

Topic drug therapy for neuropathic pain

Farmacoterapia tópica da dor neuropática

Durval Campos Kraychete¹, Mariana Camargo Palladini², Anita Perpétua Carvalho Rocha Castro³

DOI 10.5935/1806-0013.20160058

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: First line drugs indicated to treat neuropathic pain are few and their use may be limited by the presence of side effects, impairing adherence to treatment. This review aimed at evaluating whether available topic analgesics have clinical efficacy and whether they might be used as alternative or adjuvant to treat neuropathic pain.

CONTENTS: The topic effect of NSAIDs, tricyclic antidepressants, capsaicin, ketamine, clonidine and local anesthetics to treat neuropathic pain of different etiologies was evaluated.

CONCLUSION: Few studies in the literature validate the use of topic analgesics to treat neuropathic pain. On the other hand, topic 5% lidocaine may be safely used with good analgesic effect and tolerability. The clinical efficacy of topic analgesics may be associated to the choice of the vehicle, to agent concentration, to pain location and to the specific disease.

Keywords: Analgesics, Neuropathic pain, Topic, Treatment.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os fármacos disponíveis e indicados como primeira linha de tratamento da dor neuropática são poucos e o emprego desses agentes pode ser limitado pela presença de efeitos adversos, prejudicando a aderência ao tratamento. O objetivo desta revisão foi avaliar se aos analgésicos tópicos disponíveis para uso apresentam eficácia clínica e se podem ser utilizados como alternativa ou como adjuvante no tratamento da dor neuropática.

CONTEÚDO: Foi avaliado o efeito tópico dos anti-inflamatórios não hormonais, os antidepressivos tricíclicos, a capsaicina, a cetamina, a clonidina e os anestésicos locais no tratamento da dor neuropática de diversas etiologias.

CONCLUSÃO: Poucos estudos da literatura validam o emprego de analgésicos tópicos no tratamento da dor neuropática. Por outro lado, a lidocaína tópica a 5% pode ser utilizada de forma segura, com bom efeito analgésico e tolerabilidade. A eficácia clínica dos analgésicos tópicos pode estar associada a escolha do veículo, a concentração do agente, o local da dor e a doença específica.

Descritores: Analgésicos, Dor neuropática, Tópicos, Tratamento.

INTRODUÇÃO

O tratamento de primeira linha para dor neuropática (DN) de diversas etiologias envolve o emprego de anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides e analgésicos tópicos¹. Neste sentido, o número de fármacos disponíveis para prescrição médica é pequeno, tornando a abordagem e o tratamento da DN de difícil controle ainda um grande desafio.

Os analgésicos tópicos (AT) são fármacos que, ao serem aplicados sobre a pele, apresentam efeito local e agem modulando os nociceptores periféricos². A grande vantagem dos agentes tópicos, diferente dos transdérmicos, é a mínima absorção sistêmica. Sabe-se que a utilização de fármaco por via oral está associada à possível presença de efeitos adversos. Isso, muitas vezes, inviabiliza a continuidade do

tratamento principalmente em idosos ou em pacientes com doenças associadas. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH), anestésicos locais e capsaicina possuem papel um pouco mais estabelecido no controle da dor quando administrados por esta via, entretanto, outros fármacos tem sido propostos, com resultados variáveis. Dentre estes, destacam-se os antidepressivos tricíclicos, os antagonistas dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e os antagonistas do alfa-adrenoreceptores.

AGENTES TÓPICOS

Analgésicos anti-inflamatórios

Os AINH exercem o seu efeito analgésico ao reduzirem a produção de prostaglandinas que sensibilizam as fibras nervosas nociceptivas no local da agressão. Este efeito é decorrente da inibição da enzima ciclo-oxigenase, cuja expressão está aumentada após a lesão tissular³. A vantagem da administração tópica é a redução da sua concentração plasmática em 5 a 15% da observada, após utilização deste fármaco por via sistêmica⁴, fato que implica em maior segurança para o paciente. Alguns autores avaliaram 10000 pacientes em 86 ensaios clínicos e concluíram que os AINH são efetivos no controle da dor musculoesquelética⁵. Não há trabalhos que demonstrem a eficácia deste fármaco nos pacientes portadores de DN.

