



TOXINA BOTULÍNICA
PARA O TRATAMENTO DE
SÍNDROMAS DOLOROSAS

Joaquim J. Ferreira,
Marina Couto,
João Costa,
Miguel Coelho,
Mário M. Rosa,
Cristina Sampaio

Unidade Neurológica de Investigação Clínica,
Instituto de Medicina Molecular, Lisboa
Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

RESUMO

Apesar da aplicação terapêutica de toxina botulínica (BoNT) ter mais de 20 anos, a lista de potenciais novas indicações continua a aumentar e inclui várias síndromas dolorosas.

O alívio da dor referido por doentes com distonia muscular e espasticidade, após a administração de BoNT, levantou a possibilidade de que outras patologias músculo-esqueléticas pudessem também beneficiar deste potencial efeito analgésico. Este efeito foi inicialmente atribuído ao relaxamento muscular, dado a BoNT inibir a libertação de acetilcolina na placa neuromuscular reduzindo a contracção do músculo estriado.

O facto de, na maioria das patologias onde o efeito analgésico da BoNT foi descrito, haver concomitantemente outros sinais condicionantes da dor como a distonia, a contracção muscular ou a espasticidade, dificulta tirar conclusões quanto ao efeito específico deste fármaco. Uma alternativa metodológica é avaliar criticamente os ensaios onde a BoNT foi estudada como intervenção activa e o efeito analgésico foi avaliado como parâmetro de eficácia. Esta análise permite concluir da eficácia da BoNT para o tratamento da dor associada à distonia cervical. Para todas as outras síndromas dolorosas existem relativamente poucos estudos controlados com placebo (síndrome da dor miofascial, dor cervical e lombar crónica, síndrome do piriforme e fibromialgia), com amostras pequenas e cujos resultados são contraditórios ou não conclusivos.

Para estabelecer as propriedades analgésicas da BoNT será necessário realizar estudos bem desenhados, exploratórios, aleatorizados e controlados em bons modelos humanos de dor nociceptiva ou neuropática. Isto não exclui a necessidade subsequente de conduzir ensaios pragmáticos para avaliar a efectividade da BoNT em condições em que a melhoria da dor, ou de outros sinais e sintomas clínicos associados, possam ter relevância clínica.

Palavras-Chave: Toxina botulínica; Dor; Ensaio clínico; Dor miofascial; Distonia cervical.

ABSTRACT

Although botulinum toxin (BoNT) is being used for therapeutic purposes for more than 20 years, the list of potential new indications continues to increase and includes various pain syndromes.

The pain relief experienced by patients with dystonia and spasticity from intramuscular BoNT injections suggested that other chronic skeletal-muscles pain conditions may also benefit. BoNT inhibits the release of acetylcholine at the neuromuscular junction thereby reducing striatal muscle contractions and the proposed analgesic property was initially attributed to muscular relaxation.

A specific analgesic BoNT effect is difficult to conclude from studies where pain is conditioned by other associated symptoms like dystonia, muscle contraction or spasticity. One alternative is to critically appraise clinical trials where BoNT was studied as the active intervention and pain evaluated as an outcome. From this analysis there is convincing evidence for the effectiveness of BoNT in the treatment of pain associated with cervical dystonia. For all other pain syndromes there have been relatively few, small sized, placebo-controlled studies (myofascial pain syndrome, chronic neck and low back pain, piriformis syndrome and fibromyalgia) and the results of these studies have been contradictory or non conclusive.

To establish the analgesic properties of BoNT there is a need for appropriately designed, exploratory randomized controlled studies in well accepted human models of nociceptive or neuropathic pain. This does not exclude the subsequent need to conduct pragmatic trials to evaluate the effectiveness of BoNT in conditions where the improvement of pain or any associated clinical sign or symptom may be of clinical relevance.

Keywords: Botulinum toxin; Pain; Clinical trial; Myofascial pain syndrome; Cervical dystonia.

TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROMAS DOLOROSAS

Joaquim J. Ferreira*, Marina Couto**, João Costa*,
Miguel Coelho*, Mário M. Rosa*, Cristina Sampaio*

Introdução

A toxina botulínica (BoNT) constitui um dos mais interessantes medicamentos desenvolvidos nos últimos anos. O seu interesse advém, não apenas por se ter revelado eficaz no tratamento de doenças neurológicas para as quais não existia qualquer alternativa, pelo número de potenciais novas indicações clínicas, mas também pelo facto de o seu desenvolvimento ter sido realizado essencialmente por iniciativa académica.

Inicialmente estudado em doentes com estrabismo¹, o seu potencial para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial foi rapidamente reconhecido. Mais recentemente foi também aprovada a sua aplicação no tratamento da espasticidade e da hiperhidrose.

Apesar das indicações aprovadas variarem de país para país, a lista inclui, de modo genérico, o blefaroespasma, o espasmo hemifacial, a distonia cervical, o pé equino por espasticidade na paralisia cerebral, a espasticidade do membro superior após acidente vascular cerebral, a hiperhidrose axilar e palmar e as linhas de expressão (rugas faciais). A lista de outras indicações potenciais inclui várias doenças do movimento como o tremor, sincínias faciais, tiques, mioquimias, mioclonias, bruxismo, gaguez, discinésias tardias, etc. Também tem sido sugerida a sua aplicabilidade na sialorreia, dissinergia do detrusor, acalásia, disfunções do esfíncter de Oddi, fissuras anais crónicas, anismo, vaginismo, obstipação, bloqueios motores da marcha («freezing») ou até para induzir ptose protectora. Várias síndromas dolorosas também fazem parte da lista de potenciais indicações. Estas incluem a dor lombar crónica, a síndrome da dor miofascial, a disfunção temporo-mandibular, a cefaleia de tipo tensão, a enxaqueca, a dor cervicogé-

nica, a prostatite crónica, a síndrome da dor pélvica crónica, a fibromialgia, a epicondilite e outras. No entanto, esta lista é baseada apenas em casos clínicos publicados em que é mencionado o efeito terapêutico da BoNT e não corresponde a uma clara comprovação de eficácia que exige a condução de estudos clínicos específicos para esse fim.

