



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Creme tópico de capsaicina (8%) para o tratamento da síndrome da dor miofascial



Valéria Romero^a, Juliana Rodrigues Lara^a, Francisco Otero-Espinar^b,
Manoel Henrique Salgado^c, Norma Sueli Pinheiro Modolo^a
e Guilherme Antonio Moreira de Barros^{a,*}

^a Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia, Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade de Santiago de Compostela (USC), Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia e Tecnologia Farmacêutica, Santiago de Compostela, Espanha

^c Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Engenharia, Departamento de Engenharia Industrial, Bauru, SP, Brasil

Recebido em 3 de abril de 2019; aceito em 14 de junho de 2019

Disponível na Internet em 10 de setembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Capsaicina;
Administração tópica;
Pontos-gatilho;
Síndrome de dor
miofascial

Resumo

Justificativa: A síndrome da dor miofascial é uma causa comum de dor musculoesquelética. O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial ação analgésica de 8% do creme de capsaicina para uso tópico em pacientes com síndrome da dor miofascial.

Métodos: Inicialmente, as formulações de creme de PLA (Placebo) e CPS (Capsaicina 8%) foram desenvolvidas e aprovadas de acordo com os requisitos atuais da agência de autoridade de saúde. Os 40 pacientes participantes foram distribuídos aleatoriamente e de forma duplo-cega para os grupos PLA e CPS. Antes dos cremes serem administrados topicamente, de acordo com o grupo de alocação, o anestésico local foi usado por um período de 50 minutos diretamente na área de interesse. A administração ocorreu na área da pele sobre o ponto-gatilho, o qual apresentou a área dolorida à palpação, em uma quantidade de 10 g por 30 minutos em área circular com diâmetro de 24 mm. Posteriormente, o creme foi removido e os parâmetros de tolerabilidade à pele foram avaliados. A dor foi medida antes e durante a aplicação da formulação, bem como 1 hora, 7 dias, 30 dias e 60 dias após o procedimento avaliado pela escala numérica verbal (0 a 10, com zero sem dor e dez a pior dor imaginável).

Resultados: Nenhum paciente no grupo PLA experimentou hiperemia ou sensação de queimação no local de aplicação do creme, enquanto 85% dos que experimentaram no grupo CPS apresentaram hiperemia ou sensação de queimação 15 minutos. Essas queixas desapareceram 24 horas após a remoção do creme. O escore de dor no grupo CPS diminuiu de forma sustentada até o 60º dia de avaliação ($p < 0,0001$).

Conclusão: A administração das formulações não causou lesões cutâneas agudas ou crônicas macroscópicas nos pacientes e a formulação de 8% de capsaicina foi benéfica e bem tolerada.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: guilherme.am.barros@unesp.br (G.A. Barros).

KEYWORDS

Capsaicin;
Topical route;
Trigger points;
Myofascial pain
syndrome

Capsaicin topical cream (8%) for the treatment of myofascial pain syndrome

Abstract

Background: Myofascial pain syndrome is a common cause of musculoskeletal pain. The objective of this study was to evaluate the potential analgesic action of 8% capsaicin cream for topical use in patients with myofascial pain syndrome.

Methods: Initially, cream formulations of PLA (Placebo) and CPS (Capsaicin 8%) were developed and approved according to the current requirements of the health authority agency. The 40 participating patients were randomly assigned to the PLA and CPS groups in a double-blind fashion. Before the creams were topically administered, according to the allocation group, the local anesthetic was used for a period of 50 minutes directly in the area of interest. The cream was applied to the area of the skin over the trigger point, represented by the area with pain at palpation, in an amount of 10g for 30 minutes in a circular area of 24 mm diameter. Subsequently, the cream was removed and the skin tolerability parameters were evaluated. The pain was measured before and during the formulation application, as well as at 1 hour, 7 days, 30 days, and 60 days after the procedure, evaluated using a verbal numerical scale (from 0 to 10: with 0 = no pain and 10 = worst pain imaginable).

Results: No patient in PLA Group had hyperemia or burning sensation at the site of application, while 85% of patients in CPS Group had hyperemia or burning sensation at 15 minutes. These complaints disappeared 24 hours after the cream was removed. The pain score in CPS Group decreased steadily up to the 60th day of evaluation ($p < 0.0001$).