Capsaicina

A capsaicina (8-metil-N-vanilil-trans-6-nonamida) é o componente ativo das pimentas *chili* e um antagonista altamente seletivo do receptor de potencial transi-tório vaniloide do tipo 1. O efeito analgésico da capsaicina pode estar relacionado à depleção da substância P presente nas terminações nervosas sensitivas e da degeneração morfológica de fibras C não mielinizadas epidérmicas, com consequente redução da inervação local. Após a interrupção da administração deste fármaco, todavia, ocorre regeneração das fibras nervosas. O uso da capsaicina está associado a extremo desconforto. Além disso, tem efeito irritante para o homem e produz a sensação de queimação associada à vasodilatação local⁶.

A capsaicina tópica, na forma de creme a 0,075% deve ser aplicada diariamente, o que dificulta a aderência ao tratamento. Desse modo, a aplicação de capsaicina a 0,075% diariamente e por oito semanas pode ser eficaz no tratamento da DN com o número necessário para tratar (NNT) de 6³. Alternativa que não existe no Brasil, seria o adesivo de capsaicina a 8%. Esse adesivo pode ser utilizado a cada 90 dias e parece estar associado à melhores resultados. Cada adesivo de 280cm² (14cmx20cm) contém 179mg de capsaicina ou 640µg por cm², podendo ser cortado para se adequar ao tamanho da área a ser tratada. Essa apresentação é exclusiva para uso hospitalar, devendo ser aplicado de um a quatro adesivos na área dolorosa em dose única por um período de 30 a 60 minutos. Não deve ser utilizado na face, couro cabeludo ou mucosas e a pele devem estar sem lesão aparente. Devido ao intenso queimor que a capsaicina produz, é recomendado o emprego de lidocaína a 4% 60 minutos antes de colocar o adesivo^{9,10}.

Uma revisão sistemática com meta-análise¹¹ avaliou o uso tópico de altas e baixas concentrações de capsaicina em 1272 com neuralgia pós-herpética. Houve redução da dor após 8 a 12 semanas de tratamento. Para concentrações elevadas o NNT foi de 8.8 e para concentrações baixas foi de 7.0. Por outro lado, de dois estudos com 801 pacientes portadores de neuropatia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi possível o cálculo do NNT um trabalho que foi 5.8 para redução da intensidade da dor. O NNT, no geral, para alívio da dor em torno de 30 até 50%, durante duas e 12 semanas, variou entre 10 e 12. Os efeitos adversos foram pouco relatados. Os autores sugeriram que os melhores resultados foram com altas concentrações de capsaicina. Desse modo, apesar de controverso, a capsaicina pode ser uma opção terapêutica nos pacientes intolerantes ou não responsivos a outros fármacos de primeira linha.

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são fármacos de primeira linha¹ no tratamento da DN e apresentam diferentes mecanismos de ação. Esses agentes promovem a inibição da recaptação da noradrenalina e da serotonina em nível pré-

1. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

2. Responsável pelo Centro Paulista de Dor e Coordenadora do Serviço de tratamento da Dor no Hospital Alameda Oswaldo Cruz/SMA, São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brasil.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Durval Campos Kraychete
Rua Rio de São Pedro, 327/401 – Graça
40150-350 Salvador, BA, Brasil.
E-mail: dkt@terra.com.br

-sináptico, bloqueiam os receptores NMDA e os receptores alfa-2 adrenérgicos, além de atuarem em canais de sódio, cálcio e potássio^{12,13}. O uso sistêmico está associado a presença de retenção urinária, boca seca, sonolência, constipação, hipotensão ortostática, visão borrada e disfunção sexual além de taquicardia e alterações de intervalo, PR, QRS e QT com morte súbita¹⁴. O emprego está contraindicado em portadores de glaucoma, hipertrofia de próstata e de bloqueio de condução cardíaca¹⁵. Em contraste, quando os ADT são aplicados de forma tópica, a presença de efeitos adversos é extremamente rara.

