

Agentes analgésicos e anestésicos locais tópicos para dor associada às úlceras crônicas de perna: uma revisão sistemática

RESUMO

Objetivo Analisar as evidências relacionadas à eficácia dos agentes analgésicos tópicos e anestésicos locais tópicos na redução da dor associada às úlceras crônicas de perna.

Métodos Uma busca sistemática e revisão de literatura foram feitas usando palavras-chave tais como úlcera de perna, anestésicos tópicos, analgésicos tópicos e dor. Foram usados seis bancos de dados para fazer uma pesquisa eletrônica de artigos publicados entre janeiro de 1990 e agosto de 2019.

Resultados Foram identificados um total de 23 artigos que satisfaziam os critérios de inclusão. Os dados foram extraídos usando a análise de conteúdo. A maioria dos estudos incluídos eram ensaios clínicos randomizados; entretanto, a metodologia relatada para a maioria dos estudos era fraca, então a validade e confiabilidade das evidências são incertas. Creme de lidocaína/prilocaína, espuma com ibuprofeno e gel de morfina foram os agentes tópicos mais examinados. O creme de lidocaína/prilocaína melhorou significativamente a dor associada à ferida em comparação a todos os outros agente estudados. Quanto aos agentes analgésicos tópicos, a espuma com ibuprofeno também reduziu significativamente a dor associada à úlcera crônica de perna, enquanto o gel de morfina foi ineficaz.

Conclusões O creme de lidocaína/prilocaína e a espuma com ibuprofeno são agentes eficazes na redução da dor referente às feridas associadas às úlceras crônicas de perna. O uso eficaz de agentes tópicos pode reduzir a necessidade de agentes sistêmicos para o alívio de dor, reduzindo possíveis efeitos adversos, ao mesmo tempo em que oferece outra opção de tratamento aos médicos para controlar as dores referentes às feridas associadas às úlceras crônicas de perna.

Palavras-chave analgésico, úlcera crônica, espuma com ibuprofeno, creme de lidocaína/prilocaína, úlceras de perna, anestésico local, gel de morfina, dor, tópico

Como citar Purcell A et al. Topical analgesic and local anesthetic agents for pain associated with chronic leg ulcers: A systematic review. WCET® Journal 2020;40(2):22-34.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.40.2.22-34>

Anne Purcell*

PhD, NP, RN,
Enfermeira de Tratamento de Feridas, Central Coast Local Health District Community Nursing Service, Wyong, Nova Gales do Sul, Austrália
E-mail anne.purcell@health.nsw.gov.au

Thomas Buckley

PhD, RN,
Professor Associado, Susan Wakil School of Nursing and Midwifery, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, Nova Gales do Sul, Austrália

Jennie King

PhD, RN,
Consultora de Pesquisa em Enfermagem e Obstetrícia, Nursing & Midwifery Directorate, Central Coast Local Health District, Gosford, Nova Gales do Sul, Austrália, Professora Sênior Clínica, Susan Wakil School of Nursing and Midwifery, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, Nova Gales do Sul, Austrália

Wendy Moyle

PhD, RN,
Professora, Diretora de Programa, Healthcare Practice and Survivorship, Menzies Health Institute, Southport, Queensland, Austrália

Andrea P. Marshall

PhD, RN,
Professora de Enfermagem de Cuidados Agudos e Complexos, Gold Coast Hospital and Health Service, Nursing and Midwifery Education and Research Unit, Southport, Queensland, Austrália

* *Autora correspondente*

INTRODUÇÃO

A dor associada às úlceras crônicas de perna pode ser significativa e impactar na cicatrização de feridas e na qualidade de vida relacionada à saúde. Embora estratégias orais de alívio da dor estejam disponíveis, elas são muitas vezes ineficazes. A dor que dura ou se repete por mais de três meses é considerada crônica e pode resultar em alto consumo de opiáceos orais e outros analgésicos, o que pode levar ao mau uso e ao desenvolvimento de efeitos adversos, destacando a necessidade de estratégias alternativas de manejo da dor. As medicações analgésicas tópicas podem ser uma alternativa promissora para o manejo da dor relacionada às úlceras crônicas de perna.

Duas revisões anteriores^{1,2} relataram o uso de agentes tópicos em curativos para o controle da dor associada ao desbridamento das úlceras crônicas de perna. Seus achados sugerem que o creme tópico de lidocaína/prilocaína pode ser útil na redução da dor aguda no contexto do desbridamento da úlcera de perna e que o ibuprofeno é eficaz na redução da dor da úlcera crônica de perna. Conforme sugerido por Briggs et al,¹ há uma ausência considerável de dados sobre o efeito de agentes analgésicos tópicos na cicatrização da úlcera de perna e uso prolongado, o que os levou a recomendar estudos adicionais nessa área.

Desde a revisão de Briggs et al em 2012,¹ o conjunto de evidências para o uso de analgésicos e anestésicos tópicos para o manejo da dor relacionada à ferida associada às úlceras crônicas de perna continua a crescer. O objetivo desta revisão é avaliar se os agentes anestésicos tópicos ou analgésicos locais trazem algum benefício a esses pacientes.

MÉTODOS

Uma abordagem sistemática embasada por Pare e Kitsiou³ foi usada para esta revisão para certificar que a literatura relevante fosse identificada. Os problemas clínicos que guiaram a revisão de literatura são: (1) úlceras crônicas de perna são dolorosas; (2) estratégias farmacológicas orais para o tratamento da dor relacionada à ferida associada às úlceras crônicas de perna nem sempre são eficazes; e (3) agentes tópicos e curativos podem ser úteis no manejo da dor associada às úlceras crônicas de perna. Esses problemas clínicos levaram à seguinte questão: a aplicação de anestésicos ou analgésicos locais tópicos é eficaz na redução da dor em pacientes com úlceras crônicas de perna?

Estratégia de busca

Foi realizada uma extensa revisão da literatura usando os seguintes bancos de dados eletrônicos: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Joanna Briggs Institute, PubMed e Cochrane Library. Para garantir que nenhuma literatura relevante ficasse de fora durante a pesquisa eletrônica, os autores pesquisaram manualmente documentos de consenso internacional e declarações de tomada de posição relacionadas ao gerenciamento de feridas e suas listas de referência.

As datas da busca variaram de janeiro de 1990 a agosto de 2019. Esse intervalo foi definido para anteceder a indução do creme de lidocaína/prilocaína no Australian Register of Therapeutic Goods [Registro Australiano de Produtos Terapêuticos] em agosto de 1991⁴ e sua aprovação pelo FDA

dos EUA em 1992.⁵ Além disso, o uso de opioides tópicos foi relatado pela primeira vez no início dos anos 1990.⁶

Os termos e combinações pesquisados foram os seguintes (lista conforme a pesquisa feita em inglês):