Conclusion: Application of the formulations did not cause macroscopic acute or chronic skin lesions in patients, and the 8% capsaicin formulation was beneficial and well tolerated.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Comumente encontrada em clínicas de atenção primária de várias especialidades, a síndrome da dor miofascial (SDM) é uma das causas mais comuns de dor musculoesquelética. É de grande importância detectar os pontos-gatilho (PGs) antes de estabelecer qualquer tratamento.¹ Esses pontos representam a principal fonte da dor musculoesquelética, afetam os músculos, tecidos conectivos e a fáscia, particularmente na região cervical e nas cinturas escapular e lombar.²

Atualmente ainda não está definido o critério de diagnóstico para SDM, apesar de ser o que consiste na presença de um ponto de tensão à palpação, com ou sem dor referida, conhecido como ponto de gatilho ou reconhecimento dos sintomas pelo paciente durante a palpação do PG; associada a três achados: rigidez ou espasmo muscular, limitação dos movimentos articulares, pioria da dor por estresse e palpação de uma faixa de tensão muscular e/ou nódulo associado a um PG.³ Aceita-se que as síndromes dolorosas funcionais que se expressam como dor muscular localizada devem ser classificadas como SDM e, quando a dor é difusa, provavelmente classificada como fibromialgia, de acordo com 2016, Wolfe et al. revisaram os critérios diagnósticos de fibromialgia de 2010/2011.⁴

O tratamento da SDM deve ser feito de maneira plural com o objetivo principal de gerenciar a doença subjacente que causa dor. Também é importante mencionar que o tratamento dos pontos-gatilho (PGs) existentes é fundamental e pode ser feito com abordagens não invasivas, como o

uso de aerossóis mentolados, alongamento, estimulação elétrica nervosa transcutânea, fisioterapia e massagem. Mas, muitas vezes, os tratamentos invasivos com injeções intramusculares de anestésicos locais, corticosteróides e toxina botulínica, bem como agulhamento seco de PGs, precisam ser considerados.⁵ Embora o tratamento invasivo padrão-ouro seja o agulhamento seco e a infiltração de anestésicos locais nesses pontos dolorosos, essas intervenções podem ser muito desconfortáveis para o paciente. Para aqueles pacientes intolerantes às medidas invasivas, podem ser usados adesivos de lidocaína e anti-inflamatórios não esteróides tópicos (AINEs), embora sua eficácia não tenha sido comprovada. O uso sistêmico de AINEs e relaxantes musculares pode proporcionar algum alívio da dor.⁶ Mas ainda há a necessidade de propor uma abordagem de tratamento menos invasiva, embora eficaz, para o SDM.

O uso de capsaicina, substância que demonstrou propriedades analgésicas, pode ser uma opção para esses pacientes. A capsaicina pode ser usada como um analgésico tópico, geralmente em concentrações que variam de 0,025 a 0,075%, transmitidas sob a forma de cremes, géis e unguentos.⁷ Além disso, em altas concentrações, apresentado como adesivo de capsaicina a 8%, foi aprovado pela *American Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em certas situações clínicas, como neuralgia pós-herpética (NPH) e neuropatia dolorosa relacionada à infecção pelo HIV.⁸ Uma única aplicação com duração de até 60 minutos em pacientes com dor neuropática produz alívio efetivo da dor por até 12 semanas.⁹

A fim de melhorar o tratamento da SDM e oferecer uma opção menos invasiva, este estudo teve como objetivo avaliar a ação analgésica de um creme de alta concentração de capsaicina, a qual dessensibiliza nociceptores e que potencialmente pode representar opção terapêutica para essa situação clínica.

Método

Este foi um estudo prospectivo, duplo-cego controlado por placebo que atende aos critérios do Consort. Após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional, o estudo foi conduzido em clínica especializada de dor em hospital terciário de ensino. Os cremes placebo (PLA) e capsaicina 8% (CPS) foram especialmente formulados e desenvolvidos para ser usados neste estudo e foram submetidos a procedimentos farmacêuticos padronizados, atestaram sua segurança e estabilidade, inclusive análises microbiológicas, físicas e químicas antes de sua aplicação.