Alguns autores observaram que preparações contendo doxepina a 3,3% ou doxepina combinada com capsaicina a 0,075% quando administradas por via tópica em pacientes portadores de DN podem reduzir a dor de maneira significativa quando comparada ao placebo após duas semanas de tratamento. O início de ação foi mais rápido com a associação de fármacos. Houve aumento da dor em queimação na primeira semana, seguida de redução progressiva na quarta semana de tratamento. Não houve alteração da alodínea mecânica, nem do relato de dor em picada ou agulhada. Os autores sugeriram, no entanto, que a ação analgésica pode estar relacionada à absorção sistêmica. Os efeitos adversos como sonolência, eritema e prurido foram mínimos e bem tolerados¹⁶.

Revisão sistemática recente com cinco ensaios clínicos controlados e dois não controlados avaliou o uso tópico de amitriptilina no tratamento da DN de diversas etiologias. A apresentação da amitriptilina variou de 1 a 5% que foi aplicada no local da dor em torno de 4 a 5mL, três a quatro vezes ao dia. A duração dos estudos foi de dois dias a 6 semanas e não houve redução da dor de maneira significativa quando se comparou ao placebo. Os estudos não controlados associaram cetamina a 1% ou lidocaína a 5% e cetamina a 1% a amitriptilina a 2%. Apesar dos resultados favoráveis com redução da DN, os erros de metodologia, como ausência de grupo comparação ou randomização, tornaram os dados apresentados de pouca relevância clínica¹⁷.

Antagonistas do receptor N-metil D-aspartato

A cetamina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA que reduz a hiperexcitabilidade neuronal decorrente da agressão tissular tanto no sistema nervoso central como no periférico. Outros mecanismos envolvidos na ação analgésica da cetamina são a ativação de receptores opioides, a estimulação de receptores muscarínicos e as alterações em canais de cálcio voltagem-dependentes¹⁸. Estudos demonstraram que a cetamina apresenta efeito analgésico no tratamento da DN ao ser administrada por via sistêmica, entretanto, o seu uso tem sido comprometido pela presença de efeitos adversos e pela falta de formulações orais¹⁹. A administração tópica deste fármaco é uma alternativa e alguns autores defendem o seu uso por acreditarem que a cetamina atua em receptores NMDA e de opioides periféricos e no bloqueio de canais de sódio e potássio, reduzindo a dor²⁰.

O emprego de cetamina tópica de 0,5 a 5% no tratamento da DN de maneira isolada ou associado à amitriptilina não tem reduzido a dor de maneira significativa quando comparado ao placebo. Isso foi demonstrado em diversas publicações incluindo ensaios clínicos e revisões sistemáticas²¹⁻²⁴. A quantidade da aplicação variou de um estudo para o outro e os resultados analisados entre 2 dias e 4 semanas não foram satisfatórios. Por outro lado, o uso de concentração a 10%, apesar de não reduzir a dor espontânea, pode diminuir o potencial sensitivo evocado após 30 minutos da aplicação²⁵. Estudos mais recentes, entretanto, apresentam resultados mais positivos da associação de cetamina e amitriptilina (AmiKet) sugerindo que a eficácia clínica pode estar associada à escolha do veículo, a concentração do agente, o local da dor e a doença específica^{26,27}.

Alfa-2 agonistas

A clonidina é um fármaco alfa-2 agonista, altamente lipossolúvel, derivado imidazólico, prescrito historicamente como agente anti-hipertensivo e com potente ação antinociceptiva. O efeito analgésico da clonidina tem sido atribuído a sua ação em regiões periféricas, espinhais e supraespinhais com consequente ativação dos receptores alfa-2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, ativação dos neurônios colinérgicos e liberação de óxido nítrico²⁸. Sabe-se que os receptores alfa-2 são receptores metabotrópicos, ligados a proteína G intermediária. Esta proteína é formada por três subunidades denominadas alfa, beta e gama. Diferenças na sequência de aminoácidos da subunidade alfa dão origem a subtipos de proteína que são responsáveis pela sinalização celular, modificação enzimática e alteração na condutância de canais iônicos²⁹. A administração sistêmica da clonidina é limitada pela presença de efeitos adversos tais como sedação, tontura, náusea, boca seca, constipação, hipotensão e hipertensão rebote³⁰. Por outro lado, a observação da expressão de receptores alfa-2 na periferia e a elevada lipossolubilidade da clonidina permitiu a sua utilização tópica no tratamento da dor. É possível que a clonidina ao ativar a proteína G acoplada ao receptor alfa-2,

reduza a expressão da enzima adenilato ciclase e diminua, dessa forma, a excitabilidade anormal dos nociceptores². O uso diário, entretanto, pode produzir tolerância, o que implica na necessidade de doses crescentes para obter o mesmo efeito analgésico³¹.

