

Emplastro de Lidocaína como Tratamento na Dor Neuropática: A Nossa Experiência

Lidocaine Patch as Treatment for Neuropathic Pain: Our Experience

Claudia Gemelgo⁽¹⁾ | Filipe Antunes⁽¹⁾

Resumo

Introdução: A dor crónica é um problema complexo que afeta o indivíduo e a sua qualidade de vida. O seu impacto ainda é pouco conhecido, mas estima-se que atinja cerca de 20% da população adulta em toda a Europa e 36,7% da população adulta em Portugal. A dor neuropática, prevalente em cerca de 7% - 8% dos doentes com dor crónica na Europa, é uma das suas formas de manifestação. Comorbilidades como depressão, ansiedade e distúrbios do sono surgem mais associados a este tipo de dor do que a qualquer outro. A dor neuropática é por isso um problema de saúde pública com grande impacto nos custos relacionados com a saúde.

Objetivos: Perceber o grau de satisfação dos doentes relativamente ao tratamento tópico com emplastos de lidocaína no que concerne ao tratamento de alguns quadros de dor neuropática localizada.

Material e Métodos: Foi aplicado um inquérito telefónico a todos os doentes seguidos em consulta de Medicina Física e de Reabilitação (MFR) do Hospital de Braga (HB) com dor neuropática de evolução crónica e a quem foi prescrito tratamento com emplastro de lidocaína entre Dezembro de 2015 e Dezembro de 2016.

Resultados: Dos 52 doentes que cumpriam os critérios, 31 foram incluídos (27 mulheres e 4 homens). Foram divididos consoante o diagnóstico/motivo de consulta nos seguintes grupos: Dor após intervenção cirúrgica (n=21); síndromes canulares periféricas (n=3); nevralgia pós-herpética (n=1) e nevroma de Morton (n=6). Vinte e quatro doentes (77%) referiram melhoria com o tratamento prescrito, sendo esta mais marcada no doente com nevralgia pós-herpética (50% de melhoria), seguido do grupo Dor após intervenção

cirúrgica (47% de melhoria). Dezoito doentes (58%) realizaram ainda outros tratamentos (farmacológicos e não farmacológicos) para a dor que apresentavam.

Conclusão: Apesar das limitações do estudo, de que se salienta amostragem pequena e heterogeneidade dos grupos, a maioria dos doentes mostrou-se satisfeita com o tratamento prescrito. O trabalho permitiu constatar o potencial de utilização deste fármaco em diferentes contextos de dor neuropática localizada, muito frequentes na prática clínica de MFR. Os autores sugerem, contudo, a necessidade de mais estudos clínicos para propor de forma sustentada o tratamento com emplastro de lidocaína na dor neuropática localizada.

Palavras-chave: Emplastro Transdérmico; Lidocaína; Neuralgia/tratamento.

Abstract

Introduction: Chronic pain is a very debilitating and underestimated condition, affecting patients' quality of life. Its prevalence is around 20% in adult European population and about 36.7% in Portugal adult population. Neuropathic pain represents about 7% - 8% of all chronic pain conditions in Europe and accounts for more depression, anxiety and sleep disorders than any other type of pain. For this reason, chronic neuropathic pain is now considered as a common public health problem with a major impact on health related costs.

Objectives: To understand patients' satisfaction regarding topical treatment with lidocaine patches in some clinical conditions of neuropathic localized chronic pain.

Methods: A telephone survey of 6 questions specifically

(1) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Autor correspondente: Cláudia Gemelgo. gemelgoacs@hotmail.com. Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor 4710-243 Braga

Data de submissão: julho de 2017

Data de aceitação: novembro de 2018

designed for this study was applied to all the patients followed in consultation for chronic neuropathic pain to whom lidocaine patches were recommended. This retrospective study took place in Hospital de Braga, at the Physical and Rehabilitation Medicine Service, between December 2015 and December 2016.

Results: Fifty two patients in such conditions were identified, but only 31 were included (27 women and 4 men). Four groups were then formed, according to diagnosis or consultation purpose: Pain after surgical intervention (n=21), peripheral canal syndromes (n=3), post-herpetic neuralgia (n=1) and Morton neuroma (n=6). Twenty four patients (77%) were satisfied with the recommended treatment with lidocaine patches, with post-herpetic neuralgia attending for the biggest score for pain relief (50%), followed by pain after surgical intervention group (47% in pain relief). Eighteen out of 31 patients also tried other therapeutic options, including pharmacological or physiotherapy.