Indivíduos adultos foram convidados a participar do estudo e foram inscritos no grupo ativo ou placebo de acordo com números gerados aleatoriamente por um *software online*. Os critérios de inclusão foram: pacientes em tratamento regular no ambulatório de dor; adesão adequada aos medicamentos prescritos, que compreende terapia convencional para SDM por pelo menos um mês; a presença de dor > 5 de intensidade (avaliada pela Escala Numérica Verbal – ENV, 0–10) provocada pela palpação, feita pelo pesquisador, do PG mais doloroso; ausência de lesões ou feridas na pele sobre o PG; ausência de hipersensibilidade conhecida à capsaicina (pergunta-se ao sujeito sobre a existência de intolerância à pimenta vermelha); abstenção à ingestão de pimenta vermelha seis horas antes da aplicação do creme; ausência de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (pergunta-se ao sujeito sobre a existência de intolerância aos cremes da pele); ausência de hipertensão e diabetes; não estar grávida. Como critério de exclusão considerou-se a recusa do paciente em participar do estudo imediatamente antes da aplicação do creme sorteado. Todos os participantes manifestaram concordância para a participação voluntária por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Solicitou-se ao paciente que apontasse o PG mais doloroso durante o exame físico, a fim de determinar a aplicação tópica do creme, de acordo com o grupo sorteado de pacientes. Esse PG foi demarcado por um molde circular de 24 mm de diâmetro com um estilete para uso na pele. Antes da aplicação dos cremes (PLA ou CPS) do estudo, os pacientes de ambos os grupos receberam um creme anestésico tópico comercialmente disponível (lidocaína a 4%) por 50 minutos na área correspondente ao PG, removido antes da aplicação do PLA ou CPS – base de creme e base de creme incorporada com 8% de capsaicina.

O creme PLA e CPS foram aplicados em uma quantidade de 10 g por 30 minutos na área da pele demarcada.¹⁰ Todos os equipamentos de proteção individual necessários foram oferecidos para a segurança dos profissionais e pacientes (luvas, óculos de proteção e máscaras faciais). Pacientes em ambos os grupos receberam um único tratamento. No fim de 30 minutos, as formulações de PLA e CPS foram removidas com o uso de lenços umedecidos e os parâmetros de toxi-

cidade e tolerabilidade foram avaliados. Além disso, a área demarcada da pele foi limpa com um gel de limpeza não iônico em pH fisiológico.

Os sujeitos foram perguntados sobre a presença de sensação de queimação no local (parâmetros de tolerabilidade da pele), bem como a ocorrência de alterações cutâneas durante os 60 minutos imediatamente após a aplicação das formulações. Ao remover as formulações aos 30 e 60 minutos, os pacientes foram solicitados a pontuar sua dor espontânea (Escala Numérica Verbal, 0 a 10 – ENV), ou seja, sem palpação do PG. Vinte e quatro horas após a retirada das formulações, os pacientes foram contatados por telefone para avaliar a tolerância cutânea, com perguntas sobre a presença ou ausência de vermelhidão e queimação no local de aplicação, além da avaliação da dor espontânea.

A avaliação do paciente feita no sétimo dia após a aplicação das formulações, bem como as avaliações subsequentes (um mês e dois meses), também foram feitas por meio de ligações telefônicas. Durante esses atendimentos, os pacientes foram perguntados sobre a presença e intensidade da queimação no local, alterações da pele e também para pontuar a dor espontânea sentida durante a última semana com o uso a EVN, em três situações diferentes: menor escore de intensidade de dor (MEM), maior escore de intensidade de dor (MAM) e escore da dor no momento da avaliação (EDM). Os pacientes também foram solicitados a avaliar sua satisfação após o tratamento (insatisfeito, um pouco ou totalmente satisfeito). Os parâmetros de tolerabilidade da pele ao creme aplicado foram avaliados em quatro momentos (1, 15, 30 e 60 minutos).