Estudos demonstraram que a clonidina tópica na forma de gel a 0,1%, tem sido utilizada em pacientes portadores de DN e pode reduzir a hiperalgesia de maneira segura e eficaz principalmente nos indivíduos portadores de dor mediada pelo simpático e neuropatia diabética^{32,33}. Uma revisão sistemática recente encontrou apenas dois estudos controlados que utilizaram clonidina tópica no tratamento da DN. A metodologia dos trabalhos foi considerada de qualidade ruim. Foram avaliados 344 pacientes com DN durante 8 a 12 semanas. Não houve redução significativa quando se aplicou clonidina tópica na forma de gel, 2 a três vezes ao dia. O número necessário para tratar para alcançar algum efeito benéfico (NNTB) foi de 8,33³⁴.

Anestésico local

Os anestésicos locais (AL) são fármacos que, ao atuarem em canais de sódio presentes na membrana plasmática celular, bloqueiam a condução nervosa de forma reversível. Esta característica tem permitido a utilização dos AL com o intuito de promover anestesia e de aliviar a dor. Sabe-se que os canais de sódio são múltiplos e estão envolvidos na expressão da dor. Os canais de sódio voltagem-dependentes Na_v1.7, Na_v1.8 e Na_v1.9 tem um papel na dor inflamatória, o Na_v1.3 na DN e os canais Na_v1.6 e Na_v1.1 ainda estão sob investigação³⁵.

Diferentes formulações de anestésicos locais tópicos têm sido utilizadas para o tratamento da dor. Dentre elas destacam-se o adesivo de lidocaína a 5% (L5P), a mistura eutética de lidocaína a 2,5%-prilocaína a 2,5% (EMLA) e o adesivo de lidocaína 70mg-tetracaína 70mg (LTP). A EMLA e o LTP estão associados à analgesia e anestesia, o que possibilita o seu uso em venopunção, injeção intramuscular, punção lombar e circuncisão³⁶. A indicação desses agentes para o tratamento de DN, todavia, tem sido questionada, já que o seu benefício só foi comprovado através de estudos não controlados^{37,38}.

A lidocaína age diminuindo a frequência de abertura de canais de sódio voltagem-dependente, bloqueando a despolarização e transmissão do potencial de ação das fibras nervosas, reduzindo tanto a sensibilização periférica quanto a hiperexcitabilidade do sistema nervoso central. Em doses pequenas a lidocaína inibe as descargas aberrantes de focos gerados por lesões nervosas, sem interferir na condução nervosa normal. Assim, o tratamento por tempo prolongado com o adesivo tópico de lidocaína pode modular progressivamente a hipersensibilidade dos neurônios periféricos e consequentemente o relato de dor³⁹.

O adesivo com hidrogel de lidocaína a 5% de 10 por 14cm é mole e flexível, totalizando 700mg por adesivo (50mg de lidocaína por grama de base aquosa) e uma película transparente que deve ser removida para que o mesmo faça adesão na pele. A maior vantagem é agir diretamente no local da dor, causando menos efeitos sistêmicos, menor toxicidade, além de não interagir com fármacos administrados por via oral ou venosa. O L5P promove uma barreira contra estímulos mecânicos que estão envolvidos no processo de alodínea. Também, não existe a necessidade de titulação no início e de desmame ao término do tratamento⁴⁰.