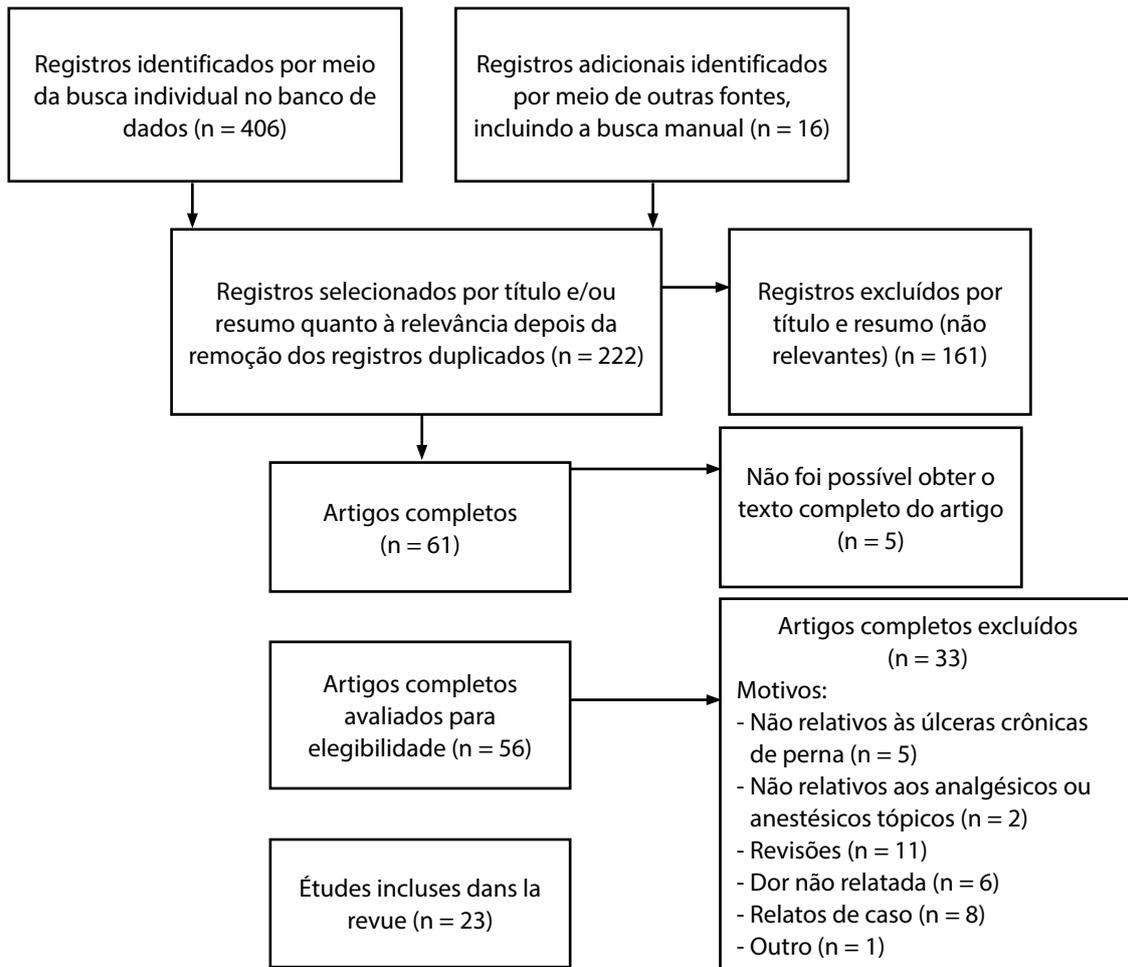
1. exp Foot Ulcer/ or Leg Ulcer/ or Varicose Ulcer/
2. (venous ulcer\$ or varicose ulcer\$ or arterial ulcer\$ or mixed ulcer\$ or leg ulcer\$ or foot ulcer\$ or stasis ulcer\$ or (feet adj ulcer\$)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
3. 1 or 2
4. exp Anesthetics, Local/
5. Lidocaine/
6. Prilocaine/
7. topical local an?esthetics\$.mp.
8. lidocaine.mp.
9. prilocaine.mp.
10. EMLA.mp.
11. eutectic mixture local an?esthetic\$.mp.
12. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13. Analgesics, Opioid/
14. exp Analgesics/
15. Administration, Topical/
16. 14 and 15
17. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
18. morphine.mp.
19. amitriptyline.mp.
20. capsaicin.mp.
21. ketamine.mp.
22. NSAIDs.mp.
23. non-steroidal anti-inflammatory\$.mp.
24. topical anti-inflammatory\$.mp.
25. 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. 12 or 25
27. exp Pain/
28. pain\$.mp.
29. 27 or 28
30. 3 and 26 and 29
31. limit 30 to yr="2018 - Current"

Elegibilidade e avaliação de qualidade

Os títulos, resumos e artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- estudos que investigaram os anestésicos locais tópicos lidocaína ou prilocaína e agentes analgésicos tópicos como cetamina, anti-inflamatórios não esteroides, opioides, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) ou capsaicina em participantes com úlceras crônicas de perna;

Figura 1. Fluxograma dos desfechos da pesquisa



- dor relacionada à ferida associada às úlceras crônicas de pernas como desfecho primário ou secundário;
- estudos onde o anestésico local tópico ou o agente analgésico tópico fossem a intervenção ou o controle;
- estudos onde pelo menos um terço dos participantes tivesse úlcera crônica de perna;
- estudos em humanos, adultos e revisados por pares publicados no idioma inglês.

As séries de casos e os relatos de casos foram excluídos. Além disso, embora a tetracaína 0,5%/adrenalina 0,05%/cocaina 11,8% e a lidocaína/epinefrina 0,1%/tetracaína 0,1% também forneçam anestesia à pele não intacta, as evidências relatam preocupações quanto à sua toxicidade e custo;⁷ portanto, estudos que avaliam esses produtos não foram incluídos.

A avaliação da metodologia foi guiada pelas diretrizes do CONSORT (do inglês, Consolidated Standards of Reporting Trials – Padrões Consolidados para Relatar Ensaios Clínicos),⁸ listas de verificação do Critical Appraisal Skills Programme [Programa de Habilidades em Avaliação Crítica],⁹ e o componente de ferida da ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane.¹⁰

RESULTADOS

A revisão de literatura identificou um total de 406 artigos. Os números identificados em cada banco de dados foram os seguintes: MEDLINE, 69; EMBASE, 91; CINAHL, 35; Joanna Briggs Institute, 7; Cochrane, 6; e PubMed, 198. Dezesesseis artigos adicionais foram identificados na consulta manual dos documentos de consenso e declarações de tomada de posição. Não foi possível obter o texto completo de cinco estudos¹¹⁻¹⁵, apesar de inúmeras tentativas, e eles, portanto, não foram incluídos.

Um total de 23 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão de texto completo (Figura 1). Esses estudos foram classificados em duas categorias principais: analgésicos tópicos (Tabela 1) e anestésicos locais tópicos (Tabela 2). Houve 19 ensaios clínicos randomizados (ECR), um estudo quase experimental, dois estudos cruzados (crossover) e uma revisão retrospectiva e observacional de prontuários (Figura 2). Um dos artigos incluídos¹⁶ relatou uma subanálise de um estudo anterior. Analgésicos tópicos foram avaliados em 10 artigos: a espuma com ibuprofeno foi a intervenção usada em sete artigos e o gel de morfina foi avaliado em três artigos. Anestésicos locais foram as intervenções usadas em 13 estudos.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos relacionados aos agentes anestésicos tópicos