Análise estatística

O tamanho da amostra foi determinado com base na diferença esperada entre as médias do EVN nos grupos de estudo, em torno de quatro unidades de medida. Assumindo um desvio padrão de 3,5 unidades e a potência do teste em pelo menos 90%, calculamos que 20 pacientes eram necessários por grupo. Para a análise estatística e verificação de possíveis diferenças em relação aos momentos e grupos usou-se Anova com medidas repetidas, o que possibilita o tratamento com análises univariadas e multivariadas. Para comparações que envolvem variáveis quantitativas foi usado o teste *t* de Student e comparações entre variáveis qualitativas, o teste de proporcionalidade. O nível de significância foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos 46 pacientes. No entanto, seis pacientes foram excluídos durante o estudo, pois não foi possível contatá-los por telefone após a intervenção proposta. Assim, 40 pacientes com SDM foram efetivamente incluídos neste ensaio clínico. Vinte pacientes no Grupo PLA (cinco homens e 15 mulheres) receberam a base de creme e outros 20 pacientes no Grupo CPS (quatro homens e 16 mulheres) receberam o creme de capsaicina 8%. A faixa etária dos pacientes dos Grupos PLA (57 anos) e CPS (58 anos) não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p \geq 0,05$; teste *t* de Student). Em relação aos medicamentos realmente em uso, como analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares

e antidepressivos, os resultados não indicaram diferença significativa entre os dois grupos ($p \geq 0,05$; teste *t* de Student). A única diferença estatisticamente significativa observada foi em relação ao uso de benzodiazepínicos, anticonvulsivantes e neurolépticos, que foram mais usados, antes do início da execução do estudo, no Grupo PLA (80% dos indivíduos) em comparação ao Grupo CPS (50%) ($p < 0,001$; teste para proporcionalidade).

Na avaliação dos escores de dor na semana anterior à aplicação das formulações, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PLA e CPS nas três situações consideradas (MEM, MAM e EDM) ($p \geq 0,05$; teste *t* de Student).

Não houve diferença estatisticamente significativa no nível de satisfação avaliado 60 minutos após a intervenção. Entre os pacientes do Grupo PLA, 18 indivíduos estavam totalmente satisfeitos, enquanto no Grupo CPS 20 indivíduos estavam totalmente satisfeitos ($p \geq 0,05$ teste para proporcionalidade).

No Grupo CPS, 65% dos pacientes apresentaram sensação de queimação na pele logo após a aplicação, enquanto nenhum dos pacientes do Grupo PLA experimentou ardor local ($p < 0,0001$, teste *t* de Student). A presença de hiperemia cutânea foi observada em 47,5% dos pacientes do Grupo CPS, enquanto em nenhum dos pacientes do Grupo PLA apresentou essa alteração ($p < 0,0001$; teste para proporção). No momento de 24 horas após a intervenção, nenhum dos 40 indivíduos apresentou queixa de queimação ou hiperemia local no local da aplicação do creme. Nenhum outro efeito colateral local ou sistêmico significativo foi observado nos participantes de ambos os grupos durante o período de observação do estudo.

Escores de dor pós-intervenção

Os escores de MEM (menor pontuação de dor) de ambos os grupos são apresentados na [tabela 1](#) e na [figura 1a](#). Independentemente do momento considerado, não houve diferença significativa entre os grupos e momentos ($p \geq 0,05$).

Em relação à MAM (maior pontuação de dor) após as intervenções, os sujeitos do Grupo PLA apresentaram maiores escores de dor em comparação aos pacientes do grupo com CPS ($p < 0,0001$). Além disso, 60 dias após os momentos de intervenção, houve uma diminuição do MAM no Grupo CPS, embora estatisticamente significativa, sem significância clínica. Esses resultados estatisticamente e clinicamente forma significativos para os períodos de sete e 30 dias ($p < 0,01$) ([tabela 2](#) e [fig. 1b](#)).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os escores de EDM (dor no momento) nos primeiros momentos 60 minutos após a intervenção) entre os dois grupos. Porém, aos sete, 30 e 60 dias após a intervenção, observou-se menor escore de dor no grupo CPS ($p < 0,0001$). Observou-se que no Grupo PLA a dor aumentou ao longo do tempo em comparação ao momento antes da intervenção, como mostrado na [tabela 3](#) e [figura 1c](#), o que não ocorreu nos sujeitos do Grupo CPS.