Conclusion: Despite some limitations of this study, such as small simple size and heterogeneity between the groups, most of the patients felt satisfied with lidocaine patches treatment. This study enhances the potential of using lidocaine patches in different contexts of localized neuropathic pain other than Post-herpetic Neuralgia. The authors suggest, however, the need for more clinical studies to sustainably propose treatment with lidocaine patches in localized neuropathic pain.

Keywords: Lidocaine; Neuralgia/drug therapy; Transdermal Patch.

Introdução

A dor crónica é um problema complexo que afeta o indivíduo na sua totalidade, nomeadamente do ponto de vista sensitivo, emocional, cognitivo e comportamental a longo prazo.¹ O seu verdadeiro impacto ainda é desconhecido, mas estima-se que atinja cerca de 20% da população adulta em toda a Europa² e cerca de 36,7% em Portugal,³ e ainda que a sua prevalência aumente com a idade (32% entre os 25 e 34 anos; 62% acima dos 75 anos).² Por estas razões, a dor crónica representa uma grande fatia nos custos relacionados com a saúde e é já reconhecida como um problema de saúde pública importante.⁴

A definição de dor crónica aplica-se quando as queixas álgicas persistem para além do tempo expectável e, ainda que não haja barreiras temporais exatas em termos gerais, considera-se após três meses de duração.²

A dor neuropática, prevalente em cerca de 7% - 8% dos doentes com dor crónica em toda a Europa, é uma das

formas de manifestação de dor.⁵⁻⁷ De acordo com o NeuPSIG (*Special Interest Group on Neuropathic Pain*), trata-se de uma dor resultante da lesão direta ou doença que afeta o sistema somatosensitivo.^{5,8} Por ser uma condição muitas vezes subdiagnosticada e subtratada traduz-se frequentemente em sofrimento, pobre qualidade de vida e custos elevados com a saúde.⁴ Comorbilidades como depressão, ansiedade e distúrbios do sono surgem mais associados a este tipo de dor do que a qualquer outro.⁵

Algumas formas bem conhecidas de dor de características neuropáticas que têm sido cada vez mais diagnosticadas são os estados pós-cirúrgicos, estados pós-traumáticos e a neuralgia pós-herpética.^{5,6,9}

A abordagem deste tipo de dor, difícil de tratar, tem constituído um verdadeiro desafio para os clínicos. Várias têm sido as terapêuticas analgésicas adotadas na tentativa de tratar/aliviar os sintomas álgicos destes quadros.^{1,10} Uma vez que os analgésicos convencionais parecem pouco eficazes no tratamento da dor neuropática,⁷ as últimas *guidelines* da NeuPSIG apontam os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina),^{11,12} os anticonvulsivantes (como a gabapentina e pregabalina)¹³ e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (como a duloxetine)^{14,15} como a primeira linha terapêutica. Alguns estudos mostram, no entanto, que melhorias relativas de intensidade da dor na ordem dos 40%-50%^{9,16} ocorrem em apenas 10%-25% dos doentes,¹ quando comparados com o placebo. Além disso, por serem fármacos de administração oral, não são infrequentes efeitos colaterais sistémicos e interações medicamentosas em doentes polimedicados.^{9,10} Por esta razão, têm surgido recentemente opções como os emplastos de capsaicina 8% e de lidocaína 5%,¹⁰ que são neste momento as únicas terapêuticas tópicas recomendadas pela Agência Europeia do Medicamento (da sigla inglesa, EMA) no tratamento de quadros de dor neuropática periférica localizada.⁹

A capsaicina tópica a 8%, inicialmente aprovada para a neuropatia diabética, está atualmente indicada numa grande variedade de quadros de dor neuropática periférica.^{9,17} Trata-se, contudo, de uma substância economicamente dispendiosa, cuja aplicação e manuseamento exige equipamento médico adequado em meio hospitalar.¹⁸⁻²⁰ A nossa experiência com os emplastos de lidocaína 5%, mais económicos e fáceis de manusear,²¹ tem sido mais comum. A lidocaína é um antiarrítmico potente, com efeitos importantes também ao nível do sistema nervoso central (SNC). O seu metabolismo é maioritariamente hepático, e a sua excreção renal. A percentagem de absorção quando administrada de forma tópica em emplastro é, no entanto, de 3%,²¹ bem abaixo da concentração tóxica em indivíduos suscetíveis do ponto

de vista renal, cardíaco ou hepático. Reações cutâneas localizadas são os efeitos colaterais mais frequentemente descritos.^{1,9} A lidocaína 5% de uso tópico em emplastro apenas está formalmente indicada nos quadros de nevralgia pós-herpética.⁹ De forma a melhor perceber a sua eficácia, foi proposta a sua utilização a um grupo de doentes com outras formas de dor neuropática periférica localizada, das quais se salientaram quadros de dor após intervenção cirúrgica (nomeadamente a dor cicatricial), e quadros diagnósticos de nevroma de Morton e síndromes canulares periféricas.