Artigo	Desenho	Amostra e Cenário	Tipo de UCP	Desfechos (Primário; Secundário)	Intervenção e Dosagem	Resultados
Fogh et al, 2012 ²⁰	ECR multicêntrico duplo-cego	n = 120; hospitais, clínicas de tratamento de feridas e cenário comunitário	Venosa	Dor conforme medição pela NRS; taxas de cicatrização, condição ao redor da úlcera, reações locais e adversas	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² vs. espuma com placebo	O alívio da dor foi significativamente maior no grupo de intervenção (P = 0,04)
Arapoglou et al, ^a 2011 ²²	Análise secundária de dados de um ECR multicêntrico de grupos paralelos	n = 688; 12 países, 184 centros em departamentos de internação e ambulatório	Venosa, arterial, mista, vasculite e trauma	Dor conforme medição pela NRS e escala de 5 pontos (alívio); nenhum	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² vs. tratamento padrão	Melhoria estatisticamente significativa no alívio da dor em todos os subgrupos de etiologia da ferida em comparação ao tratamento padrão (P < 0,0001)
Romanelli et al, 2009 ¹⁶	Uma subanálise de um ECR multicêntrico, aberto, comparativo, de grupos paralelos	n = 185; 34 clínicas ambulatoriais	Venosa, arterial, mista, vasculite	Dor conforme medição pela NRS e pela EVA; QdV, segurança	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15 vs. tratamento padrão; dosagem NR	A intervenção reduziu a intensidade da dor em todas as etiologias comuns de úlcera de perna
Domenech et al, 2008 ¹⁹	ECR multicêntrico, comparativo, de grupos paralelos	n = 853; 12 países, 184 centros em departamentos de internação e ambulatório	Venosa, arterial, mista e diabética	Dor conforme medição pela EVA; QdV, reações locais e adversas, medicação oral, exsudato, taxas de cicatrização, condição ao redor da ferida	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² vs. tratamento padrão	A pontuação total de alívio da dor foi significativamente a favor do grupo de tratamento (P < 0,0001); a redução média da intensidade da dor foi significativamente maior no grupo de tratamento (P < 0,0001)
Gottrup et al, 2008 ²¹	ECR multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos	n = 122; cenário NR	Venosa	Dor conforme medição pela VRS e pela NBS; QdV, reações locais e adversas	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² vs. espuma com placebo	Melhoria estatisticamente significativa e continuada no alívio da dor (P < 0,05) e intensidade da dor (P = < 0,001) no grupo de intervenção
Sibbald et al, 2007 ¹⁸	Estudo aberto, comparativo e prospectivo, randomizado em blocos	n = 24; clínica ambulatorial de feridas	UCPs dolorosas	Dor conforme medição pela EVA e pela NBS; taxas de cicatrização, condição ao redor da ferida, tecido inviável	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² vs. tratamento padrão	A intervenção diminuiu a dor aguda (P = 0,0405) e a dor crônica da ferida (P = 0,0217) significativamente em comparação ao tratamento padrão
Jorgensen et al, 2006 ¹⁷	Um estudo cruzado simples-cego	n = 10 + 2; Um centro ambulatorial de tratamento de feridas	Venosa	Desfecho primário: dor conforme medição pela VRS e pela NBS; desfechos secundários: segurança, reações locais e adversas	Curativo de espuma com ibuprofeno 15 × 15; dosagem 0,5 mg/cm ² a cada 2 ou 3 dias vs. sem a espuma com ibuprofeno	Os níveis de dor foram significativamente melhores durante o tratamento com a espuma com ibuprofeno em comparação a antes ou após o tratamento com espuma com ibuprofeno (P ≤ 0,0001; P ≤ 0,005)

Tabela 1 (continuação) Características dos artigos incluídos relacionados aos agentes anestésicos tópicos

Artigo	Desenho	Amostra e Cenário	Tipo de UCP	Desfechos (Primário; Secundário)	Intervenção e Dosagem	Resultados
Bastami et al, 2012 ²⁶	ECR cruzado piloto, unicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado	n = 21; um departamento de dermatologia e centros de cuidados básicos	Venosa; duas UCPs não definidas	Desfecho primário: dor conforme medição pela EVA; desfechos secundários: reações locais e adversas	Gel de morfina 0,5 mg/cm ² para UCPs < 1 cm ² 1 a 3 mg/mL vs. gel de placebo	Nenhuma diferença na dor entre os grupos (P = 0,172)
Jansen et al, 2009 ²⁵	ECR piloto, triplamente cruzado, duplo-cego, placebo-controlado	n = 10; dois departamentos ambulatoriais de dermatologia	Arterial	Dor conforme medição pela NRS; reações locais e adversas	Gel de morfina (0,5% 1 g em hidrogel) comparado com (1) infusão de morfina por via s/c (5 mg) e gel de placebo (hidrogel) (2) Gel de placebo mais infusão de morfina por via s/c 5 mg (3) Gel de placebo mais infusão de placebo por via s/c	Sem alívio da dor para participantes com UCPs arteriais
Vernassiere et al, 2005 ²⁷	ECR prospectivo, bicêntrico, controlado, duplo-cego	n = 24; dois departamentos ambulatoriais de dermatologia	Venosa, arterial e mista	Dor conforme medição pela NRS; tolerância sistêmica, homogeneidade da mistura de morfina, características da UCP	Gel de morfina (10 mg morfina/gel) vs. gel de placebo	Nenhuma significância estatística em relação à eficácia da morfina tópica relacionada à dor

Abreviaturas: UCPs, úlceras crônicas de perna; NBS, escala numérica; NR não relatado; NRS, escala de classificação numérica; QdV, qualidade de vida; ECR, ensaio clínico randomizado; s/c, subcutânea; EVA, escala visual analógica; VRS, escala de classificação verbal.

^aArapoglou et al²² é uma análise secundária de um estudo anterior de Domenech et al.¹⁹

A maioria dos estudos (n = 20) foi realizada na Europa, mais comumente na Suécia (n = 5). Os pontos temporais da medição dos desfechos variaram de 10 minutos a 12 semanas. A pesquisa atual a respeito de anestésicos locais tópicos ou agentes analgésicos para úlceras crônicas de perna dolorosas é limitada; a maioria da literatura tem mais de 5 anos (83%).

Categoria 1: Agentes analgésicos tópicos

Para todos os estudos que investigaram agentes analgésicos tópicos, a dor foi o desfecho primário relatado e uma variedade de ferramentas de avaliação da dor foram usadas para avaliar a dor, incluindo a escala de classificação numérica, a escala visual analógica, a escala de classificação visual e a escala numérica. As úlceras de perna venosas foram o tipo predominante de úlcera e as áreas superficiais das úlceras nas pernas foram inferiores a 54 cm². O tamanho da ferida foi refletido nos critérios de inclusão em todos os estudos, exceto um.¹⁷

Em seis dos sete estudos que investigaram a espuma com ibuprofeno, houve uma redução estatisticamente significativa na dor relacionada à ferida quando comparada com um

placebo ou tratamento padrão; o estudo restante mostrou uma redução na dor relacionada à ferida quando comparada com o tratamento padrão. A dosagem de ibuprofeno foi a mesma em todos os estudos (0,5 mg/cm² = 112 mg), mas a dosagem não foi relatada em um estudo.¹⁶ Metade dos estudos comparou a espuma com ibuprofeno com um placebo, enquanto a outra metade a comparou com o tratamento padrão. Embora metade dos estudos desta revisão tivesse grandes tamanhos de amostra (variação de 120 a 835), alguns tiveram menos de 25 participantes.^{17,18} Esses estudos pequenos não foram suficientemente desenvolvidos para mostrar uma diferença, provavelmente contribuindo para o erro do tipo II. Apenas quatro dos estudos que investigaram ibuprofeno relataram um cálculo a priori do tamanho da amostra.^{16,19-21}

No geral, o relato das metodologias foi ruim, pois elementos importantes, tais como método de randomização, alocação sigilosa, perda de seguimento, análise da intenção de tratar, esquema de cegamento e comparabilidade da linha de base não foram incluídos. Gottrup et al²¹ foi o único grupo que relatou a metodologia adequadamente de acordo com os