Discussão

A capsaicina exerce reconhecido efeito analgésico quando aplicada topicamente. Apesar de estudos com resultados contraditórios do uso desse analgésico na SDM, não há estudo em que altas concentrações, a exemplo do que tem sido empregado em tratamento de dor neuropática periférica,

Tabela 1 Pontuação de dor inferior na última semana avaliada pela escala numérica verbal (0-10)

Grupos (n = 20)	Tempo em relação à intervenção				
	AI	60 min	7 dias	30 dias	60 dias
PLA	3,7 (1,1)	3,7 (1,7)	2,7 (2,8)	1,3 (2,9)	1,4 (3,3)
CPS	4,3 (2,2)	3,3 (2,3)	1,4 (1,4)	1,7 (1,9)	1,7 (2,9)
Média $\pm$ DP	4,0 (1,6)	3,5 (2,0)	2,0 (2,3)	1,5 (2,4)	1,5 (3,1)

Os dados são expressos em média $\pm$ DP. Período de exposição: AI (antes da intervenção), 60 minutos e sete, 30 e 60 dias após a intervenção ($p \geq 0,05$): comparação entre períodos. PLA, Grupo Placebo; CPS, Grupo Capsaicina 8%.

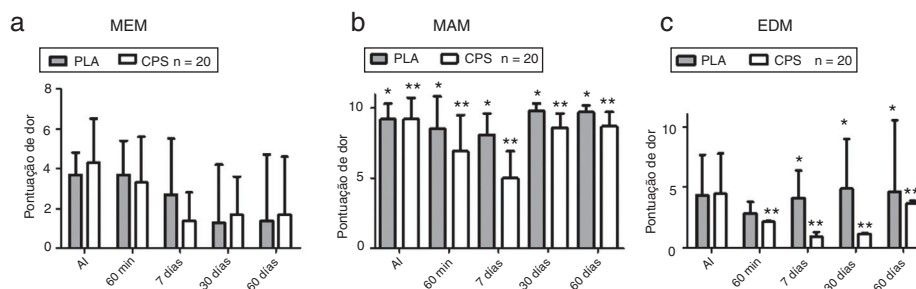


Figura 1 Escores de dor avaliados pela escala numérica verbal (0-10). (a) Menor pontuação de dor (MEM) na última semana. (b) Maior pontuação de dor (MAM) na última semana. (c) Escore de dor no momento da avaliação (EDM). Análise Anova, expressa em média e desvio-padrão. PLA, Grupo Placebo; CPS, Grupo Capsaicina 8% (* $p < 0,000$, comparação entre grupos; ** $p < 0,001$, comparação entre os pontos no tempo, no mesmo grupo).

Tabela 2 Escore maior de dor na última semana avaliado pela escala numérica verbal (0–10)

Grupos (n = 20)	Tempo em relação à intervenção				
	AI	60 Min	7 dias	30 dias	60 dias
PLA	9,2 (1,1) ^a	8,5 (2,3) ^a	8,1 (1,5) ^a	9,8 (0,5) ^a	9,7 (0,5) ^a
CPS	9,2 (1,5)	6,9 (2,6)	5,0 (1,9) ^b	8,6 (1,0) ^b	8,7 (1,0) ^b
Média ± DP	9,2 (1,3)	7,7 (2,5)	6,5 (2,3)	9,2 (1,0)	9,2 (1,0)

Os dados são expressos em média ± DP. Tempo de exposição: AI (Antes da Intervenção), 60 minutos e sete, 30 e 60 dias após a intervenção.

^a $p < 0,0001$; comparação entre grupos.

^b $p < 0,001$; comparação entre os pontos no tempo, no mesmo grupo.

Tabela 3 Maior pontuação no momento da avaliação avaliada pela escala numérica verbal (0–0)

Grupos (n = 20)	Tempo em relação à intervenção				
	AI	60 min	7 dias	30 dias	60 dias
PLA	6,7 (2,0)	3,5 (2,2)	5,7 (2,5) ^a	7,8 (2,0) ^a	8,8 (0,5) ^a
CPS	6,8 (2,1)	2,2 (2,1)	0,7 (1,2) ^b	1,1 (1,2) ^b	3,8 (3,4) ^b
Média ± DP	6,7 (2,0)	2,8 (2,2)	3,2 (3,2)	4,4 (3,7)	6,3 (3,5)

Os dados são expressos em média ± DP. Tempo de exposição: AI (antes da intervenção), 60 minutos e sete, 30 e 60 dias após a intervenção.

