

Capsaicina tópica em alta concentração

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Nativas do continente americano, as pimentas chili são empregadas para fins culinários e medicinais há vários séculos. Há evidências arqueológicas do seu cultivo há cerca de 6.000 anos no Equador. Os Astecas, no México, utilizavam-nas como condimento e no tratamento tópico de afecções dolorosas. No século XV foram introduzidas na Europa por Cristóvão Colombo, onde seus atributos culinários e medicinais foram prontamente reconhecidos. Em pouco tempo, seu cultivo se espalhou para os demais continentes. Pimentas chili são os frutos das plantas do gênero *Capsicum*. O principal alcaloide implicado em seu sabor picante e bioatividade, a capsaicina, foi isolado na forma pura em 1898 por Micko e teve sua estrutura molecular descrita em 1923 por Nelson e Dawson. A capsaicina pertence a um grupo de substâncias quimicamente relacionadas ao ácido vanílico, denominadas genericamente de vaniloides, que inclui, dentre outras, a vanilina da baunilha, o eugenol do cravo e da canela, a piperina da pimenta-do-reino e a zingerona do gengibre. Apesar da longa história do uso terapêutico da capsaicina, o seu alvo celular só foi descrito e clonado na década de 1990. O receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) é um canal catiônico não-seletivo que responde à capsaicina e demais substâncias vaniloides, temperaturas superiores a 43°C, prótons e lipídios endógenos. Ele está expresso principalmente nas terminações livres de um subgrupo de neurônios nociceptivos primários, conferindo-lhes propriedades polimodais. Assim, o TRPV1 desempenha um papel fisiológico crítico ao promover a transdução de uma ampla variedade de estímulos nocivos, exógenos e endógenos, em potenciais de ação no sistema nociceptivo. Sabe-se que a capsaicina é um dos mais potentes agonistas do

TRPV1 e quando aplicada à pele provoca sensação de queimação, hiperalgesia, alodínia e eritema. Então, como explicar suas qualidades analgésicas? Conforme o grau de exposição à capsaicina, os neurônios nociceptivos que expressam o TRPV1 perdem temporariamente sua funcionalidade, como consequência de um conjunto de eventos, não totalmente elucidados, que inclui: inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes com dessensibilização da membrana plasmática; ativação de proteases cálcio-dependentes que geram despolimerização microtubular e interrupção do transporte axonal de fatores neurotróficos; disfunção mitocondrial por inibição da cadeia transportadora de elétrons; retração reversível das terminações livres na derme e epiderme. Alguns desses eventos são deflagrados pelo aumento maciço do cálcio no citoplasma, resultante tanto do influxo extracelular, quanto pela sua liberação dos depósitos intracelulares. Há evidências de que a depleção da substância P, fartamente valorizada nos primeiros estudos, não passa de um mero fenômeno secundário, com pouca ou nenhuma contribuição no alívio da dor (Anand, 2011). Recentemente a capsaicina voltou a despertar interesse clínico pela entrada nos mercados norte-americano e europeu de uma nova formulação tópica contendo alta concentração do alcaloide. Nos Estados Unidos, a capsaicina a 8% foi autorizada pelo FDA para emprego específico na neuralgia pós-herpética, já na União Europeia, a EMA aprovou-a para uso em qualquer dor neuropática periférica que acometa adultos não diabéticos. As formulações até então disponíveis, com concentrações de 0,025 a 0,075%, e ainda comercializadas, exigem múltiplas aplicações diárias, durante vários dias, para a obtenção da resposta analgésica. O novo produto, apresentado sob a forma de adesivo, vem com a proposta de efeito terapêutico precoce e duradouro com uma única aplicação de 60 minutos. No principal estudo multicêntrico e duplo-cego, que alicerçou a deliberação do FDA, 402 pacientes com neuralgia pós-herpética foram randomicamente distribuídos em dois grupos, dos quais 206 receberam o adesivo de capsaicina a 8%, por 60 minutos, e 196 receberam o controle com adesivo de