Após a aplicação tópica do adesivo de lidocaína a 5%, a biodisponibilidade é de 3%, 70% do absorvido se liga a proteínas plasmáticas e a concentração medida no plasma após a aplicação de um adesivo é de 128ng/mL. Nessa concentração, a analgesia tópica é eficaz sem causar bloqueio total da condução nervosa, e mantendo a sensibilidade da pele a toques leves e picadas. O início de ação ocorre após 30 minutos da sua aplicação, com maior eficácia em 4 horas e duração de ação por 12h. Além disso, a dosagem sérica de lidocaína quando se utiliza a dose máxima (3 emplastos por 12h) é bem inferior a dose tóxica desse fármaco. A lidocaína é metabolizada no fígado pelo citocromo P450, CYP1A2 e CYP3A4 em metabólito pouco ativo, monoetil-glicinexilidina e em glicinexilidina. A meia vida de eliminação é de 7,6 horas, sendo excretada por via renal na forma de metabólitos ou substância ativa. Essa meia vida é mais lenta quando existe insuficiência cardíaca, renal ou hepática⁴¹.

O L5P é considerado como fármaco de primeira linha para o tratamento de DN localizada^{42,43}, embora isso tenha sido questionado por outros autores¹.

O FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso de L5P em indivíduos portadores de neuralgia pós-herpética (NPH), após a observação de resultados favoráveis em diferentes ensaios clínicos aleatórios. Nestes pacientes, o L5P está associado à boa tolerância, a adequado controle da dor e a melhora da qualidade de vida⁴⁴⁻⁴⁶.

Embora o L5P seja liberado para o tratamento de NPH, suas vantagens têm sido demonstradas em diferentes quadros de dor. Ensaio clínico aleatório com 40 pacientes diagnosticados com síndromes dolorosas periféricas localizadas,

submetidos a tratamento clínico com L5P *versus* placebo durante uma semana, constatou redução significativa da intensidade da dor, com um NNT de 4,4. O efeito adverso mais frequente foi irritação na pele⁴⁷.

Outros trabalhos realizados em pacientes portadores de dor lombar, de síndrome do túnel do carpo, osteoartrite, síndrome de dor crônica persistente de pós-operatório tem evidenciado redução do alívio da dor⁴⁸.

O L5P não está liberado para gestantes ou puérperas (a lidocaína atravessa a placenta e é excretada no leite) e nem tão pouco para crianças (ainda não existem estudos).

Eventos adversos são raros e consistem em reações cutâneas locais que melhoram rapidamente com a descontinuação do emplastro. Eritema, erupção cutânea, prurido, queimação, dermatites e vesículas no local da aplicação podem ocorrer em 16%. Também, somente 5% dos pacientes com eventos adversos precisam descontinuar o tratamento. O emplastro de lidocaína melhora de sintomas como queimação, choque, e alodínea mecânica clássica da DN quando é utilizado por longo tempo e não provoca tolerância. O perfil de segurança do emplastro é muito favorável e sua tolerabilidade local é excelente.

O adesivo de lidocaína está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade a metilparaben e propilparaben e também não deve ser aplicado em áreas com solução de continuidade ou lesões ainda ativas^{49,50}.

CONCLUSÃO

O maior objetivo do tratamento da DN é reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Poucos estudos da literatura validam o emprego de analgésicos tópicos no tratamento da DN. Por outro lado, a lidocaína tópica a 5% pode ser utilizada de forma segura, com boa eficácia e tolerabilidade. A eficácia clínica dos analgésicos tópicos pode estar associada à escolha do veículo, a concentração do agente, o local da dor e a doença específica. Neste contexto, novas pesquisas clínicas experimentais devem ser realizadas para validar o emprego desses agentes.