O objetivo deste trabalho foi perceber o grau de satisfação dos doentes relativamente ao tratamento tópico com emplastos de lidocaína 5% no que concerne ao tratamento de alguns quadros clínicos de dor neuropática localizada.

Material e Métodos

Este trabalho consistiu num estudo retrospectivo que teve lugar no Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de Braga. Para tal, foram recolhidos os dados de doentes seguidos em consulta externa de MFR, com diagnóstico de dor neuropática periférica e localizada e a quem foi proposto tratamento tópico com emplastos de lidocaína 5% no período compreendido entre Dezembro de 2015 e Dezembro de 2016.

A estes doentes foi feito um inquérito telefónico, baseado em 6 perguntas especificamente desenhadas para o estudo: 1- Durante quanto tempo realizou diariamente o tratamento?; 2- Quando foi a última vez que aplicou o tratamento?; 3- Valeu a pena realizar o tratamento?; 4- Numa escala de 0 a 10, em que 0 significa ausência de dor e 10 a pior dor que já sentiu, como classifica a sua dor neste momento?; 5- Sendo que 0% significa que não melhorou nada e 100% que recuperou totalmente da sua dor, que percentagem atribui à melhoria dos sintomas algícos com o tratamento prescrito?; 6- Realiza/realizou algum tratamento para a dor além deste? Se sim, qual?

Resultados

No total, 52 doentes foram identificados. Destes, apenas 31 foram incluídos no estudo. Dos restantes 21 doentes: 17 não atenderam o telefone, 2 não cumpriram o tratamento e 2 não conseguiram responder ao inquérito. Por estas razões foram excluídos.

Dos 31 doentes incluídos, 87% eram do sexo feminino (n=27) e 13% (n=4) do sexo masculino. As idades variaram entre os 19 e os 90 anos, com uma média de 54,2 anos e uma mediana de 52 anos. Foram posteriormente divididos em 4 grupos consoante a causa de dor apresentada (Fig. 1): Dor pós intervenção cirúrgica (68%, n=21), nevroma de Morton (19%, n=6), síndromes canulares periféricas (10%, n=3) e nevralgia pós-herpética (3%, n=1).

