

TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

BOTULINUM TOXIN FOR POST-HERPETIC NEURALGIA

DANIEL SOARES DE ARAÚJO, VERÔNICA LISBOA BELONI, MILENE LACERDA MACEDO FALCÃO HORA, ADRIANE ALBUQUERQUE E SILVA MESSIAS, TATIANA BRAVO DE OLIVEIRA SANTOS, ALICE CHAGAS MATOS, LUIS GUILHERME FRANCISCO DUARTE, HÉRIDA ANDRADE COSTA

RESUMO

A neuralgia pós herpética é um tipo de dor neuropática crônica, polimorfa, que advém após a reativação do vírus da Varicela Zoster, ocasionando a Herpes Zoster. O vírus é reativado nos nervos cranianos e nos gânglios dorsais da medula, geralmente deflagrada décadas após a infecção primária da varicela. O objetivo de estudo é relatar o tratamento da dor na neuralgia pós-herpética com aplicação de toxina botulínica, quando os medicamentos orais não estão resolvendo ou estão levando a eventos adversos.

DESCRITORES: HERPES ZOSTER, NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA, TOXINA BOTULÍNICA.

ABSTRACT

Post-herpetic neuralgia is a type of chronic, polymorphic neuropathic pain, which occurs after the reactivation of the Varicella Zoster virus, causing Herpes Zoster. The virus is reactivated in the cranial nerves and in the dorsal spinal ganglia, usually triggered decades after the primary infection of chickenpox. The aim of the study is to report the treatment of pain in post-herpetic neuralgia with application of botulinum toxin, when oral medications are not resolving or leading to adverse events.

KEYWORDS: HERPES ZOSTER, POST-HERPETIC NEURALGIA, BOTULINUM TOXIN.

INTRODUÇÃO

A neuralgia pós herpética (NPH) é um tipo de dor neuropática crônica, polimorfa, que advém após a reativação do vírus da Varicela Zoster (VVZ) ocasionando a Herpes Zoster (HZ). O VVZ é reativado nos nervos cranianos e nos gânglios dorsais da medula, geralmente deflagrada décadas após a infecção primária da varicela ⁽¹⁾.

O quadro de HZ geralmente se inicia com sensação de queimação leve, cefaleia e mal-estar, podendo evoluir para eritema cutâneo eritematoso maculopapular até o estágio final de crostas. A dor segue um dermatomo e raramente cruza a linha média ⁽²⁾. Os locais acometidos são geralmente dermatomos de C6 a T6 e em face, sendo atípica a localização sacral. Também há a forma “herpes sine herpete”, que geralmente é mais grave e não cursa com lesões dermatológicas, o que pode nos confundir e retardar o início do diagnóstico.

Podem existir algumas complicações do HZ como encefalite, mielite, paralisia de nervos periféricos, síndrome de

Ramsay-Hunt e envolvimento do nervo trigêmeo ⁽³⁾. A recorrência da HZ é muito rara, ocorrendo em cerca de 5% dos casos. Uma explicação para isto é que a HZ estimularia uma resposta imune celular e antigenica importante, prevenindo episódios subsequentes ⁽⁴⁾.

De todos fatores que podem ativar o VHZ citamos como os principais a imunossupressão e a idade dos pacientes. Há uma correlação quase direta entre idade avançada e gravidade da infecção, o que justifica com bastante rigor a política de vacinação ⁽⁵⁾. Atualmente a Food and Drug Administration (FDA) aprova vacinação para adultos acima de 50 anos. Esta vacinação somente é contraindicada em mulheres grávidas, em pacientes com grave imunossupressão e nos pacientes com tumores de medula óssea ou linfático que estivessem recebendo mais de 20 mg de prednisona por dia ⁽⁶⁾.

A peculiaridade da dor neuropática da NPH envolve desde alteração de expressão genica, aumento de expressão

de nociceptores, ativação da glia, alteração de expressão de canais iônicos, alteração de liberação de neurotransmissores e aumento de marcador de lesão neuronal. Os receptores vaniloides específicos (TRPV1) acoplados a canais iônicos ligante-dependente, altera o formato pela prostaglandina e bradicinina via ativação do AMPC e proteinase A e C, e reduz o limiar da dor. Em resumo, ademais de várias outras alterações, a lesão que acontecem no neurônio sensorial periférico pelo VHZ, ativa nociceptores silenciosos que só são ativados em situações patológicas, aumentando a excitabilidade neuronal ⁽⁷⁾. E por último, a produção de óxido nítrico no Sistema Nervoso Periférico e Sistema Nervoso Central ocorre pela NOS2, e após a invasão viral ocorre expressão maciça de NO sintetase. Ou seja, a ação viral se sobrepõe aos mecanismos geradores de dor neuropática, o que torna seu manejo muito mais difícil e delicado ⁽⁸⁾.

O tratamento de HZ prodromico é muito difícil, pois pode demorar até 3 semanas para aparecerem as lesões cutâneas. E isto gerar um atraso no tratamento e pode aumentar a possibilidade de NPH. ⁽⁹⁾ O tratamento padronizado inclui antivirais (aciclovir, famciclovir ou valaciclovir por 7 dias; com doses padronizadas de cada antiviral) associados ou não ao uso de corticoides. A propósito, o uso de corticoides não parece contribuir para a resolução da dor aguda, e não impede a evolução para NPH ⁽¹⁰⁾.