Em teoria, a BoNT tem propriedades farmacológicas que constituem potenciais vantagens quando comparada com analgésicos de administração oral como sejam, a sua longa duração de acção (3 meses), a facilidade de ser administrada directamente no ponto doloroso, a excelente tolerabilidade, o perfil de segurança sem efeitos sistémicos relevantes e o esperado alívio no local preciso da dor.

Neste manuscrito vamos rever os aspectos metodológicos que consideramos relevantes para a avaliação crítica da informação relativa à eficácia da BoNT para o tratamento da dor e ainda a melhor informação disponível, sob a forma de ensaios clínicos, relativa à administração da toxina para o tratamento das síndromas dolorosas.

Efeito analgésico da BoNT

O possível efeito analgésico da BoNT foi inicialmente detectado após a descrição do alívio da dor referido por doentes com distonia cervical tratados com este medicamento. Foi reportado que 75% a 90% destes doentes referiam alívio significativo da dor após realizarem injeções com BoNT.^{2,3} Mais recentemente, quando os doentes com espasticidade começaram a ser tratados com BoNT, verificou-se igualmente uma melhoria das queixas de espasmos dolorosos.⁴ Contudo, apesar deste alívio da dor parecer ser atribuível à administração de BoNT, várias questões devem ser levantadas antes de se concluir pela existência de um efeito analgésico específico:

1. O efeito analgésico está, de facto, presente?
2. O alívio da dor deve ser interpretado como um

*Unidade Neurológica de Investigação Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa

**Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

verdadeiro efeito analgésico (antinociceptivo/antineuropático) ou apenas como uma consequência da redução da hiperactividade muscular ou da redução da frequência e/ou intensidade dos espasmos musculares dolorosos?

Efeito analgésico da BoNT em modelos animais

O efeito antinociceptivo da BoNT tipo A (BoNT/A) e os seus mecanismos subjacentes foram estudados em diferentes modelos de dor inflamatória em ratinhos.

A injeção de BoNT/A na superfície plantar de ratinhos reduziu os comportamentos álgicos induzidos pela formalina⁵, carragenano⁶ e capsaicina⁷. Este efeito foi local e estava apenas presente na fase II da resposta dolorosa (fase inflamatória). Do mesmo modo, mas num modelo clássico de dor neuropática, a injeção periférica de BoNT/A reduziu, em ratinhos com secção parcial do nervo ciático, a hipersensibilidade térmica e mecânica.⁷

Dados obtidos em sistemas de cultura *in vitro* e modelos animais também sugerem que a BoNT/A exerce um efeito antinociceptivo pela redução da sensibilização periférica devida à inibição de diversos mediadores neuronais, incluindo o glutamato, a substância P, péptido relacionado com o gene da calcitonina e pela redução da expressão do gene *c-fos* na medula dorsal.^{5,8,9}

Efeito analgésico da BoNT em humanos

O estudo da dor em humanos (doentes ou voluntários saudáveis) apresenta dificuldades metodológicas que devem ser conhecidas antes de se avançar na análise da informação disponível neste domínio. É bem aceite que factores como a história natural da doença, o efeito placebo e o desenho dos estudos podem contribuir para sobrestimar o verdadeiro efeito analgésico de uma intervenção terapêutica.¹⁰

Uma revisão sistemática que avaliou o efeito benéfico de diferentes intervenções de tipo placebo concluiu que a dor foi o único parâmetro de avaliação, reportado pelos doentes, para o qual havia um claro benefício com a intervenção placebo.¹¹ Embora os resultados desta revisão sistemática sejam bastante controversos, eles sugerem que a dor, como parâmetro clínico, pode ser particularmen-

te susceptível a uma maior magnitude do efeito placebo do que outros parâmetros clínicos. Da mesma forma, intervenções terapêuticas a que hoje não lhes é atribuído qualquer efeito terapêutico específico, como a laqueação da artéria mamária interna (ou apenas a incisão cutânea) para o tratamento da angina de peito, podem induzir melhoria em quase 100% dos doentes intervencionados.¹⁰ As implicações de outros aspectos metodológicos como a aleatorização foram bem documentadas numa revisão sistemática que avaliou a eficácia da estimulação eléctrica transcutânea para o tratamento da dor aguda pós-operatória. A análise descritiva dos resultados sugeriu que os estudos em que a alocação dos doentes pelos grupos em tratamento não foi aleatorizada apresentaram estimativas de efeito claramente superiores aos estudos aleatorizados.¹² Igual tendência foi demonstrada relativamente aos efeitos da oclusão na avaliação da dor. Em ensaios que avaliaram a eficácia da acupunctura para o tratamento da dor lombar verificou-se que quando a avaliação da dor foi feita sem oclusão os ensaios concluíram por um maior benefício.¹³