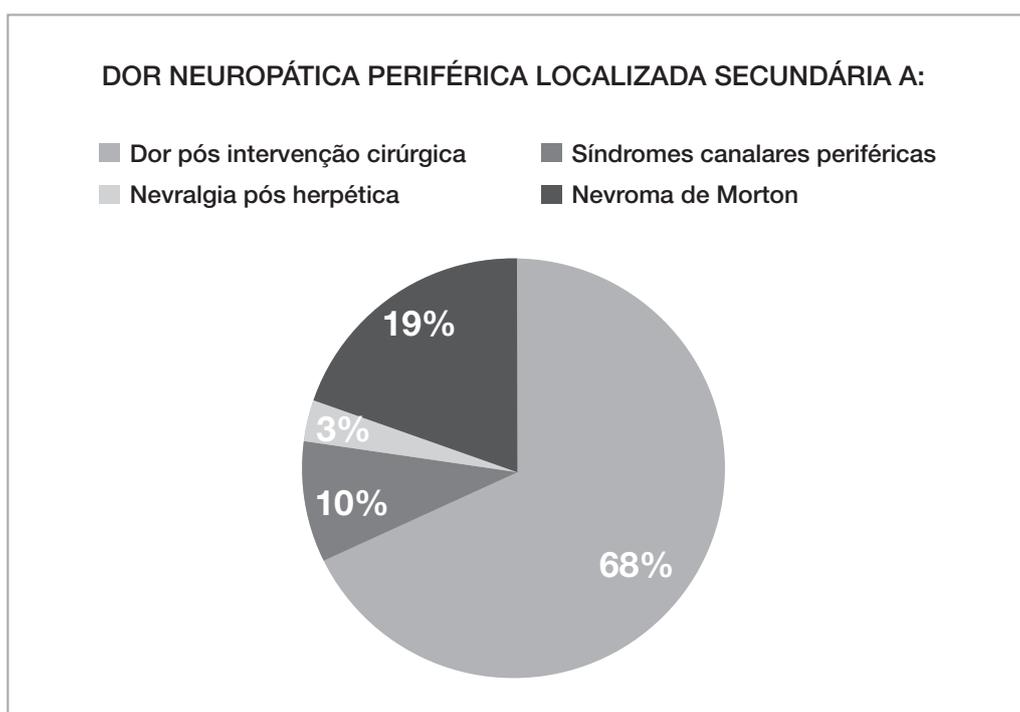


Figura 1 - Dor neuropática periférica localizada secundária.

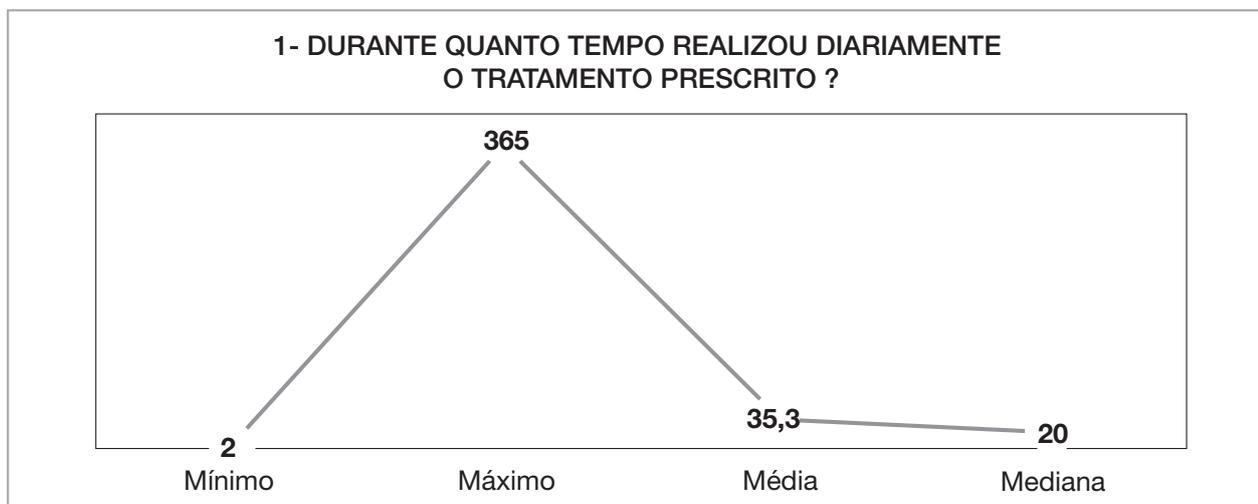


Figura 2 - Durante quanto tempo realizou diariamente o tratamento prescrito.

À pergunta “Durante quanto realizou diariamente o tratamento prescrito?”, as respostas variaram entre 2 dias e 1 ano, sendo que, em média os doentes cumpriram 35 dias de tratamento (Fig. 2).

A Fig. 3 representa a distribuição temporal da última aplicação do tratamento (pergunta 2: “Quando foi a última vez que aplicou o tratamento?”): 8 dos doentes ainda estavam a realizar o tratamento na altura do inquérito, 9 tinham-no terminado há menos de 1 mês, 7 entre 1 e 3 meses, 2 entre 3 e 6 meses e 5 há mais de 6 meses.

À pergunta número 3 (“Valeu a pena realizar o tratamento?”), 24 doentes responderam que sim (Fig. 4). Dos restantes 7, 6 afirmaram não ter sentido qualquer alteração com o tratamento e 1 referiu que se sentiu inclusivamente pior após a aplicação de emplastos de lidocaína 5%. Dos 6 doentes que não melhoraram, constavam 2 doentes com nevroma de Morton, 3 doentes com síndromes canulares periféricas e 1 com dor pós intervenção cirúrgica. O caso em que houve agravamento de sintomas era uma doente com dor após intervenção cirúrgica mamária que referiu irritabilidade cutânea após colocação do emplastro.