O objetivo de estudo é relatar o tratamento da dor na neuralgia pós-herpética com aplicação de toxina botulínica, quando os medicamentos orais não estão resolvendo ou estão levando a eventos adversos.

RELATO DE CASO

Paciente de 68 anos, masculino, hígido, queixava-se dor em queimação, fincada, pontadas em região anterior e lateral do hemitórax direito, correspondente aos dermatômeros de T4 e T5, intercostal e na linha axilar média. A dor era diária, constante, agravada por movimento do pescoço e toque na região dolorosa. Na Escala Visual Analógica a intensidade era de 9 (0-10) e seguiu-se ao diagnóstico de Herpes zoster, feito com base no aspecto das lesões de pele, confirmado pela dermatologista e infectologista (figura 1).



Figura 1 – Aspecto clínico do Herpes Zoster no paciente.

Ao exame físico apresentava cicatrizes hipercrômicas, alo-dínea e hiperalgesia local. Feito diagnóstico de Neuralgia Pós Herpética e introduzido Amitriptilina 25mg /dia e Pregabalina 100mg/dia, patch de Lidocaína 5% e Oxycodona 20mg/dia. Com as medicações EVA reduziu de 9 para 7. Aumentadas em dobro as doses da Pregabalina e da Oxycodona, com redução da EVA para 5, porém paciente apresentou sonolência e obstipação intestinal com as medicações.

Realizado injeção subcutânea de TXB-A (Botox- Allergan) 100UI, diluído em 2ml de Soro Fisiológico 0,9%, na área afetada contendo alodínea. Aplicado 5UI por ponto de aplicação com agulha 26 G e seringa de 1ml, totalizando 20 pontos, equidistantes em 1 cm. A Escala Visual Analógica baixou para 2 após três dias, e permanece em 2 passados três meses da aplicação. Não houve efeitos adversos relacionados ao tratamento.

DISCUSSÃO

A NPH uma entidade complexa, que envolve muitos fenômenos fisiopatológicos e deve, portanto, ser abordada de forma multimodal. Nenhuma abordagem terapêutica isolada é efetiva para o controle de sintomas da NPH. Em geral, combinações de fármacos com mecanismos de ação diferentes estão associados a melhores resultados. O alívio da dor em NPH é um desafio e deve incluir fármacos, terapias adjuvantes não farmacológicas e procedimentos intervencionistas ⁽¹¹⁾.

O tratamento da NPH envolve o uso precoce de terapia antiviral. Outras modalidades de tratamento, como os analgésicos tópicos, anticonvulsivantes e antidepressivos são geralmente necessários, porém de eficácia limitada. Para os casos refratários, procedimentos não farmacológicos devem ser considerados. Estudos tem demonstrado que a vacina para herpes zoster tem reduzido a morbidade e a incidência de neuralgia pós-herpético em idosos ^(6,7).

Os tratamentos farmacológicos utilizados na NPH abordam diferentes fármacos. Uma estratégia de escolha é considerar o perfil do paciente e as propriedades farmacológicas de cada grupo fármaco. Como primeira linha, são indicados Antidepressivos Duais (duloxetina, venlafaxina), que inibem a recaptção da noradrenalina e serotonina, os Gabapentinoides (gabapentina, pregabalina), que inibem a neurotransmissão do glutamato e da substância P, e anestésicos como o Patch de Lidocaína. Opioides estão em segunda linha; sendo que caso específico a NPH o de escolha seria tramadol e metadona. Alguns estudos indicam que os antidepressivos tricíclicos são efetivos na NPH, sendo superiores aos Duais. Eles têm o mecanismo de ação principal de inibir a recaptção de serotonina e norepinefrina fortalecendo a ação das vias inibitórias descendentes da dor, mas seus efeitos adversos podem inviabilizar seu uso de forma mais expressiva ⁽¹²⁾.

Os Gabapentinóides são a gabapentina e a pregabalina, sendo que esta última tem comportamento farmacológico mais linear. São fármacos análogos do GABA, atuando na subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem dependentes, diminuindo o influxo do cálcio e inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios nos aferentes primários no corno posterior da medula. Há uma teoria que a gabapentina também tenha efeito sobre os receptores do tipo N-metil-D- Aspartato (NMDA), diminuindo os níveis de glutamato, atuando no melhor controle da alodínea que a pregabalina. A lidocaína tópica a 5%, tem ação bloqueadora nos canais de sódio, reduzindo as descargas ectópicas anormais. Ela é considerada como fármaco de primeira linha no tratamento de dor neuropática nas diretrizes Americana e Europeia, e de segunda linha na Canadense (reduz os escores da Escala Visual Analógica). O emplastro funciona como barreira mecânica para estímulos táteis, evitando a alodínea, além dos mecanismos diretos de ação da lidocaína. A capsaicina tópica também é citada na sua forma transdérmica. Ela causa depleção imediata local de substância P, portanto inibindo a via aferente da dor temporariamente. Do ponto de vista de ação, seria superior à lidocaína ⁽¹³⁾.