Outros factores, para além da qualidade metodológica, podem também influenciar a interpretação do verdadeiro efeito analgésico. A possibilidade de que a injeção de um líquido, por si só, tenha propriedades analgésicas, independentemente das suas propriedades farmacológicas específicas, foi levantada pela demonstração de que injeções subcutâneas ou intradérmicas de água destilada, quando comparadas com injeções subcutâneas de soro fisiológico (considerado no estudo como placebo), foram eficazes no alívio da dor do parto.¹⁴ O mecanismo proposto para este efeito clínico intrigante foi a interrupção de aferências sensitivas dérmicas pela indução de uma dor ligeira no local da injeção (dermatómos D11-D12) e desta forma bloqueando a transmissão do estímulo álgico àquele nível da medula.¹⁴ Este efeito analgésico, que resulta da injeção subcutânea de uma pequena quantidade de líquido (água destilada), torna ainda mais complexa a interpretação dos resultados dos estudos clínicos nesta área. Apesar da injeção de água destilada parecer ser diferente da injeção de soro fisiológico, não pode ser excluído que a administração intramuscular ou subcutânea de soro fisiológico, intuitivamente considerado como placebo, possa também ter propriedades terapêuticas. Este fenómeno ganha ainda mais complexidade quando vários autores descrevem idên-

tico efeito analgésico com injeções locais, não só de soro fisiológico, como também de punções sem administração de líquido para o tratamento de pontos gatilho da dor miofascial.¹⁵ Por todas estas questões, deve ser assumido que pode ser diferente comparar a administração de BoNT com a administração de soro fisiológico, água destilada, punções sem administração de líquido ou até com ausência de tratamento. Também pode ser questionado se as injeções de soro fisiológico são na verdade um placebo, significando placebo um tratamento farmacologicamente inactivo.

Efeito analgésico da BoNT em voluntários saudáveis

Existem várias formas de estudar o efeito analgésico da BoNT em humanos. Os estudos mais explicatórios consistem na avaliação deste efeito em voluntários saudáveis usando modelos experimentais de indução de dor. Outro campo experimental são os ensaios clínicos controlados conduzidos em doentes com síndromas dolorosas para os quais o alívio da dor é avaliado como parâmetro de avaliação primário ou secundário. Uma outra forma mais pragmática, embora menos robusta do ponto de vista de estabelecimento de uma causalidade entre a intervenção terapêutica e o efeito benéfico, é a análise de séries de doentes tratados com BoNT ou de casos clínicos isolados.

Existe apenas um estudo clínico publicado que avaliou o efeito analgésico da toxina botulínica em voluntários saudáveis. Neste estudo foi efectuada uma injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A ou de soro fisiológico (administrada no membro contralateral) no antebraço de quinze voluntários. Foi documentada uma redução de 10% na dor induzida por um estímulo eléctrico mas não foi encontrado qualquer efeito na hiperalgesia à picada e na alodinia após um estímulo eléctrico. Apesar de sugerirem um ligeiro efeito analgésico, os resultados globais foram considerados negativos.¹⁶

Efeito analgésico da BoNT em síndromas dolorosas

Encontram-se já publicadas várias revisões sobre o efeito analgésico da toxina botulínica para o tratamento da dor associada a várias doenças neurológicas. Contudo, a maioria das publicações cor-

responde a revisões narrativas¹⁷⁻²⁰ ou abordaram apenas algumas síndromas dolorosas como a distonia cervical ou outras síndromas dolorosas da cabeça e do pescoço.²¹⁻²³ Neste artigo procurámos rever criticamente todos os ensaios controlados e aleatorizados que investigaram o efeito analgésico da BoNT em monoterapia, ou como terapêutica adjuvante, em doentes com síndromas dolorosas agudas ou crónicas e em que a dor constituísse um parâmetro primário ou secundário de avaliação. Estudos controlados não aleatorizados, séries de casos e casos individuais não foram incluídos. Nesta revisão seleccionámos ensaios que incluíram doentes com síndromas dolorosas agudas ou crónicas de todas as idades, sem limitação quanto ao sexo ou à localização e intensidade da dor. As intervenções estudadas foram a administração intramuscular ou subcutânea de BoNT, incluindo todas as formulações disponíveis comercialmente, comparadas com ausência de tratamento, administração de soro fisiológico ou outro tratamento efectivo para a dor. Foram consideradas todas as formas de administração ou técnicas de injeção, com ou sem controlo electromiográfico para a administração da toxina. Em cada estudo clínico procurámos identificar todos os parâmetros de avaliação relacionados com a dor, medidos de forma subjectiva pelo doente, pelo investigador ou através da utilização de escalas clínicas.

Dor associada com a distonia cervical

A distonia cervical é caracterizada por uma postura anormal e involuntária da cabeça e do pescoço e está frequentemente associada a dor cervical. A BoNT/A e mais recentemente a toxina botulínica tipo B (BoNT/B) encontram-se aprovadas para o tratamento da distonia cervical e constituem actualmente a terapêutica de primeira linha para esta patologia.

Um revisão sistemática conduzida pelo grupo de doenças do movimento da *Cochrane Collaboration* concluiu pela existência de uma melhoria clínica significativa nos parâmetros objectivos e subjectivos relacionados com as escalas clínicas da distonia e que uma administração de BoNT/A ou BoNT/B era efectiva e segura para o tratamento da distonia cervical.^{22,23} As análises de subgrupos realizadas demonstraram que ambos os serotipos reduzem a dor associada com esta patologia. Uma outra análise de subgrupos realizada para a

BoNT/A sugere que não existe uma relação directa entre o alívio da dor e a dose de toxina botulínica administrada.²³ Foi também constatado que a duração do efeito benéfico na distonia foi diferente da duração no efeito analgésico. Estes dois aspectos permitem especular quanto a um diferente mecanismo de acção da toxina relativamente ao efeito na distonia muscular e na dor. Estes dados vêm ainda reforçar a noção de que o efeito de parésia e relaxamento muscular obtido com a administração de toxina botulínica não explicam por completo o efeito de alívio da dor obtido com a administração deste fármaco. Foram os dados inicialmente descritos na distonia cervical que serviram de racional para avançar com a exploração do potencial efeito analgésico em outras síndromas dolorosas.

