K, Fujihara T, Kaidó M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. Br J Ophthalmol. 1997;81(6):439-42.
2. Söylev MF, Koçak N, Kuvaki B, Ozkan SB, Kir E. Anesthesia with EMLA cream for botulinum A toxin injection into eyelids. Ophthalmologica. 2002;216(5):355-8.
3. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 1991;36(1):28-46. Review.
4. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. Ophthalmology. 1988;95(11):1529-34.

5. Kanski JJ. *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática*. 5a ed. São Paulo: Elsevier; 2004. p. 654-5.
6. Cruz AAV, Chahud F, Guimarães FC. Patologia dos anexos oculares. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30(1):36-51.
7. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998;14(5):305-17.
8. Jordan DR, Anderson RL. Essential blepharospasm. In: Shults WT, editor. *Focal points 1988: clinical modules for ophthalmologists*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1989.
9. McCord CD Jr, Coles WH, Shore JW, Spector R, Putnam JR. Treatment of essential blepharospasm. I. Comparison of facial nerve avulsion and eyebrow-eyelid muscle stripping procedure. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(2):266-8.
10. Elibol O, Ozkan B, Hekimhan PK, Çağlar Y. Efficacy of skin cooling and EMLA cream application for pain relief of periorbital botulinum toxin injection. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007;23(2):130-3.
11. Linder JS, Edmonson BC, Laquis SJ, Drewry RD Jr, Fleming JC. Skin cooling before periorbital botulinum toxin A injection. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18(6):441-2.
12. Lander J, Hodgins M, Nazarali S, McTavish J, Ouellette J, Friesen E. Determinants of success and failure of EMLA. *Pain*. 1996;64(1):89-97.
13. Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology*. 1997;104(5):865-8.
14. Kristan RW, Stasiar OG. Treatment of blepharospasm with high dose brow injection of botulinum toxin. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1987;3(1):25-7.
15. Sunderraj P, Kirby J, Joyce PW, Watson A. A double-masked evaluation of lignocaine-prilocaine cream (EMLA) used to alleviate the pain of retrobulbar injection. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(3):130-2. Comment in: *Br J Ophthalmol*. 1991;75(3):129.
16. Gotsis SS, Volonaki OM, Theodossiadis GP. Percutaneous anesthesia with a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) for eyelid skin surgery. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(3):209-10.
17. Kapelushnik J, Koren G, Solh H, Greenberg M, DeVeber L. Evaluating the efficacy of EMLA in alleviating pain associated with lumbar puncture; comparison of open and double-blinded protocols in children. *Pain*. 1990;42(1):31-4.
18. Smith M, Gray BM, Ingram S, Jewkes DA. Double-blind comparison of topical lignocaine-prilocaine cream (EMLA) and lignocaine infiltration for arterial cannulation in adults. *Br J Anaesth*. 1990;65(2):240-2.
19. Hallén B, Carlsson P, Uppfeldt A. Clinical study of a lignocaine-prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture. *Br J Anaesth*. 1985;57(3):326-8.
20. Maunuksela EL, Korpela R. Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children. Effect on the pain associated with venous cannulation. *Br J Anaesth*. 1986;58(11):1242-5.
21. Hopkins CS, Buckley CJ, Bush GH. Pain-free injection in infants. Use of a lignocaine-prilocaine cream to prevent pain at intravenous induction of general anaesthesia in 1-5-year-old children. *Anaesthesia*. 1988;43(3):198-201.
22. Lander J, Fowler-Kerry S. TENS for children's procedural pain. *Pain*. 1993;52(2):209-16.
23. Browne J, Raza A, Awad I, Tan B, McAdoo J, Shorten G. The effects of EMLA and a topical formulation of 4% amethocaine (Ametop) on pain associated with retrobulbar injection. *Anaesthesia*. 1999;54(6):596-8.
24. Wahlgren CF, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):584-8.
25. Hallén B, Uppfeldt A. Does lidocaine-prilocaine cream permit painfree insertion of IV catheters in children? *Anesthesiology*. 1982;57(4):340-2.
26. Evers H, von Dardel O, Juhlin L, Ohlsén L, Vinnars E. Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lignocaine and prilocaine (EMLA). Studies in volunteers. *Br J Anaesth*. 1985;57(10):997-1005.
27. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth*. 1989;63(6):655-60.
28. McKinlay JR, Hofmeister E, Ross EV, MacAllister W. EMLA cream-induced eye injury. *Arch Dermatol* 1999;135(7):855-6.

Endereço para correspondência**Nadia Ajub Moysés****Rua dos Ingleses, nº 222 – Apto. 111****CEP 01329-000 – São Paulo (SP), Brasil****E-mail: nadiaajub@gmail.com**