capsaicina a 0,04%, também por 60 minutos. Manteve-se a prescrição dos analgésicos de uso habitual dos doentes que, além disso, foram pré-tratados com creme tópico de lidocaína a 4%, 60 minutos antes da aplicação dos adesivos, para atenuação dos efeitos iniciais desagradáveis do alcaloide. Os pacientes foram seguidos por 12 semanas e avaliados quanto à eficácia e segurança da formulação. No período da 2ª à 8ª semana, verificou-se que o grupo capsaicina a 8% obteve significativa redução na intensidade da dor em relação ao grupo controle. A redução média na intensidade da dor foi de 29,6% no grupo capsaicina a 8% e 19,9% no grupo controle. No grupo capsaicina a 8%, 87 (42%) pacientes obtiveram redução média, na intensidade da dor, igual ou superior a 30%, já no grupo controle, 63 pacientes (32%) alcançaram esse resultado terapêutico. Nos pacientes que faziam uso concomitante de outros analgésicos, a redução média na intensidade da dor foi de 25,4% no grupo capsaicina a 8% e 16,6% no grupo controle, enquanto que naqueles que não utilizavam outros analgésicos, foi de 33,8% no grupo capsaicina a 8% e 21,9% no grupo controle. Considerando o período da 2ª à 12ª semana, constatou-se que o grupo capsaicina a 8% obteve significativa redução na intensidade da dor em relação ao grupo controle. A redução média na intensidade da dor foi de 29,9% no grupo capsaicina a 8% e 20,4% no grupo controle. No grupo capsaicina a 8%, 91 pacientes (44%) obtiveram redução média, na intensidade da dor, igual ou superior a 30%, já no grupo controle, 69 (33%) alcançaram esse resultado terapêutico. Nos pacientes que faziam uso concomitante de outros analgésicos, a redução média na intensidade da dor foi de 25,6% no grupo capsaicina a 8% e 16,4% no grupo controle, enquanto que naqueles que não utilizavam outros analgésicos, foi de 34,2% no grupo capsaicina a 8% e 22,7% no grupo controle. A percepção global de melhora, até a 8ª semana, foi declarada por 109 pacientes (53%) do grupo capsaicina a 8% e 83 pacientes (42%) do grupo controle, enquanto que até a 12ª semana, por 114 pacientes (55%) do grupo capsaicina a 8% e 85 (43%) do grupo controle. No que se refere aos eventos adversos,

observou-se sua ocorrência em 203 pacientes (99%) do grupo capsaicina a 8% e 174 (88%) do grupo controle, com predomínio das reações locais transitórias, de leve a moderada intensidade, restritas ao sítio de aplicação do adesivo. No 1º dia de tratamento, 30 pacientes (15%) do grupo capsaicina a 8% e 7 pacientes (4%) do grupo controle, necessitaram de medicações de resgate para arrefecimento da dor relacionada à capsaicina, porém no 5º dia, somente 11 pacientes (5%) do grupo capsaicina a 8% e 3 pacientes (2%) do grupo controle necessitaram de tais medicações. A incidência de efeitos adversos graves foi de 5% no grupo capsaicina a 8% e 3% no grupo controle. Ainda quanto aos eventos adversos, não houve diferença estatística entre os grupos da 4ª a 12ª semana (Backonja, 2008). Outras pesquisas, desde então, têm corroborado a eficácia e a segurança da capsaicina a 8% no tratamento isolado ou adjuvante da neuralgia pós-herpética (Backonja, 2010; Webster, 2010; Irving, 2011). Também há fortes evidências da sua atuação no alívio da neuropatia sensitiva dolorosa associada ao HIV (Simpson, 2008; Phillips, 2010; Clifford, 2011). Entretanto são insuficientes, por enquanto, os estudos que respaldem a sua indicação nas demais neuralgias.

Referência: Anand, P., Bley, K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia*, 2011; 107(4): 490-502. Backonja, M. M., Malan, T. P., Vanhove, G. F., Tobias, J. K. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Medicine*, 2010; 11(4): 600-608. Backonja, M., Wallace, M. S., Blonsky, E. R., Cutler, B. J., Malan, P. Jr., Rauck, R., Tobias, J. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurology*, 2008; 7: 1106-1112. Clifford, D. B., Simpson, D. M., Brown, S., Moyle, G., Brew, B. J., Conway, B., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal

sensory polyneuropathy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 07/11/2011. [Epub ahead of print]. Irving, G. A., Backonja, M. M., Duntelman, E., Blonsky, E. R., Vanhove, G. F., Lu, S. P., Tobias, J. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Medicine*, 2011; 12(1): 99-109. Irving, G. A., Backonja, M., Rauck, R., Webster, L. R., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clinical Journal of Pain*, 12/07/2011. [Epub ahead of print]. McCormack, P. L. Capsaicin dermal patch in non-diabetic peripheral neuropathic pain. *Drugs*, 2010; 70(14): 1831-1842. Phillips, T. J. C., Cherry, C. L., Cox, S., Marshall, S. J., Rice, A. S. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PloS One*, 2010; 5(12): e14433. Simpson, D. M., Brown, S., Tobias, J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*, 2008; 70(24): 2305-2313. Webster, L. R., Malan, T. P., Tuchman, M. M., Mollen, M. D., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *The Journal of Pain*, 2010; 11(10): 972-982.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/capsaicina-topica-em-alta-concentracao · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.