Dor associada com a espasticidade

Os médicos com experiência na aplicação de BoNT para o tratamento da espasticidade notam frequentemente o alívio concomitante da dor descrito pelos doentes.⁴ A localização da dor é também muitas vezes utilizada para ajudar na selecção dos músculos a injectar e, ocasionalmente, os doentes referem beneficiar mais do alívio da dor do que da correcção da postura ou melhoria funcional.

Os ensaios que avaliaram o efeito da BoNT/A para o tratamento da espasticidade sequelar a um acidente vascular cerebral (AVC) contradizem, contudo, esta percepção empírica. A espasticidade pós-AVC do membro superior é a condição de espasticidade para a qual existe maior informação a partir de ensaios clínicos. Contudo, quando analisámos especificamente os parâmetros clínicos avaliados relacionados com a dor²⁴⁻³¹, estes foram globalmente negativos (Quadro I). Dos 8 ensaios clínicos aleatorizados e controlados publicados, em apenas 3 a dor foi uma variável secundária avaliada e, em todos eles, não houve uma melhoria significativa da dor.

Síndrome da dor miofascial

A síndrome da dor miofascial (SDM) é uma entidade clínica heterogénea definida como uma dor local ou regional caracterizada pela presença de pontos hipersensíveis à dor localizados no músculo esquelético.^{32,33} Para alguns autores os pontos ga-

tilho miofasciais (TrP) são o aspecto mais característico da síndrome da dor miofascial. Contudo, nunca foram estabelecidos critérios clínicos consensuais e a sua fisiopatologia é ainda desconhecida. Em contraponto com a ausência de critérios clínicos estabelecidos encontra-se a frequência com que esta patologia é encontrada na prática clínica. Em estudos efectuados em clínicas de dor, e assumindo critérios clínicos latos, a sua prevalência chega a atingir 85% dos doentes referenciados.³⁴ Apesar dos critérios clínicos propostos para a SDM não serem restritivos a uma localização específica, mais frequentemente esta patologia envolve a cintura escapular, o pescoço, a região lombar e inclui diferentes entidades clínicas como a dor cervical crónica, a dor cervical após golpe de chicote, a síndrome do psoas, a síndrome do piriforme, a síndrome do escaleno, a dor lombar crónica, etc. As propostas terapêuticas para a SDM mencionadas na literatura vão da inactivação dos «pontos gatilho» com punção sem administração de líquido dos pontos dolorosos, injeção local de anestésicos ou soro, anti-inflamatórios não-esteróides, antidepressivos e fisioterapia.³⁵ Contudo, a eficácia destas intervenções não está estabelecida e é controversa.

Vários ensaios clínicos avaliaram a eficácia da BoNT em síndromas dolorosas que podem ser incluídas numa definição abrangente de SDM. A avaliação crítica destes ensaios depara-se imediatamente com a dificuldade de extrair e combinar informação proveniente de condições clínicas heterogéneas. Sob a definição de SDM encontramos doentes com um largo espectro de fenomenologia desde a dor lombar crónica até à dor crânio-facial. Esta limitação, adicionada ao facto de os estudos publicados apresentarem amostras de pequena dimensão, levou-nos a dividir a análise desta informação pelos diferentes síndromas de acordo com a fenomenologia predominante. Efectivamente o único factor comum aos ensaios na SDM foi a injeção de toxina botulínica nos pontos gatilho sintomáticos de diferentes músculos.

Dor lombar crónica

A dor lombar é definida como uma dor ou tensão muscular localizada abaixo da grelha costal e acima das pregas glúteas inferiores, com ou sem irradiação da dor para o membro inferior (ciatalgia), é classificada como crónica quando persiste por 12

Quadro I. Ensaios controlados com BoNT na espasticidade do membro superior pós-AVC

Autor, ano	Desenho	Intervenção	n	Duração	Parâmetros avaliados	Resultados
Childers, 2004	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® 90, 180, ou 360 MU ou soro fisiológico	91	9 semanas	MAS para flexão do punho	+
					Frequência e gravidade da dor	Neg (só 27% dos doentes tinham dor inicialmente)
Brashear, 2002	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® vs. soro fisiológico	126	12 semanas	Escala incapacidade	40/64 vs. 17/62
					Avaliação global pelo médico (-4 a +4)	melhoria ≥ 2: 67% vs. 11% (p<0,001)
					Avaliação global doente/ /cuidador (-4 a +4)	melhoria ≥ 2: 53% vs. 15% (p<0,001)
					Escala de Ashworth	-1,78 vs. -0,42 (p<0,001)
Bakheit, 2001	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® 1000 MU vs. soro fisiológico	59	16 semanas	Índice de Barthel	Neg
					Dor	Neg
					Avaliação do doente	24/27 vs. 16/32 (p=0,007)
					Avaliação do médico	23/27 vs. 16/32 (p=0,002)
					MAS	-1,67 vs. -1,03 (p<0,004)
					ROM	Neg
Simpson, 1996	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® vs. soro fisiológico	39	16 semanas	FIM	Neg
					Cuidador	Neg
					Fugl-Meyer	Neg
					Ashworth	-1,2 (300U) vs. 0,0 (p=0,026)
Bhakta, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico	40	12 semanas	Escala incapacidade (0 – 4)	-0,5 vs. -0,1 (p=0,04)
					Escala de esforço cuidador (0 – 5)	-1,0 vs. -0 (p=0,005)
					Dor	Neg
					MAS	-1,5 vs. -0 (p<0,001)
					ROM	Neg
Bakheit, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® 500 vs. 1000 vs. 1500 MU vs. soro fisiológico	82	16 semanas	Gravidade da dor no ombro, punho e dedos (escala de 4 pontos)	Neg
					<i>Rivermead motor assessment</i>	Neg
					MAS	Neg
					ROM	- 14,4 (-24,0; -4,8) (p=0,004)
					Índice de Barthel	Neg
Smith, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico	21: 19 AVC 2 HT	12 semanas	Tempo de vestir a parte de cima do corpo	Neg
					Escala de avaliação global	+++
					<i>Frenchay arm test</i>	Neg
Hesse, 1998	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico ± estimulação eléctrica	24	12 semanas	Higiene	Neg