Aplicando a escala numérica para quantificação da dor, os doentes classificaram em média a sua dor no momento do inquérito em 5,5 valores. As respostas variaram entre 0 e 10 valores (pergunta 4: “Numa escala de 0 a 10, em que 0 significa ausência de dor

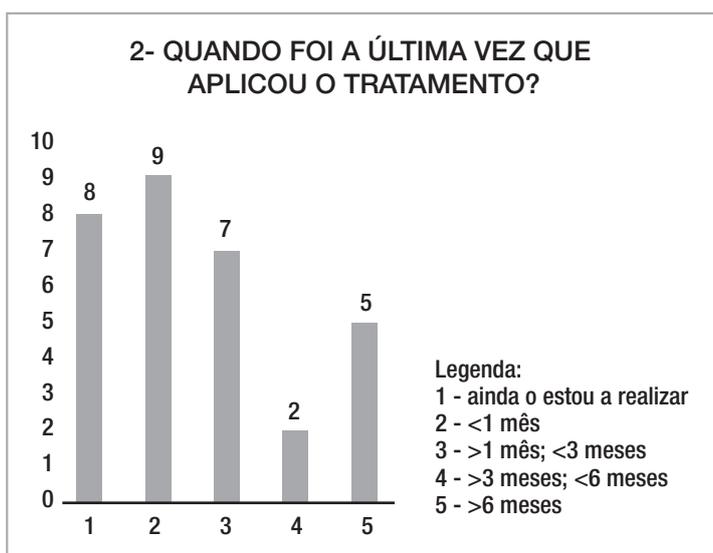


Figura 3 - Distribuição temporal da última aplicação do tratamento.

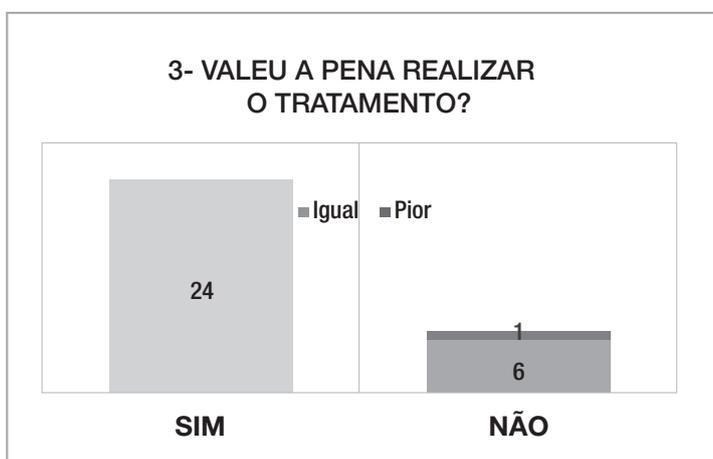


Figura 4 - Valeu a pena realizar o tratamento.

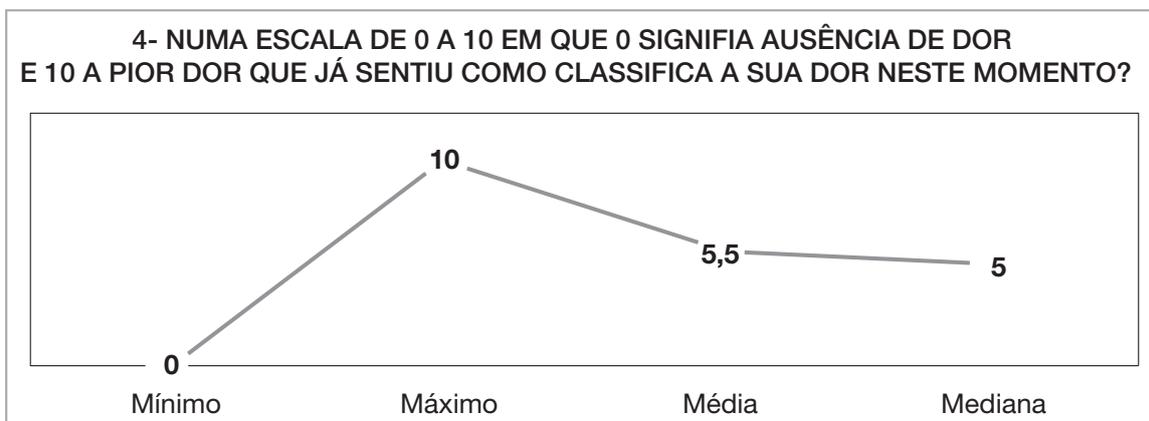


Figura 5 - Escala numérica para quantificação da dor.