^a $p < 0,0001$; comparação entre grupos.

^b $p < 0,001$; comparação entre os pontos no tempo, no mesmo grupo.

nessa situação clínica específica. Sabe-se, entretanto, que concentrações de capsaicina habitualmente empregadas clinicamente têm sido associadas ao alívio de dor de curta duração e à baixa adesão ao uso continuado, devido aos efeitos colaterais, especialmente a sensação de queimação após a aplicação. O benefício da capsaicina tem sido associado a um fenômeno relacionado à concentração. Assim, potencialmente os pacientes portadores de SDM podem se beneficiar com melhor alívio da dor, por tempo mais prolongado, com o emprego tópico de capsaicina de maior concentração.¹¹

Os pacientes com SDM incluídos neste estudo apresentam características clínicas semelhantes àquelas dos sujeitos incluídos em outras publicações. Estudos em centros de dor e clínicas de várias especialidades indicam que a incidência de SDM é de 21% a 93% em pessoas com queixas generalizadas de dor.¹² A idade média dos pacientes que participaram deste estudo foi de 57 a 58 anos. Um estudo mostrou que houve maior prevalência de SDM em pacientes entre 50 e 74 anos.¹³ Esses dados coincidem com outros estudos e sugerem que os indivíduos em idade ativa são os mais afetados pelo SDM. No entanto, a maioria dos pacientes que concordaram em participar deste estudo tinha cerca de 50 anos. No Brasil, as mulheres de meia-idade são mais propensas a sofrer de SDM (3:1) em comparação aos homens, particularmente na faixa de 30 a 49 anos.¹⁴

É também digno de observar que a maioria dos sujeitos em ambos os grupos deste estudo eram do sexo feminino. Um estudo de epidemiologia clínica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo relatou maior prevalência de SDM no sexo feminino. Na maioria dos indivíduos, o acometimento se deu em mais de um segmento corporal.¹⁵

Aspectos notáveis como a dor, a incapacidade gerada pela SDM, a cronicidade da condição e algumas experiências terapêuticas frustrantes tendem a tornar o paciente

mais resistente a novas propostas de tratamento, especialmente quando sua eficácia não pode ser garantida com um grau relativo de confiança. Vários pacientes convidados a participar deste estudo recusaram porque não havia garantia de que a intervenção resolveria o seu problema. Associado a esse fato, estava o ceticismo dos pacientes de que a aplicação de um derivado de pimenta poderia aliviar a dor consequentemente à SDM.

Os sujeitos que concordaram e foram admitidos no estudo expressaram grande esperança de que algo desconhecido seria administrado e poderia aliviar sua dor. Sabe-se, entretanto, que para cada 10 pacientes tratados com capsaicina um tende a abandonar o tratamento devido o surgimento de sintomas e sinais locais.¹⁶ Além disso, devido a esses efeitos localizados, é difícil conduzir estudos clínicos com esse medicamento pela dificuldade do encobrimento do estudo.

Os pacientes deste estudo já recebiam terapia medicamentosa prescrita para o seu diagnóstico. Os medicamentos mais prescritos foram analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antidepressivos, benzodiazepínicos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e neurolépticos. A capsaicina, benzodiazepínicos, AINEs, no entanto, não têm evidências suficientes na literatura médica que suportam o seu uso em SDM.¹⁷

Os capsaicinoides (capsaicina e di-hidrocapsaicina) são as substâncias responsáveis pelo sabor picante do gênero pimenta capsicum e pela irritabilidade da pele e das membranas mucosas decorrentes do seu uso tópico.¹⁸ A capsaicina liga-se ao receptor vaniloide Tipo 1 presente nos nervos periféricos, leva a um influxo de cálcio e à liberação de neuropeptídeos inflamatórios, que está associada às propriedades irritantes da capsaicina.¹⁹ Além disso, a liberação aguda da substância P, que também ocorre, resulta em hiperalgesia inicial que, com o tratamento continuado, é seguida por depleção dessa substância e consequente analgesia.