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «+» resultado estatisticamente positivo; «neg» resultado estatisticamente negativo; «MAS» Escala de Ashworth Modificada; «ROM» amplitude de movimento; «FIM» Medida de Independência Funcional

semanas ou mais. Apesar de alguns medicamentos orais (analgésicos, antidepressivos e anti-inflamatórios não-esteróides) e tratamentos não medicamentosos (programas de tratamento intensivo multidisciplinar, educação, terapia comportamental, exercício, programas de condicionamento físico e terapia de manipulação vertebral) serem provavelmente benéficos³⁶, na prática clínica o tratamento da dor lombar é frequentemente insatisfatório. A administração terapêutica de toxina botulínica nos músculos paravertebrais é prática corrente em alguns centros, apesar de não existir ainda uma indicação formal aprovada.

Na nossa revisão encontramos um ensaio aleatorizado, paralelo, que comparou injeções lombares paravertebrais de BoNT/A (200 MU Botox®) com soro fisiológico em doentes com dor lombar crónica com uma duração superior a 6 meses (31 doentes).³⁷ Neste ensaio a BoNT/A aliviou a dor (escala visual analógica - VAS) após 3 e 8 semanas e melhorou a função (*Oswestry Low Back Pain Questionnaire* – OLBPQ) após 8 semanas. Às 8 semanas, na VAS, nove de 15 doentes (60%) no grupo da toxina botulínica e dois de 16 doentes (12,5%) no grupo do soro fisiológico referiram alívio da dor ($p = 0,009$). A avaliação do OLBPQ às 8 semanas revelou melhoria em 10 de 15 doentes (66,7%) no grupo da toxina botulínica *vs.* 3 de 16 (18,8%) no grupo do soro fisiológico ($p = 0,011$). Não foram reportados efeitos adversos. Este ensaio apresenta como maiores limitações o pequeno tamanho da amostra e o curto tempo de seguimento dos doentes. Apesar de várias séries de casos sugerirem o benefício da BoNT para o tratamento da dor lombar, este ensaio é o único estudo controlado publicado. Em conclusão, apesar de sugerido que a BoNT possa aliviar a dor lombar crónica e melhorar a função, não podemos concluir que haja evidência suficiente para suportar de forma robusta a eficácia da BoNT/A nesta patologia.

Dor miofascial cervico-dorsal

Foram identificados cinco estudos que abordam a dor miofascial cervico-dorsal (Quadro II). Esta definição operacional engloba várias entidades clínicas como a dor cervical crónica, dor cervical após golpe de chicote e dorsalgia. Apesar do nosso objectivo de analisar separadamente cada entidade clínica, a escassa informação encontrada e os

critérios de elegibilidade excessivamente latos para os participantes nestes ensaios, impediu o cumprimento destes objectivos. Exceptuando um ensaio em cruzado³⁸ todos os outros estudos tinham um desenho paralelo. Um ensaio incluiu apenas doentes com dor cervical resultante de golpe de chicote⁴⁰, outro ensaio incluiu doentes com dor cervical unilateral³⁹ e os outros três recrutaram doentes com critérios de elegibilidade muito latos incluindo dor na região cervical, no ombro, dorsal e para-vertebral.^{41,42,43} Em todos os casos a intervenção foi uma injeção única de BoNT em pontos dolorosos. As doses de BoNT variaram entre 50 MU e 230 MU (Botox®). Quatro ensaios compararam BoNT com soro fisiológico (considerado placebo) e outro comparou BoNT com punções sem administração de líquido e injeção de anestésico local (lidocaína). O tamanho das amostras variou entre 6 a 45 doentes e o seguimento de maior duração foi de 16 semanas. Não houve uniformidade no que concerne a tratamentos concomitantes permitidos, nomeadamente fisioterapia e em nenhum dos ensaios foi avaliada a eficácia de tratamentos subsequentes. Os resultados mostraram uma melhoria da dor após tratamento com BoNT em apenas dois dos cinco ensaios encontrados. No estudo cruzado de Chesire (1994) houve uma redução de mais de 30% na intensidade da dor na VAS em 4 dos 6 doentes após tratamento com BoNT mas em nenhum dos doentes tratados com soro. No estudo de Freund (2000) também foi documentado uma melhoria da dor (VAS) quando comparado com soro. Contudo, a validade deste estudo é baixa porque os grupos não eram comparáveis na avaliação inicial e apenas incluiu doentes com dor cervical resultante de golpe de chicote, pelo que os resultados não podem ser extrapolados para outras síndromas de dor miofascial cervical.