Tabela 2. Classificação dos estudos incluídos relacionados aos agentes anestésicos locais tópicos

Artigo	Desenho	Amostra e Cenário	Tipo de UCP	Desfechos (Primário; Secundário)	Intervenção e Dosagem	Resultados
Purcell et al, 2017 ²⁸	ECR	N = 60; seis clínicas em um cenário comunitário	Venosa, arterial, mista, úlceras de pé	Dor conforme medição pela NRS; cicatrização da ferida, QdV	Creme de lidocaína/prilocaína, 1-2 g por 10 cm ² vs. tratamento habitual	Durante a troca de curativos, a pontuação média da dor no período de intervenção de quatro semanas foi significativamente menor na intervenção (média, 3,39 [DP, 2,16]) vs. controle (média: 4,82 [DP, 2,27]; <i>P</i> = 0,02).
Traber et al, 2017 ³⁶	Estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, de desenho cruzado	N = 21; ambulatório de clínica especializada em veias	Venosa, úlceras de pé	Dor conforme medição pela EVA; dor após o desbridamento, duração das sessões de tratamento	Creme de lidocaína/prilocaína, dosagem NR por 30 min vs. 50% N ₂ O/O ₂ sob demanda	O creme de lidocaína/prilocaína foi mais eficaz na redução da dor durante o desbridamento acentuado das UCPs em comparação ao gás inalado (<i>P</i> = 0,001)
Effendy et al, 2015 ³⁰	Estudo quase-experimental	N = 25; cinco departamentos ambulatoriais	Venosa, mista, úlceras vasculíticas com pelo menos 50 cm ²	Concentrações plasmáticas; dor conforme medição pela EVA	Creme de lidocaína/prilocaína 10 g diariamente	As concentrações plasmáticas foram semelhantes nos dias 1 e 10 para lidocaína, prilocaína e ambas; o tamanho da úlcera teve um efeito significativo nos valores de pico (<i>P</i> < 0,01); A dor foi significativamente menor no 10º dia (<i>P</i> < 0,01)
Cuomo et al, 2014 ³¹	ECR	N = 50; cenário NR	Venosa	Dor conforme medição pela EVA; nenhum	Creme de lidocaína/prilocaína (dosagem NR) aplicado por 10 min vs. spray tópico de lenhocáína 10% (1 jato a cada 3 cm ² ; cada jato equivale a 10 mg)	O spray tem um efeito anestésico mais imediato (embora superficial); O creme de lidocaína/prilocaína penetra mais profundamente nos tecidos quando aplicado sob oclusão com filme, mas requer um tempo de espera mais longo
Claeys et al, 2011 ³⁷	ECR multicêntrico, prospectivo, aberto, piloto	N = 4; cenário NR	Venosa, arterial, mista	Dor conforme medição pela EVA e pela VRS; taxas de cicatrização e qualidade do desbridamento	Inalação da mistura de N ₂ O/O ₂ , dosagem: 9-12 L, 15 min antes do desbridamento vs. creme de lenhocáína/prilocaína, dosagem: máximo de 10 g por 30 min	O creme de lenhocáína/prilocaína foi superior à inalação da mistura de N ₂ O/O ₂ na redução da dor (<i>P</i> < 0,001)

Tabela 2 (continuação) Classificação dos estudos incluídos relacionados aos agentes anestésicos locais tópicos

Artigo	Desenho	Amostra e Cenário	Tipo de UCP	Desfechos (Primário; Secundário)	Intervenção e Dosagem	Resultados
Blanke et al, 2003 ³⁹	Estudo observacional retrospectivo	N = 1084, incluindo UCPs e úlceras diabéticas (n = 360); o tamanho da UCP variou de 5 a 360 cm ²	UCPs, úlceras diabéticas, úlceras de decúbito, revisões de abscesso, fístulas anal e de cóccix, feridas pós-operatórias, queimaduras	Dor (medição NR); efeitos adversos, dosagem, duração da aplicação	Creme de lidocaína/prilocaína Dosagem: 3-150 g por aplicação; duração da aplicação: 45-60 min	Para todos os participantes, exceto três (UCPs arteriais), a analgesia foi adequada para o desbridamento; a remoção prematura do creme de lidocaína/prilocaína não foi necessária
Rosenthal et al, 2001 ³⁴	ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, paralelo	n = 101; quatro centros ambulatoriais de dermatologia	Venosa, arterial, mista	Dor conforme medição pela EVA; reações locais e adversas	Creme de lidocaína/prilocaína vs. creme placebo; ambas as dosagens de aproximadamente 2 g/10 cm ² , máximo de 10 g por 30 min (variação: 25-37)	O creme de lidocaína/prilocaína reduziu significativamente a pontuação da dor vs. o placebo ($P < 0,0001$)
Agrifoglio et al, 2000 ³⁵	ECR duplo-mascarado, placebo-controlado	n = 110; sete ambulatorios de angiologia e cirurgia vascular	Venosa	Dor conforme medição pela EVA; julgamento clínico para a dificuldade do desbridamento	Creme de lidocaína/prilocaína vs. creme placebo; ambas as dosagens de aproximadamente 2,5 g/10 cm ² , máximo de 10 g por 30-45 min	Uma melhora estatisticamente significativa na pontuação de dor observada no grupo com creme de lidocaína/prilocaína ($P < 0,001$); como resultado, os médicos acharam que foi mais fácil realizar o desbridamento ($P < 0,01$)
Lok et al, 1999 ²⁹	ECR multicêntrico, duplo-cego, com placebo	N = 69; departamentos de dermatologia ou flebologia ambulatoriais	Venosa	Nº de desbridamentos necessários para limpar a UCP; dor conforme medição pela EVA e duração do desbridamento, reações adversas e locais; concentrações plasmáticas	Creme de lidocaína/prilocaína vs. creme placebo; dosagem para ambos, 1-2 g/10cm ² , máx. 10 g aplicado à UCP 30-45 min antes do desbridamento	O creme de lidocaína/prilocaína reduziu significativamente a pontuação de dor para o desbridamento em 50% quando comparado ao placebo ($P = 0,003$)
Holst et al, 1998 ⁴⁰	ECR simples-cego, de três braços, com grupo paralelo	n = 59; internados	Venosa, arterial, diabética	Dor conforme medição pela EVA; duração do procedimento	Tempo de aplicação do creme de lidocaína/prilocaína comparado em pontos temporais diferentes (10, 20 ou 60 minutos do tratamento); dosagem: 2 g/10 cm ² , máximo 10 g	A intensidade da dor reduziu significativamente com um maior tempo de aplicação do creme de lidocaína/prilocaína ($P = 0,001$)
Hansson et al, 1993 ³⁸	ECR aberto, de dosagem repetida, com grupos paralelos	n = 43; ambulatório, departamentos de dermatologia e cirurgia multicêntricos	Venosa	Dor conforme medição pela EVA; carga bacteriana, eficácia do desbridamento, taxas de cicatrização, reações locais e adversas	Creme de lidocaína/prilocaína 5%; dosagem, camada espessa, máximo de 5 g por 30 min vs. desconhecido	O creme de lidocaína/prilocaína reduziu significativamente a pontuação de dor do desbridamento ($P = 0,0008$); e dor pós-desbridamento vs. grupo de controle ($P = 0,021$)

Tabela 2 (continuação) Classificação dos estudos incluídos relacionados aos agentes anestésicos locais tópicos