Após repetidas aplicações por períodos variáveis, o local apresenta diminuição da sensibilidade e aumento do bloqueio dos estímulos dolorosos, resulta em dessensibilização (reversível com descontinuação do uso) ou lesão reversível da fibra, depende da dose e duração da exposição.²⁰

A maioria das formulações de capsaicina disponíveis comercialmente está na forma de um unguento que contém 0,025% ou 0,075% de ingredientes ativos.²¹ Para alívio da dor, as formulações de capsaicina em baixas concentrações requerem várias semanas de aplicação. No entanto, devido a reações cutâneas locais, como ardor, queimação e eritema, muitos pacientes abandonam o tratamento antes desse período.

O emprego de adesivo dérmico que contém concentrações de capsaicina semelhantes às empregadas neste estudo é indicado para o tratamento da dor associada à neuralgia pós-herpética e foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Os efeitos adversos mais comuns relacionados a essa formulação que contém alta concentração de capsaicina são eritema transitório, prurido e dor. Essas reações cutâneas não são graves e desaparecem espontaneamente sete dias após a aplicação.¹¹

Neste estudo, observamos a ocorrência de queimação e hiperemia cutânea local em 48% dos pacientes, 15 minutos após a administração da formulação do CPS, mesmo com a aplicação prévia de anestésico local tópico. Essas reações cutâneas desapareceram 24 horas após a administração sem a ocorrência de complicações. Os pacientes que receberam a formulação de PLA não apresentaram distúrbio de pele.

A quantidade de formulações administradas foi de aproximadamente 10g para cada paciente, aplicado em PG previamente marcado, com o uso de um molde plástico de 24mm de diâmetro. Não se conhece antídoto para a capsaicina.¹¹

Nos estudos de toxicidade da capsaicina, foram feitos tempos de exposição superiores a 30 minutos em ratos, camundongos e porcos, sem que se observasse toxicidade. Foi demonstrado que a absorção dérmica de capsaicina em ratos é maior do que a observada quando a pele humana é exposta. Em humanos, cerca de 70% da capsaicina presente no adesivo é transferida para a pele e outros tecidos.²² No presente estudo mostrou toxicidade sistêmica, ou fototoxicidade, durante ou após a aplicação das formulações de PLA e CPS. Além disso, em ratos não foi encontrado potencial fototóxico da capsaicina.²³

A capsaicina é tipicamente um fármaco analgésico usado no tratamento da dor neuropática, como neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética, bem como na osteoartrite, artrite reumatoide e no tratamento sintomático da psoríase.²⁴ Os autores não localizaram estudos com emprego de capsaicina em altas concentrações em pacientes com SDM.

Os resultados deste estudo corroboram a atividade farmacodinâmica da capsaicina,²⁰ uma vez que alguns pacientes mostraram uma diminuição na intensidade da dor até 60 dias após a aplicação e podem ter experimentado uma possível dessensibilização reversível à dor.

A intensidade da dor foi avaliada neste estudo antes e após a aplicação pelo ENV, mostrou reduções nos escores de dor após 60 minutos de aplicação que persistiram até o início dos 60 dias de observação. Há evidências

de que possivelmente a capsaicina diminua a densidade das fibras nervosas epidérmicas após uma única aplicação de adesivo de alta concentração. Esse efeito é reversível, pois após a cessação da exposição há reinervação da epiderme com a recuperação funcional das fibras nervosas.²⁵

Este estudo foi o primeiro, de nosso conhecimento, em que capsaicina 8% foi empregada topicamente no tratamento da SDM. Como limitação é importante ressaltar que as avaliações pós-aplicação foram feitas através de entrevistas por telefone e que não se usou algômetro de pressão na avaliação do TG mais doloroso, tanto na fase de inclusão do participante no estudo quanto nas avaliações posteriores.

A concentração na formulação de capsaicina CPS foi significativamente maior do que a concentração usada em produtos tópicos de capsaicina patenteados no Brasil. Uma única aplicação por 60 minutos da formulação do CPS pode ter resultado em uma redução significativa na densidade das fibras nervosas epidérmicas, fato que não foi medido neste estudo por análise de imuno-histoquímica. Embora os dados provenientes de estudos imuno-histoquímicos sugiram que a capsaicina pode interferir com fibras nervosas nociceptivas,²⁶ vale a pena mencionar que a degeneração axonal não é, provavelmente, o único mecanismo responsável para o alívio da dor observado neste estudo. Uma redução na excitabilidade neuronal, que interrompe o transporte axonal rápido ou a dessensibilização intrínseca dos receptores, provavelmente contribuiu para o efeito terapêutico.²⁷ Após 60 dias de aplicação, todos os pacientes sentiram dor novamente, embora de menor intensidade, indicou-se o mecanismo de ação reversível da formulação de CPS empregada.