Síndrome do piriforme

A síndrome do piriforme constitui uma causa pouco frequente de dor na região glútea e no membro inferior⁴⁴⁻⁴⁷, sendo considerada por alguns autores uma forma de síndrome miofascial.⁴⁷ Um dos critérios de diagnóstico⁴⁴ propostos implica seis condições: (1) história de traumatismo na região sacro-ilíaca e glútea; (2) dor na região da articulação sacro-ilíaca, induração do grande ciático e músculo piriforme, irradiando inferiormente para a perna e interferindo com a marcha; (3) exacerbação agu-

Quadro II. Ensaios clínicos aleatorizados com BoNT para o tratamento da dor cervical crónica

Autor, ano	Desenho	Síndrome dolorosa	Intervenção	N	Duração	Resultados
Kamanli, 2004	Aleatorizado, controlado com placebo, paralelo, em ocultação	Regiões cervical e/ou periscapular (pelo menos 1 tratamento e doença > 6 meses)	Botox® vs. injeção de lidocaína	29	4 semanas	Limiar da dor por pressão e valores de dor melhoraram significativamente nos 3 grupos (os valores da dor com a lidocaína são significativamente mais baixos que nos grupos BoNT/A e punção sem adm. líquido); VAS diminuiu significativamente nos grupos lidocaína e BoNT mas não no grupo punção sem adm. líquido
Wheeler, 2001	Aleatorizado, controlado com placebo, DO	Dor cervical crónica/ /múltiplos locais: cervical, dorsal, trapézio	Botox® (dose média 230 MU) vs. soro fisiológico	45	16 semanas	Neg na dor cervical e incapacidade medida VAS e PAS
Cheshire, 1994	Aleatorizado, controlado com placebo, cruzado, DO	Dor miofascial crónica dos músculos cervicais, paraespinais ou periescapulares	Botox® 50 MU vs. soro fisiológico	6	8 semanas	Redução na gravidade da dor (VAS) > 30% em 4/6 doentes
Freund, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dor cervical crónica após golpe de chicote	Botox® 100 MU vs. soro fisiológico (músculos cervicais ou trapézio)	26	4 semanas	Melhoria na dor VAS e ROM (grupos BoNT e soro fisiológico não comparáveis no início)
Wheeler, 1998	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dor cervical crónica unilateral	Botox® 50 MU vs. 100 MU vs. soro fisiológico	33	16 semanas	Sem benefício em relação ao soro fisiológico na dor cervical e incapacidade VAS e algómetro de pressão

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «neg» resultado estatisticamente negativo; «ROM» amplitude de movimento; «PAS» valores de pressão por algómetro

da da dor pelos movimentos de flexão e extensão e moderadamente aliviada pela tracção; (4) massa palpável, em forma de salsicha no músculo piriforme, que é dolorosa à palpação; (5) sinal de La-sègue positivo; e (6) possível atrofia glútea. É sugerido que esta síndrome seja causada por anomalias anatómicas do músculo piriforme que resultam na irritação do nervo ciático. O tratamento proposto para a síndrome do piriforme inclui terapia física, anti-inflamatórios, analgésicos, relaxantes

musculares^{44,45,48} e injeção no músculo piriforme de anestésicos locais, esteróides⁴⁷ e, mais recentemente, BoNT.

Encontrámos três RCTs que avaliaram a eficácia da BoNT no tratamento da síndrome do piriforme^{41,49,50} (Quadro III). Um ensaio incluiu não apenas doentes com síndrome do piriforme (n=23) mas também doentes com síndrome do escaleno (n=10) e do psoas (n=7) e comparou a injeção local de BoNT com injeção de metilpredni-

Quadro III. Ensaios clínicos aleatorizados com BoNT para o tratamento de outras síndromas miofasciais

Autor, ano	Desenho	Síndrome dolorosa	Intervenção	N	Duração	Resultados
Childers, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, cruzado	Síndrome do músculo piriforme (dor crónica região glútea, anca e membro inferior; > 3 meses de duração)	Botox® 100 MU vs. soro fisiológico (injecção intramuscular no piriforme)	10	10 semanas	Sem diferença entre os grupos na intensidade da dor, stress e espasmos (VAS)
Fishman, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, paralelo	Síndrome do Piriforme	Botox® vs. lidocaína + esteróides vs. soro fisiológico	15	16 semanas	Melhoria da dor na VAS após BoNT melhor que lidocaína e soro fisiológico
Porta, 2000	Aleatorizado, controlado c/ outras substâncias, DO, paralelo	Síndrome do Escaleno (10), Síndrome do Piriforme (23), Síndrome do Psoas (7)	Botox® 80-150 MU + bupivacaína vs. metilprednisolona + bupivacaína	40	60 dias	Sem diferença entre os 2 grupos; redução signif. da dor (VAS) – comparativamente com o início nos 2 grupos. Grupos não comparáveis no início
Nixdorf, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, cruzado	Dor crónica miogénica orofacial (dor nos músculos mastigatórios com duração ≥ 6 meses)	Botox® 150 MU vs. soro fisiológico (injecção no temporal superficial e no masseter)	90 (60 BoNT vs. 30 plc)	16 semanas	Sem diferença na intensidade da dor e sensação desagradável (VAS)
Von Lindern, 2003	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, em ocultação, paralelo	Dor facial crónica (dor nos músculos mastigatórios com duração ≥ 6 meses)	Botox® 150 MU vs. soro fisiológico (injecção no temporal superficial, no pterigoideu e no masseter)	90		Melhoria de 3.2 vs. 0.4 na dor na VAS

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «neg» resultado estatisticamente negativo; «VAS» escala visual analógica.

solona.⁴¹ Após 16 semanas não foi encontrada nenhuma diferença na VAS para a dor entre os dois tratamentos com a limitação adicional de que os grupos em comparação não eram equiparáveis no início. Os outros dois ensaios têm amostras mais pequenas e incluíram doentes com diagnóstico de síndrome do piriforme apesar dos critérios operacionais serem diferentes. Apesar de um ensaio ter sugerido benefício da BoNT quando comparada com anestésico local e soro, estes resultados positivos não foram reproduzidos no segundo ensaio.