Artigo	Desenho	Amostra e Cenário	Tipo de UCP	Desfechos (Primário; Secundário)	Intervenção e Dosagem	Resultados
Enander et al, 1990 ³²	Parte 1: estudo observacional de concentração plasmática; parte 2: estudo cruzado, duplo-cego e de quatro períodos do efeito analgésico	Parte 1 n = 8; parte 2 n = 10; cenário único NR	Venosa, de origem imunológica	Dois desfechos primários: concentrações plasmáticas e dor conforme medição pela EVA; reações adversas	Parte 1: 8-10 g do creme de lidocaína/prilocaína 2% aplicado por 60 min Parte 2: creme de lidocaína/prilocaína 2% vs. creme de lidocaína/prilocaína 5% - cada participante recebeu ambas as concentrações uma vez durante o primeiro e o segundo tratamento e uma vez durante o terceiro e o quarto tratamento; dosagem: uma camada espessa 30 min antes do desbridamento	Parte 1: concentrações plasmáticas individuais máximas—lidocaína: 205 ng/mL, prilocaína: 79 ng/mL, 20 vezes mais baixas que as associadas com toxicidade Parte 2: nenhuma diferença entre o efeito analgésico dos cremes de lidocaína/prilocaína 2% e 5%; a intensidade da dor foi menor durante o terceiro e o quarto desbridamento quando comparado ao primeiro e ao segundo (P = 0,039)
Holm et al, 1990 ³³	Duas partes consecutivas: (1) ensaio não randomizado aberto e (2) ECR duplo-cego, placebo-controlado	(1) n = 50 (2) n = 30; departamento ambulatorial	Venosa, arterial	Dor conforme medição pela EVA; concentrações plasmáticas, reações locais e adversas	Creme de lidocaína/prilocaína em todos os participantes; dosagem: 5-10 g; tempos de aplicação: 10, 20 e 30 min	(1) Dos 50 participantes, 41 relataram dor leve ou inexistente; (2) o creme de lidocaína/prilocaína reduziu significativamente a pontuação de dor vs. o grupo com placebo (P < 0,01)

Abreviaturas: UCPs, úlceras crônicas de perna; LMX-4, creme lipossômico de lidocaína; N₂O/O₂, Mistura de óxido nitroso/oxigênio; NR não relatado; NRS, escala de classificação numérica; QdV, qualidade de vida; ECR, ensaio clínico randomizado controlado; EVA, escala visual analógica; VRS, escala de classificação verbal.

critérios recomendados,⁸⁻¹⁰ então o nível de viés desse estudo pode ser determinado com mais precisão.

Cinco dos sete estudos com ibuprofeno relataram efeitos adversos^{16,17,19-21} relacionados especificamente ao agente de intervenção. Esses efeitos incluíram reações locais, tais como infecções, eczema, bolhas, aumento da dor e tamanho da ferida, eritema, sangramento e deterioração peri-ulcerativa. Em um estudo, nenhum efeito adverso relacionado à espuma com ibuprofeno foi relatado durante o período do estudo,¹⁸ e o estudo final²² não relatou qualquer efeito adverso.

Não está claro se o gel tópico de morfina foi eficaz na redução da dor associada às úlceras de perna venosas, arteriais ou mistas por causa do pequeno tamanho da amostra nos três estudos relacionados. O gel de morfina (injeção de sulfato de morfina misturado com um hidrogel) é geralmente aplicado diariamente em feridas crônicas ou paliativas dolorosas para alívio da dor,^{23,24} embora frequentemente seja necessária a aplicação duas vezes ao dia.²⁵ Todos os estudos que investigaram o gel de morfina usaram um gel de placebo como comparador.²⁵⁻²⁷ Uma série de dosagens foi relatada, incluindo 0,5 mg/cm², 10 mg e 0,5%/g. Todos esses estudos tinham menos de 25 participantes (Tabela 1), então é provável

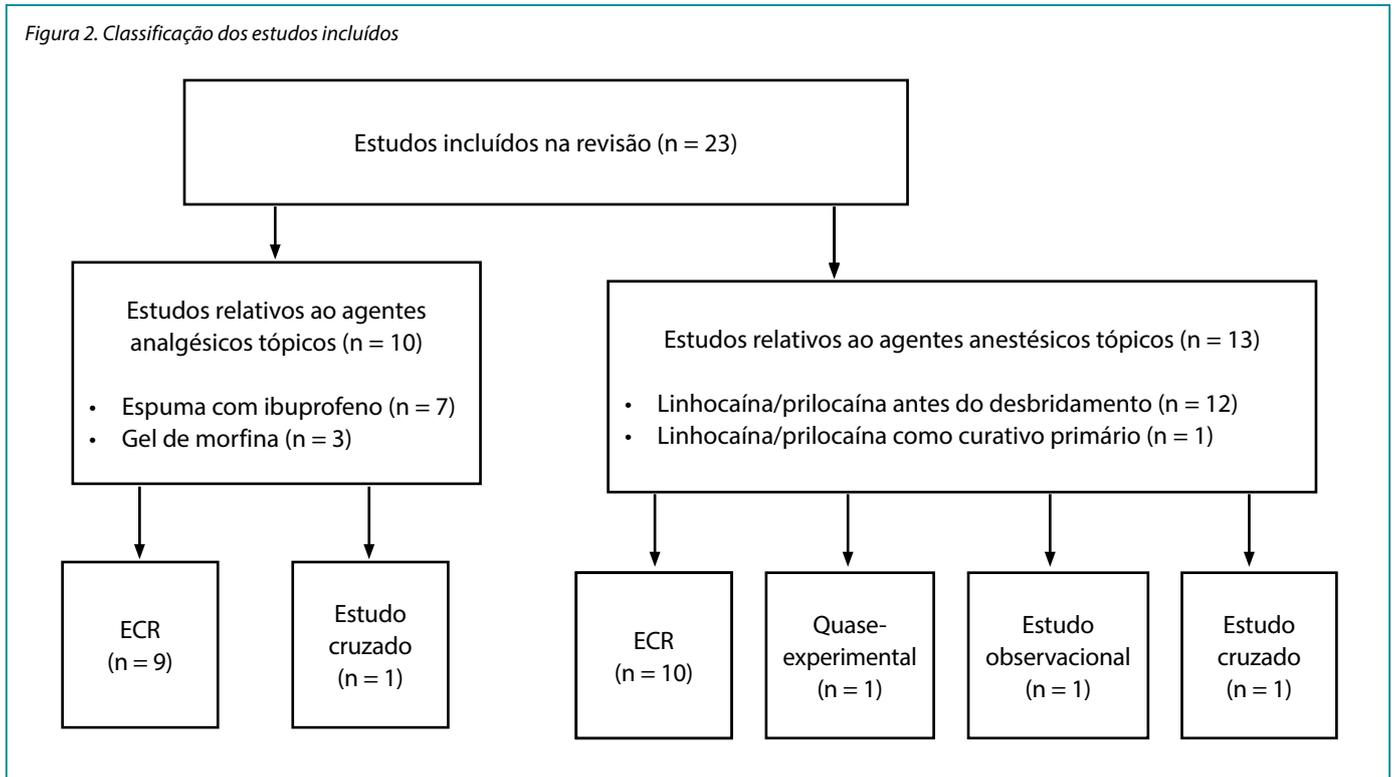
que erros do tipo II tenham ocorrido. Nenhum estudo relatou o uso de cálculo a priori do tamanho da amostra e o relato das metodologias foi ruim.