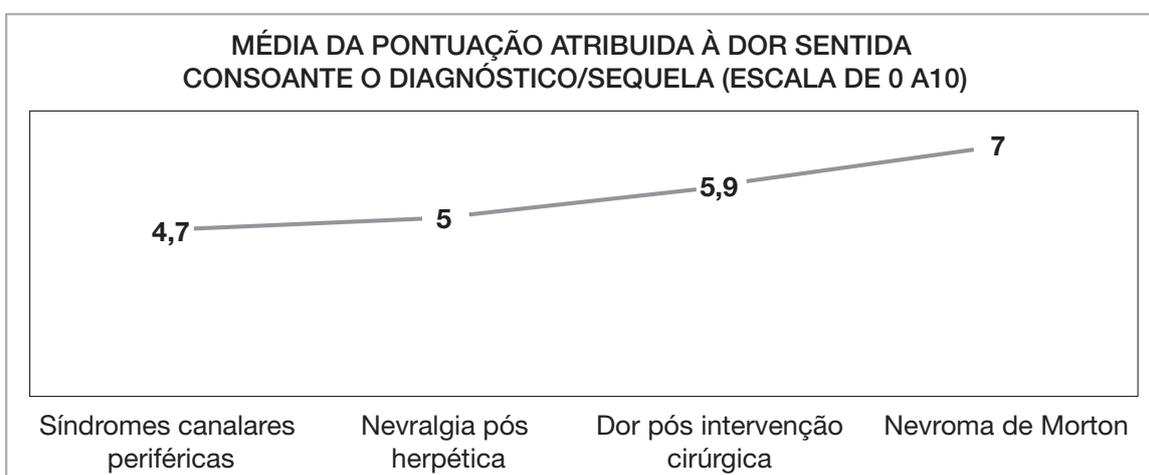


Figura 6 - Escala numérica para quantificação da dor.

e 10 a pior dor que já sentiu, como classifica a sua dor neste momento?). Dentro dos grupos, as síndromes canelares periféricas foram aquelas que atribuíram menor valor à sua dor (4,7 valores em média), contrariamente aos nevromas de Morton, com o maior valor atribuído (em média, 7 valores) (Fig.s 5 e 6).

As respostas à pergunta 5 (“Sendo que 0% significa que não melhorou nada e 100% que recuperou totalmente da

sua dor, que percentagem atribui à melhoria dos sintomas algícos com o tratamento prescrito?”), variaram entre 0% e 100%, com uma média de 47,5%. O melhor resultado aconteceu no doente com nevralgia pós-herpética (com 50% de melhoria), seguido do grupo Dor após intervenção cirúrgica (47% de melhoria). O grupo síndromes canelares periféricas, com 33% de melhoria, foi o grupo que menos pontuou nesta questão (Fig.s 7 e 8).

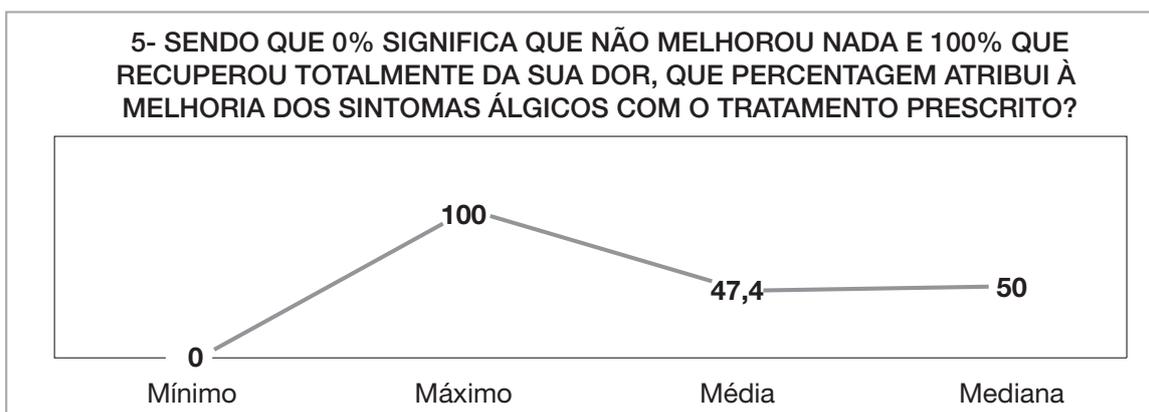


Figura 7- Escala para quantificação da dor.