Dor craniofacial crónica

Doenças crónicas da articulação temporo-mandibular e outras síndromas de dor orofacial foram também incluídas na lista de síndromas de dor miofascial e têm sido tratadas em alguns centros com BoNT. Dois ensaios avaliaram o efeito da BoNT no tratamento da dor facial crónica. Os resultados destes ensaios não foram concordantes mas os estudos não são comparáveis em virtude de as definições operacionais de dor facial crónica terem sido diferentes.^{51,52}

Fibromialgia

De acordo com os critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology* (1990), a fibromialgia (FM) é definida como uma dor generalizada com mais de três meses de duração, com dor à palpação em pelo menos 11 de 18 pontos corporais específicos.⁵³ O critério mais importante para o diagnóstico diferencial é a presença dos pontos dolorosos e da dor generalizada e inespecífica, dos tecidos moles na FM, quando comparada com os padrões de dor regional e com pontos gatilho na SDM.⁵⁴ Apesar da FM constituir uma doença distinta da SDM não é fácil, com base apenas no exame clínico, diferenciar os doentes com dor miofascial dos doentes com FM.⁵⁵

A única referência encontrada de um ensaio clínico que avalia a eficácia da BoNT para o tratamento da FM é o estudo de Paulson e Gill publicado como comunicação breve.⁵⁶ Trata-se de um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, cruzado que comparou injeções de BoNT (100 MU, formulação não mencionada) *vs.* lidocaína no músculo trapézio. Este ensaio foi prematuramente interrompido após inclusão de apenas 5 doentes (dos 10 doentes planeados), porque 2 deles manifestaram efeitos adversos após tratamento com BoNT (confusão, aumento da dor nos ombros e sintomas gripais). Existe referência a um doente que referiu benefício importante, mas após injeção com lidocaína. Não há referência, neste artigo, aos critérios de elegibilidade dos doentes e é mencionado que as injeções foram feitas nos pontos gatilho o que, em geral, é mais característico da SDM e não da FM. Assim, não é possível tirar conclusões no que diz respeito à eficácia ou segurança da BoNT para o tratamento da FM a partir destes dados.

Outras síndromas dolorosas

Encontram-se publicados na literatura relatos de casos e séries de casos que sugerem a utilidade da BoNT para o tratamento de diferentes síndromas dolorosas. A lista inclui a nevralgia pós-herpética¹⁹, síndromas dolorosas genitais e anorectais⁵⁷, dor no membro fantasma e coto⁵⁸, dor prostática crónica⁵⁹, nevralgia do trigémio⁶⁰ e outros. Contudo, não foram encontrados na literatura ensaios controlados que avaliassem a eficácia da BoNT o que limita a nossa capacidade de concluir acerca da sua eficácia em todas estas síndromas.

Dor no pós-operatório

A dor no pós-operatório constitui outro potencial modelo humano para avaliar as propriedades analgésicas da BoNT. Na nossa pesquisa encontramos três ensaios controlados que avaliaram o papel da toxina botulínica na redução da dor após procedimentos cirúrgicos. Num ensaio em dupla ocultação, 50 doentes consecutivos submetidos a hemorroidectomia foram seleccionados para injeção no esfíncter interno de 20 MU de Botox® ou de soro fisiológico.⁶¹ Noutro ensaio, 16 crianças com paralisia cerebral tipo espástica foram injectadas com Botox® ou soro fisiológico nos músculos adutores da coxa antes de fazerem uma cirurgia correctiva destes músculos.⁶² Em ambos os ensaios a BoNT/A reduziu a dor e a necessidade de terapêutica analgésica no pós-operatório. Num ensaio controlado não aleatorizado (48 doentes) a infiltração intramuscular da parede torácica com BoNT, após mastectomia com colocação de expansor, quando comparada com ausência de tratamento, reduziu a dor do pós-operatório e o desconforto.⁶³ Em todos estes estudos pode ser especulado se o alívio da dor foi consequência da redução dos espasmos musculares e não consequência de um efeito anestésico local.

Discussão

Esta revisão foi efectuada especificamente para avaliar os dados disponíveis sobre a eficácia das injeções de toxina botulínica para o tratamento das síndromas de dor muscular. Contudo é difícil concluir sobre a existência de um efeito antinociceptivo específico a partir de estudos onde a dor pode ser condicionada por outros sintomas associados como a contracção muscular ou os espasmos dolorosos. Uma alternativa é avaliar criticamente os ensaios clínicos onde a BoNT foi estudada como intervenção activa e a dor avaliada como parâmetro de avaliação. Nesta análise encontrou-se evidência convincente da eficácia da BoNT/A e B para o tratamento da dor associada à distonia cervical. Dados das revisões sistemáticas publicadas sobre distonia cervical também sugerem que o alívio da dor não se relaciona directamente com a magnitude ou duração dos efeitos neuromusculares o que indicia um mecanismo de acção independente para o efeito analgésico.

Apesar da falta de uniformidade na forma como

as síndromas de dor miofascial foram definidas nós classificámos as populações dos ensaios globalmente em dor cervical e lombar crónica, dor miofascial cervico-dorsal, síndrome do piriforme e dor craniofacial. Contudo a validade com que os resultados dos diferentes ensaios podem ser comparados e extrapolados é muito limitada, particularmente pela heterogeneidade das intervenções e comparações estudadas, variação da qualidade metodológica, relato inadequado dos resultados e amostras de pequena dimensão. Até a definição de tratamento e de placebo merece clarificação futura. O efeito analgésico verdadeiro obtido com injeções intramusculares de soro fisiológico limita o seu uso como placebo e obriga a diferenciar claramente a injeção de soro da administração de outras substâncias, punção sem administração de líquido ou mesmo ausência de tratamento.

Implicações para a prática clínica

Existe evidência que suporta o uso de BoNT/A e B para o alívio da dor associada à distonia cervical. Em contraponto, existe pouca evidência que suporte ou refute a eficácia da BoNT nas outras síndromas de dor neuromuscular.