Todos os três estudos que investigaram o gel de morfina relataram efeitos adversos associados à intervenção.²⁵⁻²⁷ As reações adversas locais incluíram coceira, ardência, eczema, alívio ineficaz da dor e infecção. As reações adversas sistêmicas incluíram tontura, náusea, vômito e sonolência.

Categoria 2: Agentes anestésicos locais tópicos

Doze estudos investigaram o creme de lidocaína/prilocaína (EMLA 5%) no contexto de desbridamento de úlceras crônicas de perna (Tabela 2) e um estudo²⁸ investigou o creme de lidocaína/prilocaína para dor crônica associada às úlceras crônicas de perna. A dor foi o desfecho primário em todos os estudos, salvo dois,^{29,30} e a escala visual analógica foi a ferramenta de avaliação de dor mais usada. Os achados desse grupo sugerem que o creme de lidocaína/prilocaína foi eficaz na redução da dor relacionada à ferida associada com o desbridamento de úlceras crônicas de perna em todos os estudos, salvo dois,^{31,32} embora o relato das metodologias tenha sido deficiente em todos os estudos, salvo um²⁸.

Figura 2. Classificação dos estudos incluídos



As úlceras venosas de perna foram novamente o tipo de úlcera predominante nos estudos incluídos nesse grupo. A área superficial de cada úlcera crônica de perna foi inferior a 50 cm² (86%) na maioria dos estudos.

Nove estudos compararam o creme de lidocaína/prilocaína 5% com um placebo tópico,^{29,33-35} um spray de lidocaína 10%,³¹ um creme de lidocaína/prilocaína 2%,³² ou com uma inalação de mistura de óxido nitroso-oxigênio;^{36,37} um dos estudos teve o agente de comparação desconhecido.³⁸ Um ECR comparou o creme de lidocaína/prilocaína ao tratamento padrão de feridas.²⁸ Um estudo observacional retrospectivo³⁹ avaliou a eficácia do creme de lidocaína/prilocaína 5% em uma amostra de 1.084 participantes com vários tipos de feridas, incluindo úlceras crônicas de perna. O número total de aplicações do creme variou entre 1 e 28 e a maioria dos estudos o aplicou 30 minutos antes do desbridamento. Dois estudos estenderam o tempo de aplicação para 45 minutos^{29,35} e outros dois estudos estenderam para 60 minutos.^{39,40} Um estudo aplicou o creme de lidocaína/prilocaína por apenas 10 minutos,³¹ e outro repetiu doses a cada 24 horas por 4 semanas.²⁸ A dosagem máxima foi 10 g em 69% dos estudos.^{28,30,32-35,37,40} Entretanto, na revisão do relatório médico conduzida por Blanke and Hallern,³⁹ alguns participantes receberam até 150 g do creme de lidocaína/prilocaína topicamente.

Os achados de três estudos que mediram as concentrações plasmáticas de lidocaína e prilocaína nos cremes de 5% e 2% indicaram que os níveis tóxicos não são atingidos após repetidas aplicações para o desbridamento.^{30,32,33} Em Enander et al,³² as concentrações plasmáticas foram mais altas para indivíduos com úlceras de perna arteriais quando comparado com úlceras de perna venosas. No entanto, esse achado não é sustentado por um estudo mais recente de Effendy et

al,³⁰ que indicou que o tipo de úlcera não tem impacto nas concentrações plasmáticas, embora o tamanho da úlcera de perna tenha tido um impacto significativo.

Mais da metade dos estudos relatou reações adversas leves, que foram em sua maior parte reações cutâneas locais, tais como queimação, palidez, eritema, coceira, ardência e edema.^{28,29,32-34,37-39} Nenhuma reação adversa grave ao creme de lidocaína/prilocaína foi relatada.

Na maioria dos estudos, o tamanho das amostras foi pequeno (variando entre 10 e 110) e 9 dos 13 estudos desse grupo tiveram menos de 70 participantes. Apenas dois estudos relataram a realização de cálculo a priori do tamanho da amostra.^{35,37} No entanto, uma redução estatisticamente significativa na dor durante o desbridamento foi observada em todos os estudos que investigaram o desbridamento, exceto em dois,^{31,32} e uma redução estatisticamente significativa na dor crônica relacionada à ferida durante e após a troca de curativos foi observada em um estudo.²⁸

Avaliação da qualidade metodológica

Dezenove dos 23 estudos incluídos nesta revisão eram ECRs. A qualidade metodológica dos ECRs relacionados a agentes analgésicos e anestésicos tópicos é apresentada nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Dois estudos, um no grupo dos analgésicos tópicos¹⁷ e um no grupo dos anestésicos locais tópicos,³⁶ eram estudos cruzados. Um estudo do grupo dos anestésicos locais tópicos³⁰ foi um estudo quase-experimental, e esse foi o único que relatou comparabilidade na linha de base.³⁰ Um estudo utilizou um delineamento cruzado para comparar a espuma com ibuprofeno com a espuma de placebo como curativo primário

para úlceras crônicas de perna dolorosas;¹⁷ outro comparou o creme de lidocaína/prilocaína e a inalação da mistura de óxido nítrico-oxigênio³⁶ como tratamentos para úlceras crônicas de perna antes do desbridamento. Dois ECRs^{32,33} incluíram dados de estudos observacionais preliminares pequenos. Um investigou o tempo de aplicação do creme de lidocaína/prilocaína³³ e o outro investigou as concentrações plasmáticas.³²

DISCUSSÃO

Esses achados sugerem que a espuma com ibuprofeno pode ser bem sucedida na redução da dor na úlcera crônica de perna; entretanto, os dados foram insuficientes para sugerir uma eficácia semelhante da aplicação do gel de morfina. O creme de lidocaína/prilocaína foi o agente anestésico local usado em todos os estudos no grupo dos anestésicos tópicos e foi aplicado às úlceras crônicas de perna para prevenir a dor aguda associada ao desbridamento em todos os estudos, exceto um. Esses achados sugeriram que o creme de lidocaína/prilocaína foi eficaz quando usado para esse propósito. Um estudo sugere que o creme de lidocaína/prilocaína também pode ser eficaz na redução da dor crônica associada às úlceras crônicas de perna quando usado diariamente como curativo principal.

A maioria dos estudos nesta revisão não estavam em conformidade com os requisitos de relato do CONSORT⁸ e, portanto, os riscos de viés de seleção, detecção e desempenho muitas vezes não puderam ser determinados. As informações insuficientes fornecidas na maioria dos artigos levam à suposição de baixa qualidade dos estudos, mas isso não pode ser realmente avaliado.⁴¹ No entanto, apenas 43% dos ECRs fizeram esquema de cegamento com os participantes e investigadores, 12% relataram como sua sequência de alocação foi gerada e apenas 30% relataram alocação sigilosa. O risco de viés de atrito também foi alto, com menos de 30% dos ECRs relatando se os participantes foram acomodados em uma análise de intenção de tratar e menos de 15% relatando o afastamento de participantes. Um estudo desse grupo teve uma taxa de abandono de 29%. Além disso, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão tinha mais de 5 anos, embora se reconheça que avaliar apenas evidências recentes em vez de evidências sólidas pode desinformar a prática.⁴²

Para melhorar a validade de um ensaio clínico, um tamanho de amostra apropriado é importante. Um tamanho de amostra pequeno aumenta o potencial para erros do tipo II, resultando na menor aplicabilidade e utilidade dos achados no cenário clínico.⁴³ Por outro lado, os ensaios clínicos com um tamanho

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados: agentes analgésicos tópicos