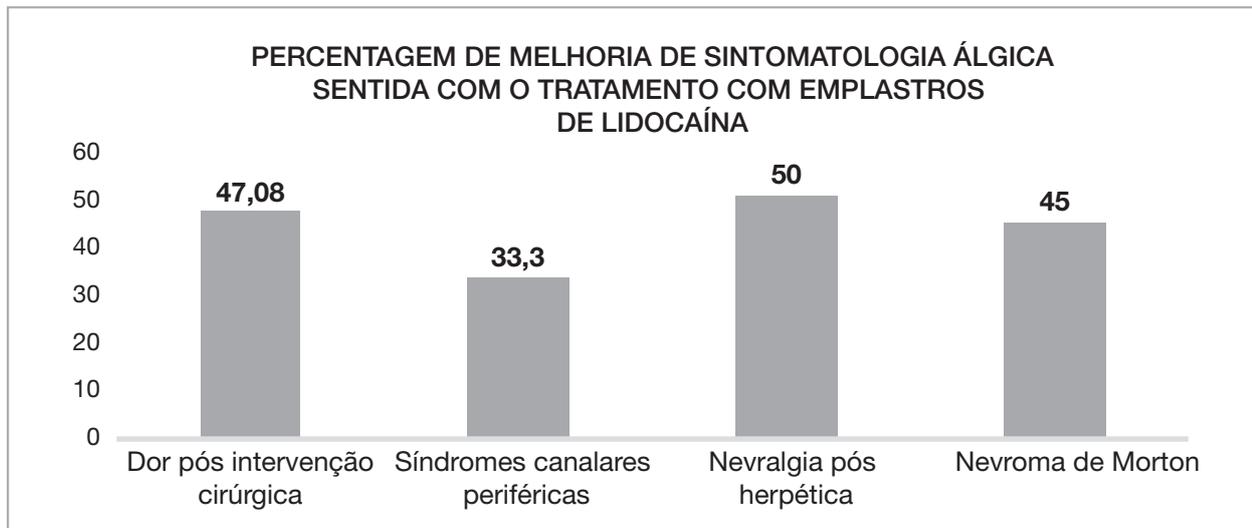


Figura 8 - Melhoria de sintomatologia álgica sentida com o tratamento com emplastros de lidocaína.

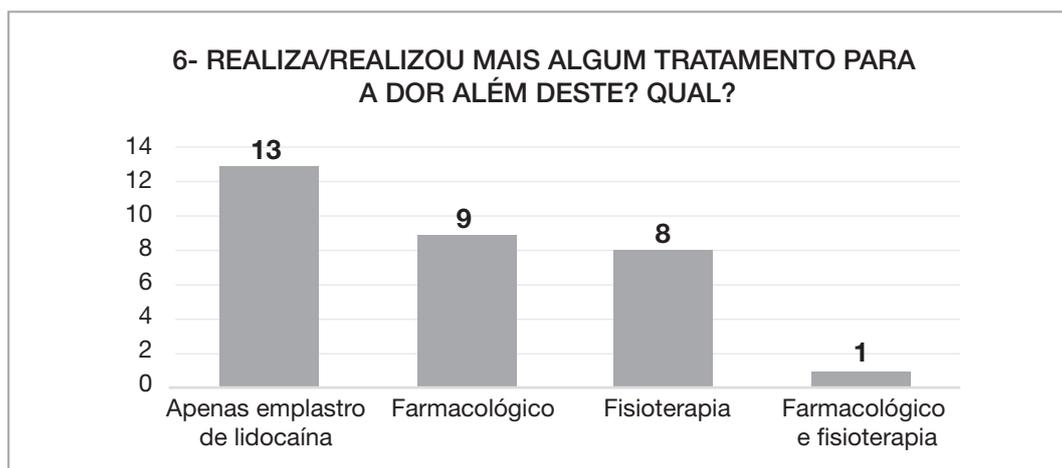


Figura 9 - Mais tratamentos para a dor.

Por último, à pergunta 6 (“Realiza/realizou mais algum tratamento para a dor além deste? Qual?”), 13 doentes responderam que apenas haviam realizado tratamento com emplastros de lidocaína 5%; nove que haviam realizado tratamento farmacológico concomitante; oito fisioterapia e 1, associando outro tratamento farmacológico e fisioterapia em simultâneo (Fig. 9).

Discussão

Este estudo pretendia analisar o grau de satisfação dos doentes inquiridos quanto aos resultados da aplicação de emplastros de lidocaína tópica nas situações já descritas (nevralgia pós-herpética, nevroma de Morton, síndromes canulares periféricas e dor após intervenção cirúrgica). Parece-nos, por isso que a pergunta número 3 (“Valeu a pena

realizar o tratamento?”) se traduz na questão mais importante de todo o inquérito, uma vez que nos permite concluir que a maioria dos doentes abordados cumpriu o tratamento com resultados satisfatórios (24 doentes responderam ter valido a pena o tratamento, contrariamente a 7 que responderam negativamente).