Implicações para a investigação

Para estabelecer as propriedades analgésicas da BoNT há a necessidade de realizar ensaios metodologicamente bem desenhados, exploratórios, aleatorizados e controlados em modelos humanos bem aceites de dor nociceptiva e neuropática. Isto não exclui a necessidade de realizar ensaios pragmáticos subsequentes para avaliar a eficácia da BoNT em condições nas quais a melhoria da dor ou de outros sinais ou sintomas associados possam ter relevância clínica.

Referências:

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980;17:21-25.
2. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40:1213-1218.
3. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999;53:1439-1446.
4. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:232-235.
5. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004;107:125-133.
6. Bach-Rojecky L, Lackovic Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. *Croat Med J*. 2005;46:201-208.
7. Bach-Rojecky L, Relja M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A in experimental neuropathic pain. *J Neural Transm*. 2005;112:215-219.
8. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:106-109.
9. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003 Suppl 1:S9-15.
10. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*. 1994;271:1609-1614.
11. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3)
12. Carroll D, Tramer M, McQuay H, Nye B, Moore A. Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1996;77:798-803.
13. Ernst E, White AR. Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:2235-2241.
14. Martensson L, Wallin G. Labour pain treated with cutaneous injections of sterile water: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:633-637.
15. Simons DG, Mense S. Diagnosis and therapy of myofascial trigger points. *Schmerz*. 2003;17:419-424.
16. Kramer HH, Angerer C, Erbguth F, Schmelz M, Birklein F. Botulinum Toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin. *J Neurol*. 2003;250:188-193.
17. Lang AM. Botulinum toxin therapy for myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:355-360.
18. Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S147-154.
19. Argoff CE. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S177-181.
20. Lang AM. Botulinum toxin type A therapy in chronic pain disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(3 Suppl 1):S69-73.
21. Sycha T, Kranz G, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin

- in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:119-30.
22. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1)
 23. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1)
 24. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1063-1069.
 25. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002;347:395-400.
 26. Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:559-565
 27. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CE, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46:1306-1310.
 28. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:217-221.
 29. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000;31:2402-2406.
 30. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil*. 2000;14:5-13.
 31. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*. 1998;12:381-388.
 32. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
 33. Simons DG, Caperan A, Penot-Ragon C, et al. Referred phenomena of myofascial trigger points. In: Vechiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, eds. *New trends in referred pain and hyperalgesia*. Amsterdam: Elsevier, 1993:341-357.
 34. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H. Male and female chronic pain patients categorized by DSM-111 psychiatric diagnostic criteria. *Pain* 1986; 26:181-197.
 35. Baldry P. Management of myofascial trigger point pain. *Acupunct Med*. 2002;20:2-10.
 36. van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clin Evid*. 2004;12:1659-1684.
 37. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double blind study. *Neurology*. 2001;56:1290-1293.
 38. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994;59:65-69.
 39. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. *Spine*. 1998;23:1662-1666.
 40. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated neck pain [corrected] with botulinum toxin-A: a pilot study. *J Rheumatol*. 2000;27:481-484. Erratum in: *J Rheumatol* 2000;27:1577.
 41. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*;85:101-105.
 42. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain*. 2001;94:255-260.
 43. Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 604-11.
 44. Parziale JR, Hudgins TH, Fishman LM. The piriformis syndrome. *Am J Orthop* 1996; 25: 819-813.
 45. Barton PM: Piriformis syndrome. A rational approach to management. *Pain* 1991; 47: 345-352
 46. Durrani Z, Winnie AP: Piriformis syndrome. An undiagnosed cause of sciatica. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 374-379.
 47. Hallin RP. Sciatic pain and the piriformis muscle. *Postgrad Med* 1983; 74: 69-72.
 48. Rich B, McKeag D. When sciatica is not disk disease. *Phys Sports Med* 1992; 20: 105-115.
 49. Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:751-759.
 50. Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:936-942.
 51. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*;99:465-473.
 52. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:774-778.

53. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
54. Schneider MJ. Tender points/fibromyalgia vs. trigger points/myofascial pain syndrome: a need for clarity in terminology and differential diagnosis. *J Manipulative Physiol Ther.* 1995;18:398-406.
55. Tunks E, McCain GA, Hart LE, et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol.* 1995;22:944-952.
56. Paulson GW, Gill W. Botulinum toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia. *Mov Disord.* 1996;11:459.
57. Hawley PH. Botulinum toxin for severe anorectal pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:11-3.
58. Kern U, Martin C, Scheicher S, Muller H. Long-term treatment of phantom- and stump pain with Botulinum toxin type A over 12 months. A first clinical observation. *Nervenarzt.* 2004;75:336-40.
59. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol.* 2000;38:393-399.
60. Allam N, Brasil-Neto JP, Brown G, Tomaz C. Injections of botulinum toxin type A produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 2005;21:182-184.
61. Davies J, Duffy D, Boyt N, Aghahoseini A, Alexander D, Leveson S. Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. *Dis Colon Rectum*;46:1097-1102.
62. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:116-121.
63. Layeeque R, Hochberg J, Siegel E, et al. Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. *Ann Surg.* 2004;240:608-613.

Endereço para correspondência:

Joaquim Ferreira
 Centro de Estudos Egas Moniz,
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 1649-028 Lisboa – Portugal
 Telefone: 217 930 629
 Fax: 217 957 474
 E-mail: joaquimjferreira@net.sapo.pt

12th International Conference on Behcet's Disease

Portugal, Lisboa
 20-23 Setembro de 2006

**Limite de Envio de Resumos:
 1 de Julho de 2006**

1st Mediterranean Workshop on Clinical Immunology

Portugal, Évora
 26-29 de Outubro de 2006

**Limite de Envio de Resumos:
 15 de Julho de 2006**