ECR	Randomizado (Método)	Alocação sigilosa	Perda de seguimento	Análise da IDT	Duplo-cego	Comparabilidade inicial
Fogh et al, 2012 ²⁰	Não	Sim (sistema telefônico)	27	NR	Sim	Sim—idade, sexo, altura, peso, tamanho da UCP, duração da úlcera e tipo de compressão; tamanho da UCP estatisticamente diferente na linha de base ($P = 0,0009$)
Arapoglou et al, 2011 ²²	Não	NR	NR	NR	Não	Sim—tipo da UCP
Romanelli et al, 2009 ¹⁶	Sim (randomização em blocos)	NR	22	Sim	Não	Sim—idade; sexo; tamanho, duração e tipo da UCP
Domenech et al, 2008 ¹⁹	Não	Sim (envelopes lacrados)	87	Sim	Não	Sim—idade; sexo; duração e tamanho da UCP
Gottrup et al, 2008 ²¹	Sim (randomização em blocos)	Sim (envelopes lacrados)	29	Sim	Sim	Sim—idade, sexo, altura, peso, histórico médico
Sibbald et al, 2007 ¹⁸	Sim (randomização em blocos)	NR	1	NR	Não	Sim—idade; duração, tamanho e tipo da UCP; medicação analgésica e intensidade da dor; leito da ferida; pele ao redor da ferida
Bastami et al, 2012 ²⁶	Não	NR	4	NR	Sim	NR
Jansen et al, 2009 ²⁵	Não	NR	1; 17 antes da linha de base	NR	Sim	NR
Vernassiere et al, 2005 ²⁷	Não	NR	10	Sim	Sim	Sim—sexo, idade, tipo e duração da UCP, intensidade da dor

Abreviaturas: UCP, úlcera crônica de perna; IDT, intenção de tratar; NR não relatado; ECR, ensaio clínico randomizado.

de amostra maior podem resultar no desperdício de recursos, diminuindo a validade ou precisão devido às baixas taxas de resposta e à dificuldade na manutenção da qualidade dos dados.⁴³ Nesta revisão, 14 dos 23 estudos tiveram um tamanho de amostra inferior a 100. Todos os 3 estudos que investigaram o gel de morfina tiveram um tamanho de amostra inferior a 25, assim como 2 dos 7 estudos que investigaram a espuma com ibuprofeno e 9 dos 13 estudos que investigaram o creme de lidocaína/prilocaína. Embora a revisão retrospectiva e observacional dos prontuários médicos³⁹ incluídos nesta análise tenha um tamanho amostral muito grande, o desenho do estudo tem outras limitações metodológicas inerentes que o tamanho da amostra por si só não poderia superar.

Nesta revisão, os achados relacionados aos agentes analgésicos tópicos e anestésicos locais tópicos para o alívio da dor na úlcera crônica de perna indicam que os agentes tópicos (exceto

o gel de morfina) são eficazes. O que esta revisão adicionou ao conjunto de conhecimento é que, até o momento, as únicas formulações tópicas usadas como curativos primários para a dor causada pela úlcera crônica de perna foram a espuma com ibuprofeno e o gel de morfina e, raramente, o creme de lidocaína/prilocaína. Durante décadas, o creme de lidocaína/prilocaína tem sido o analgésico tópico predominante e mais antigo para alívio da dor operatória associada ao desbridamento das úlceras crônicas de perna. Apenas recentemente ele foi investigado como curativo primário para aliviar a dor crônica relacionada à ferida.

Limitações

O viés de idioma foi uma limitação desta revisão e o viés de publicação não foi claro. Ademais, entrevistas com os investigadores dos ensaios poderiam auxiliar na avaliação da qualidade do estudo com mais precisão;⁴¹ isso não foi realizado.

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados: agentes anestésicos locais tópicos

ECR	Randomizado (Método)	Alocação sigilosa	Perda de seguimento	Análise da IDT	Duplo-cego	Comparabilidade inicial
Purcell et al, 2017 ²⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim—idade; tipo, duração e área de superfície da UCP; sexo; se os pacientes tiveram desbridamento acentuado e/ou terapia de compressão; medicação analgésica
Cuomo et al, 2015 ³¹	NR	NR	NR	NR	Não	NR
Claeys et al, 2011 ³⁷	Sim (randomização em blocos)	Sim (processo randomizado e centralizado)	12	Sim	Não	Sim—idade; sexo; MMS, tipo, tamanho e duração da UCP; tipo de tecido inviável; EVA; VRS
Rosenthal et al, 2001 ³⁴	NR	NR	NR	Incerta	Sim	Sim—sexo, idade, peso, duração do tratamento, tamanho e duração da UCP, diabetes, analgésicos e antibióticos
Agrifoglio et al, 2000 ³⁵	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim—idade, sexo, peso
Lok et al, 1999 ²⁹	Não	Não	NR	Não	Sim	Sim—idade; sexo; tipo e tamanho da UCP
Holst et al, 1998 ⁴⁰	NR	Sim (envelopes lacrados)	NR	NR	Estudo simples-cego (tempo de aplicação oculto aos avaliadores)	Sim—tamanho e duração da UCP
Hansson et al, 1993 ³⁸	NR	Sim (envelopes lacrados)	3	NR	Não	Sim—idade, sexo, tamanho e localização da UCP, diabetes, antibióticos
Holm et al, 1990 ³³	Não (úlcera parte 2)	Não	Não	NR	Sim (parte 2)	Sim—duração, localização e tamanho da UCP
Enander et al, 1990 ³²	NR	NR	NR	NR	Sim—apenas efeito analgésico	Sim—idade, tamanho, tipo e duração da UCP

Abreviaturas: UCP, úlcera crônica de perna; NR não relatado; MMS, pontuação do Mini Exame do Estado Mental; ECR, ensaio clínico randomizado controlado; EVA, escala visual analógica; VRS, escala de classificação verbal.

Lacunas na literatura

Os analgésicos e anestésicos tópicos fornecem uma alternativa importante de alívio da dor quando os analgésicos orais são ineficazes ou resultam em efeitos adversos significativos. Há um número limitado de estudos que examinam o uso desses agentes no manejo da dor da úlcera crônica de perna. Os estudos disponíveis são limitados em sua maioria por amostras pequenas e baixa qualidade metodológica. A avaliação precisa da qualidade metodológica foi prejudicada pela insuficiência dos relatos descritos na literatura disponível.

As evidências mais fortes disponíveis apoiam aplicações curtas e intermitentes do creme de lidocaína/prilocaína antes do desbridamento para alívio da dor operatória, que demonstrou ser sistemicamente seguro sem afetar negativamente a cicatrização da ferida. A evidência da eficácia do creme de lidocaína/prilocaína no desbridamento, juntamente com um ECR piloto usando-o como curativo primário, sugere que ele pode ser eficaz no manejo da dor crônica para indivíduos com úlcera crônica de perna. Essa estratégia levaria à redução da dor relacionada à ferida por longos períodos, o que por sua vez pode ter um impacto positivo na cicatrização da ferida e na qualidade de vida relacionada à saúde.

CONCLUSÕES

A revisão identificou evidência limitada e inconsistente para o uso de agente analgésicos tópicos e anestésicos locais tópicos para tratar úlceras crônicas de perna dolorosas. Embora mais pesquisas sobre o uso de agentes tópicos para aliviar a dor crônica relacionada à ferida sejam necessárias, o creme de lidocaína/prilocaína e a espuma com ibuprofeno parecem ser agentes eficazes para reduzir a dor relacionada à ferida associada às úlceras crônicas de perna. O uso eficaz de agentes tópicos pode reduzir a necessidade de agentes sistêmicos para alívio da dor, mitigando potenciais efeitos adversos.