Conclusão

A capsaicina a 8%, como topicamente aplicada neste estudo clínico, em pacientes portadores de SDM, apresentou efeito analgésico significativo. Essa analgesia persistiu por quase dois meses após uma única aplicação sem produzir efeitos adversos significativos.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), processos 2012/16610-0 e 2012/22294-3.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Wilke J, Vogt L, Niederer D, et al. Short-term efes of acupunctures and stretching on myofascial trigger point pain of the neck: a blinded, placebo-controlled RCT. *Complement Ther Med.* 2014;22:835-41.
2. Ribeiro DC, Belgrave A, Naden A, et al. The prevalence of myofascial trigger points in neck and shoulder-related disorders: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:252.

3. Cheatham SW, Kolber MJ, Mokha GM, et al. Concurrent validation of a pressure pain threshold scale for individuals with myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *J Man Manip Ther.* 2018;26:25–35.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319–29.
5. Fleckenstein J, Zaps D, Rüger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:32.
6. Peng P. Medical management of chronic pain. *Can Urol Assoc J.* 2018;12:155.
7. Graham J, Barberio M, Wang GS. Capsaicin Cream for Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome in Adolescents: A Case Series. *Pediatrics.* 2017;140:20163795.
8. European Medicines Agency. qutenza® (capsaicin) 179 mg cutaneous patch: summary of product characteristics [online] 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Qutenza/emea-combined-h909en.pdf>. [Acesso 14 de Junho de 2012].
9. Steinke S, Gutknecht M, Zeidler C, et al. Cost-effectiveness of an 8% cap-saicin patch in the treatment of brachioradial pruritus and notalgia paraesthetica, two forms of neuropathic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:71–6.
10. European Medicines Agency. qutenza® (capsaicin) 179 mg cutaneous patch: summary of product characteristics [online] 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Qutenza/emea-combined-h909en.pdf>. [Acesso 14 de Junho de 2012].
11. Argoff CE. A review of the use of topical analgesics for myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6:375–8.
12. Nasirzadeh Y, Ahmed S, Monteiro S, et al. A survey of health-care practitioners on myofascial pain criteria. *Pain Practic.* 2018;18:631–40.
13. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol.* 2013;130493.
14. Magri LV, Carvalho VA, Rodrigues FCC, et al. Effectiveness of low-level laser therapy on pain intensity, pressure pain threshold, and SF-MPQ indexes of women with myofascial pain. *Lasers Med Sci.* 2017;32:419–28.
15. Flores MP, de Castro APCR, Nascimento JDS. Analgésicos tópicos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;244–52.
16. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *Bmj.* 2004;328:7446–991.
17. Singer E, Dionne R. A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain. *J Orofac Pain.* 1997;11:2.
18. Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol.* 2011;650:1–7.
19. Contri RV, Katzer T, Pohlmann AR. Chitosan hydrogel containing capsaicinoids-loaded nanocapsules: an innovative formulation for topical delivery. *Soft Mater.* 2010;8:370–85.
20. Fattori V, Hohmann M, Rossaneis A. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Molecules.* 2016;21:844.
21. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD010111.
22. Rollyson WD, Stover CA, Brown KC, et al. Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. *J Control Release.* 2014;196:96–105.
23. Paulsen TR, Stiller S, Weber K, et al. A 90-day toxicity and genotoxicity study with high-purity phenylcapsaicin. 2018;2, 2397847318773060.
24. Haroutounian S, Finnerup NB. Recommendations for pharmacologic therapy of neuropathic pain. *Essent Pain Medic.* 2018;445–56.
25. Chang A, Bhimji S. Capsaicin. 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459168/>.
26. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S-P, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain.* 2010;1:579–87.
27. Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6:287–97.