REFERÊNCIAS

- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
- Campbell J. A mechanistic approach to the use of topical therapy to treat neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(Suppl 2):S10-1.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclo-oxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97-120.
- Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*. 2000;60(3):555-74.
- Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 1998;316(7128):333-8. Erratum in: 1998;316(7137):1059.
- Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain*. 1999;81(1-2):135-45.
- Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2974-80.
- Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328(7446):991.
- Peppin JF, Majors K, Webster LR, Simpson DM, Tobias JK, Vanhove GF. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% patch for peripheral neuropathic pain. *J Pain Res*. 2011;4:385-92.
- Treede RD, Wagner T, Kern KU, Husstedt IW, Arendt G, Birklein F, et al. Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):527-38.
- Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD007393.
- Acton J, McKenna JE, Melzack R. Amitriptyline produces analgesia in the formalin pain test. *Exp Neurol*. 1992;117(1):94-6.
- Michelson D, Misiewicz-Poltorak B, Raybourne RB, Gold PW, Sternberg EM. Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. *Agents Actions*. 1994;42(1-2):25-8.
- Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156(Suppl 1):S104-14.
- Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med*. 1996;156(10):1047-52.
- 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(6):574-9.
- Thompson DF, Brooks KG. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain. *J Clin Pharm Ther*. 2015;7 [Epub ahead of print].
- Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*. 1995;77(6):355-9.
- Radvansky BM, Puri S, Sifonios AN, Eloy JD, Le V. Ketamine-a narrative review of its uses in medicine. *Am J Ther*. 2015;24. [Epub ahead of print].
- Gammaitoni A, Gallagher RM, Welz-Bosna M. Topical ketamine gel: possible role in treating neuropathic pain. *Pain Med*. 2000;1(1):97-100.
- Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;103(1):140-6.
- Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOF study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1807-14.
- Mahoney JM, Vardaxis V, Moore JL, Hall AM, Haffner KE, Peterson MC. Topical ketamine cream in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled, double-blind initial study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102(3):178-83.
- Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM, Bhaskar A, Hariton G, Romanenko V, et al. Analgesic effects of topical ketamine. *Minerva Anestesiol*. 2015 ;81(4):440-9.
- Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anesth Analg*. 2014;119(1):170-8.
- Sawynok J, Zinger C. Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):601-9.
- Mercadante S. Topical amitriptyline and ketamine for the treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(11):1249-53.
- Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*. 1993;78(2):277-87.
- Casey PJ, Gilman AG. G protein involvement in receptor-effector coupling. *J Biol Chem*. 1988;263(6):2577-80.
- Ghoshmaulik S, Bisui B, Saha D, Swaika S, Ghosh AK. Clonidine as an adjuvant in axillary brachial plexus block for below elbow orthopedic surgeries: A comparison between local and systemic administration. *Anesth Essays Res*. 2012;6(2):184-8.
- Dogrul A, Uzbay IT. Topical clonidine antinociception. *Pain*. 2004;111(3):385-91.
- Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991;47(3):309-17.
- Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, et al. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(9):1815-23.
- Wrzosek A, Woron J, Dobrogowski J, Jakowicka-Wordliczek J, Wordliczek J. Topical clonidine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;318:CD010967.
- Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, Minett MS, Cregg R, Werdehausen R, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain*. 2012;135(Pt 9):2585-612.
- Galer BS. *Topical Medications*. In: Loeser JD, editor. *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. 1736-41p.
- Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1999;81(1-2):203-9.
- Litman SJ, Vitkun SA, Poppers PJ. Use of EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. *J Clin Anesth*. 1996;8(1):54-7.
- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:371-97.
- Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 1999;81(9):937-47.
- Gammaitoni AR, Davis MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):236-40.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. *Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc. 2015;90(4):532-45.
- Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65(1):39-44.
- Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves post-herpetic neuralgia more effectively than vehicle patch: results of an enriched enrolment study. *Pain*. 1999;80(3):533-8.
- Katz NP, Davis MW, Dworkin RH. Topical lidocaine patch produces a significant improvement in mean pain scores and pain relief in treated PHN patients: results of a multicenter open-label trial. *J Pain*. 2001;2(1):9-18.
- Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106(1e2):151-8.
- de León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res*. 2016;9(1):67-79.
- Dakin H, Nuijten M, Liedgens H, Nautrup BP. Cost-effectiveness of a lidocaine 5% medicated plaster relative to gabapentin for postherpetic neuralgia in the United Kingdom. *Clin Ther*. 2007;29(7):1491-507.
- Liedgens H, Hertel N, Gabriel A, Nuijten M, Dakin H, Mitchell S, et al. Cost-effectiveness analysis of a lidocaine 5% medicated plaster compared with gabapentin and pregabalin for treating postherpetic neuralgia: a German perspective. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):583-601.