Pontos principais

- A dor associada às úlceras crônicas de perna pode ser significativa e impactar na cicatrização de feridas e na qualidade de vida relacionada à saúde.
- O creme tópico de lidocaína/prilocaína 5% é eficaz no alívio da dor durante o desbridamento de úlceras crônicas de perna.
- O creme tópico de lidocaína/prilocaína 5% e a espuma com ibuprofeno podem ser alternativas promissoras às medicações analgésicas orais para tratar a dor crônica relacionada à ferida.
- As evidências para o uso de agentes analgésicos tópicos e anestésicos locais no tratamento de úlceras crônicas de perna dolorosas são inconsistentes. É necessário mais pesquisa.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Os autores não receberam financiamento para este estudo.

Referências

1. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(11):CD001177.
2. Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anesthetic cream for sharp leg ulcer debridement: a review of the clinical evidence for analgesia efficacy and tolerability. *Eur J Emerg Med* 2001;11:90-6.
3. Pare G, Kitsiou S. Methods for literature reviews. In: Lau F, Kuziemsky C, eds. *Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-Based Approach*. Victoria, BC, Canada: University of Victoria; 2017:157-80.
4. Australian Department of Health Therapeutic Goods Administration. Public Summary. 2018. [www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=FD3D09E3800470D2CA25821F003C9C0C&agid=\(PrintDetailsPublic\)](http://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=FD3D09E3800470D2CA25821F003C9C0C&agid=(PrintDetailsPublic)). Last accessed February 19, 2020.
5. Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 40th ed. 2020. www.fda.gov/media/71474/download. Last accessed February 19, 2020.
6. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4(2):17-29.
7. Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(4):450-6.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Br Med J* 2010;340:c332.
9. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklists. 2018. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists>. Last accessed February 4, 2020.
10. Cochrane Wounds. Table 8.5.d: criteria for judging risk of bias in the 'risk of bias' assessment tool. 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm. Last accessed February 4, 2020.
11. Johns BA. EMLA cream for the debridement of venous leg ulcers. *J Fam Pract* 1999;48(5):332.
12. Johnson C, Repper J. A double blind placebo controlled study of lidocaine/prilocaine cream (EMLA 5%) used as a topical analgesic for cleansing and redressing of leg ulcers. Astra Pain Control AB (Confidential Report); 1992.
13. Larsson-Stymne B, Rostein A, Widman M. An open clinical study on plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after application of EMLA 5% cream to leg ulcers. *Clin Dermatol* 2000;1990(22-25 May).
14. Slawson D. How effective is an eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream in reducing the pain of repeated mechanical debridement of venous leg ulcers? *Evid Based Pract* 1999;2(5).
15. Wanger L, Eriksson G, Karlsson A. Analgesic effect and local reactions of repeated application of EMLA lidocaine prilocaine cream for the cleansing of leg ulcers. Paper presented at the *Clinical Dermatology in the Year 2000*; London, England.
16. Romanelli M, Dini V, Polignano R, Bonadeo P, Maggio G. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatological Treat* 2009;20(1):19-26.

17. Jorgensen B, Friis GJ, Gottrup F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 2006;14(3):233-9.
18. Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M, Woo K. A pilot (real-life) randomized clinical evaluation of a pain-relieving foam dressing: (ibuprofen-foam versus local best practice). *Int Wound J* 2007;4 Suppl 1:16-23.
19. Domenech RPi, Romanelli M, Tsiftsis DD, et al. Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. *J Wound Care* 2008;17(8):342-8.
20. Fogh K, Andersen MB, Bischoff-Mikkelsen M, et al. Clinically relevant pain relief with an ibuprofen-releasing foam dressing: results from a randomized, controlled, double-blind clinical trial in exuding, painful venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012;20(6):815-21.
21. Gottrup F, Jorgensen B, Karlsmark T, et al. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 2008;16(5):615-25.
22. Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN, et al. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care* 2011;20(7):319-20, 322-5.
23. Northamptonshire Healthcare. MMG029 Guidelines for the Use of Topical Morphine for Painful Skin Ulcers in Specialist Palliative Care. November 2019. www.nhft.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjim4n1573. Last accessed February 19, 2020.
24. Shanmugam VK, Couch KS, McNish S, Amdur RL. Relationship between opioid treatment and rate of healing in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25(1):120-30.
25. Jansen MM, van der Horst JC, van der Valk PG, Kuks PF, Zylicz Z, van Sorge AA. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 2009;18(7):306-11.
26. Bastami S, Frodin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J* 2012;9(4):419-27.
27. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005;14(6):289-93.
28. Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The effectiveness of EMLA as a primary dressing on painful chronic leg ulcers—a pilot randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care* 2017;30(8):354-63.
29. Lok C, Paul C, Amblard P, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):208-13.
30. Effendy I, Gelber A, Lehmann P, Huledal G, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic efficacy of lidocaine and prilocaine in leg ulcer-related pain during daily application of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) for 10 days. *Br J Dermatol* 2015;173(1):259-61.
31. Cuomo R, D'Aniello C, Grimaldi L, et al. EMLA and lidocaine spray: a comparison for surgical debridement in venous leg ulcers. *Adv Wound Care* 2015;4(6):358-61.
32. Enander M, Nilsen T, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic effect of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the cleansing of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):227-30.
33. Holm J, Andren B, Gafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, EMLA. *Acta Derm Venereol* 1990;70(2):132-6.
34. Rosenthal D, Murphy S, Gottschalk R, Baxter M, Lycka B, Nevin K. Using a topical anesthetic cream to reduce pain during sharp debridement of chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2001;10(1):503-5.
35. Agrifoglio G, Domanin M, Baggio E, et al. EMLA anesthetic cream for sharp debridement of venous leg ulcers: a double masked placebo controlled study. *Phlebology* 2000;15(2):81-3.
36. Traber J, Held U, Signer M, Huebner T, Arndt S, Neff TA. Analgesic efficacy of equimolar 50% nitrous oxide/oxygen gas premix (Kalinox®) as compared with a 5% eutectic mixture of lidocaine/prilocaine (EMLA®) in chronic leg ulcer debridement. *Int Wound J* 2017;14(4):606-15.
37. Claeys A, Gaudy-Marqueste C, Pauly V, et al. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide-oxygen mixture inhalation and lidocaine-prilocaine cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):138-44.
38. Hansson C, Holm J, Lillieborg S, Syren A. Repeated treatment with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) as a topical anesthetic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol* 1993;73(3):231-3.
39. Blanke W, Hallern B. Sharp wound debridement in local anaesthesia using EMLA cream: 6 years' experience in 1084 patients. *Eur J Emerg Med* 2003;10(3):229-31.
40. Holst RG, Kristofferson A. Lidocaine-prilocaine cream (EMLA cream) as a topical anesthetic for the cleansing of leg ulcers. The effect of length of application time. *Eur J Dermatol* 1998;8(4):245-7.
41. Soares HP, Daniels S, Kumar A, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomized trials: observational study of randomized controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *Br Med J* 2004;328(7430):22-4.
42. Shorten A. When is the evidence too old? *BMJ Blogs*. 2013. <https://blogs.bmj.com/ebn/2013/09/26/when-is-the-evidence-too-old>. Last accessed February 4, 2019.
43. Kumar GS. Importance of sample size in clinical trials. *Int J Clin Exp Physiol* 2014;1(1):10-2.