O grupo da nevralgia pós-herpética, constituído apenas por 1 doente, foi aquele que mais alívio sintomatológico referiu (com 50% de melhorias). Sendo apenas um, deixa de ter significância. A este segue-se o grupo dor após intervenção cirúrgica, com 21 doentes (representando mais de dois terços da amostra), e 47% de melhoria. Ainda que não tenhamos grupo de controlo para procurar diferenças com significância estatística, não parece ter havido diferenças importantes quanto à melhoria sentida pelos grupos descritos. Infere-se, conquanto, que os resultados podem estar enviesados quer pelo tamanho da amostra, quer pela

diferença de tamanho dos grupos, o que não permitiu realizar uma verdadeira análise de significância estatística.

Outro fator confundidor poderá ser o tempo decorrido entre a última aplicação do tratamento e a data do inquérito (um doente que tenha aplicado o último emplastro há mais de um mês poderá ter memória de resultados diferentes, dado ser temporalmente diferente o momento do inquérito do momento em que aplicou pela última vez o emplastro transdérmico).

Importante é também referir que no caso dos doentes que realizaram outras terapêuticas, o emplastro de lidocaína foi proposto como segunda ou terceira linha terapêutica, e não de forma concomitante, pelo que as perguntas realizadas (nomeadamente a pergunta número 5) se referem exclusivamente aos resultados após o início do tratamento em estudo (emplastro de lidocaína a 5%).

Conclusão

Sendo este um estudo retrospectivo, várias são as suas limitações, de que se salienta o tamanho da amostra. Acresce a isto a dificuldade em discernir os efeitos isolados da terapêutica proposta em 18 dos doentes inquiridos, assim como a dificuldade da população em caracterizar corretamente a dor numa escala em número absoluto ou em percentagem, sobretudo nos doentes com idades mais avançadas.

Ainda que o objetivo principal deste estudo esteja comprometido pelas limitações acima referidas, outras conclusões podem ser retiradas. Entre elas, que a maioria dos doentes parece satisfeita com o tratamento independentemente do diagnóstico/causa de dor periférica e localizada de características neuropáticas. O trabalho permitiu constatar o potencial de utilização deste fármaco nesta formulação em diferentes contextos de dor neuropática localizada periférica, muito frequentes na prática clínica de MFR e que vão além da Nevralgia pós-herpética, a sua indicação formal.

Sendo assim, podemos considerar estes resultados como uma forma de terapêutica adjuvante ou alternativa, em casos selecionados de dor neuropática periférica localizada em que a terapêutica farmacológica oral seja contraindicada, desaconselhada ou eventualmente recusada. A salientar, da nossa experiência, o caso da dor neuropática localizada após intervenção cirúrgica, geralmente cicatricial ou paracicatricial lombar que não faz parte das indicações formais para a terapêutica com emplastro de lidocaína e que nos parece poder ser um tipo de dor potencialmente alvo deste tratamento.

Em todo o caso, para propor de forma sustentada o tratamento com emplastro de lidocaína na dor neuropática localizada, os autores sugerem a necessidade de mais estudos clínicos congêneres, nomeadamente de caráter prospetivo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship. Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki)

Referências / References

- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD010958. doi: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
- Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub3.
- Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain.* 2012;13:773-83. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.012.
- Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain.* 2012;13:773-83. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.012.
- Haanpää M, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain epidemiology and impact of neuropathic pain. *Pain Med.* 2010; 28:1-6.
- Hall GC, Carroll D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: A descriptive study, 2002-2005. *BMC Fam Pract.* 2008;9:26. doi: 10.1186/1471-2296-9-26.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152:2204-5. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage.* 2017;53:614-29. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015.
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. [accessed Jan 2018] Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266257/>
- Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD005454. doi: 10.1002/14651858.CD005454.pub2
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
- Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol.* 2008;8:29. doi: 10.1186/1471-2377-8-29.
- Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. *Anaesthesia.* 2013;68:400-12. doi: 10.1111/anae.12148.
- Laklouk M, Baranidharan G. Profile of the capsaicin 8% patch for the management of neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1913-18.
- European Medicines Agency. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Capsaicina. 1-29, 2010.
- Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD010111. doi: 10.1002/14651858.CD010111.
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub3.
- Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci.* 2002;91:1343-50.