Os bloqueios analgésicos se baseiam no argumento de que os nervos inflamados estariam estimulando o sistema simpático, o que reduziria o fluxo do sangue intraneural, gerando isquemia e lesão irreversível. A injeção peridural intralaminar única com bupivacaína e metilprednisolona mostrou maior redução de controle da dor por um mês, mas sem efeito prolongado e sem reduzir a incidência de NPH, ou seja, uma abordagem adicional, mas não muito promissora ⁽¹⁴⁾.

A radiofrequência pulsada (RFP) foi estudada em um pequeno grupo utilizando somente 3 sessões. Analisando a EVA, houve decréscimo do uso de analgésicos pelo paciente e melhorou os escores nos Questionários de Qualidade de Vida. A conclusão obtida é que o grupo RFP mostra melhora significativa das escalas de dor e qualidade de vida desde que não seja um tratamento muito tardio ⁽¹⁵⁾.

A estimulação do cordão espinhal pode promover alívio da dor em até 82% dos pacientes em alguns trabalhos examinados. Isto nos abre os olhos que seja uma opção para o tratamento da dor na NPH, contribuindo na redução da sua incidência; também se não for feito de forma tardia como a RFP ⁽¹⁶⁾.

A estimulação espinhal profunda (DBS) foi testada em 11 pacientes com NPH. Destes, 4 apresentaram melhora. Um N muito baixo, mas abre o leque para abordagens adicionais. A bomba implantável de infusão subaracnóidea não foi ainda estudada especificamente para NPH ⁽¹⁷⁾.

A acupuntura é uma terapia extraordinária para conjugar no tratamento da dor. Há muitos relatos e poucas publicações

sobre sua terapia em NPH. Ainda assim, sempre oferecemos esta terapia ao paciente. O tratamento psicológico e as terapias comportamentais são de extrema relevância, para obter um melhor apoio. O relaxamento, a meditação e as massagens também são recomendadas ⁽⁷⁻⁹⁾.

Entramos finalmente na terapia mais nova proposta para o tratamento da NPH: o uso de toxina botulínica (BTX-A). O uso terapêutico desta substância tem sido explorado nos mais diversos âmbitos, e há tempos usamos pra indicações além de bloqueio neuromuscular.

A BTX-A bloqueia a liberação da acetilcolina. Quando administrada na periferia, resulta na redução de várias substâncias que sensibilizam os nociceptores. O efeito anti-nociceptivo está associado à inibição da liberação do glutamato e redução dos inputs nociceptivos pela inibição da liberação da substância P e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, substâncias envolvidas na inflamação neurogênica ⁽⁷⁾.

Para a NPH dois estudos duplo cegos reportaram sua eficácia. Nestes estudos foram utilizados um total de 100UI de toxina botulínica, em injeções subcutâneas seriadas, com uma distância de 1 cm entre cada ponto de aplicação. A melhora da dor iniciou após cerca de 5 dias durando até 3 meses ^(18,19).

Em comparação com injeção de corticoide e lidocaína, a toxina botulínica tem efeito superior. Entretanto, ao se comparar o uso de toxina botulínica para o tratamento de outras dores neuropáticas (como a neuralgia crônica por hanseníase e a neuralgia diabética), os resultados são muito menos eficazes ⁽²⁰⁻²²⁾.

Acreditamos que a resposta tão discrepante da toxina botulínica A (BTX-A) para a NPH é seu mecanismo de ação em múltiplos níveis, diferentes de outras neuropatias menos agressivas. O mecanismo creditado à BTX-A para o controle da dor não é completamente claro. Há quatro hipóteses que podem ser consideradas em sua ação ⁽²³⁻²⁵⁾:

1. A BTX-A pode agir na membrana pre-sináptica da junção neuromuscular, inibindo a liberação do neurotransmissor acetilcolina, e produzindo mudanças químicas que atuam no relaxamento muscular e até mesmo na apoptose de neurônios em gânglios nervosos;

2. A BTX-A pode agir nas fibras aferentes da medula espinhal, reduzindo a transmissão da dor;

3. A BTX-A pode inibir a liberação de neuropeptídeos e mediadores neurogênicos inflamatórios localmente reduzindo, mais uma vez, a ativação do nervo eferente;

4. A BTX-A pode atuar diretamente no sistema nervoso central, regulando a expressão da substância P e das encefalinas, diretamente inibindo a atividade do sistema neurovascular e influenciando centralmente a dor, modulando todo o sistema de supressão da dor;

Mesmo conhecendo vários mecanismos propostos regulatórios para a dor que a BTX-A modularia, restaria a pergunta: por que ela não agiria de forma tão eficiente na NPH quanto nas outras neuropatias? É uma pergunta que gera mais dúvidas que respostas, e provavelmente a resposta está nos mecanismos fisiopatológicos intrínsecos da NPH e o HZ. De qualquer maneira, o uso de BTX-A no tratamento da NPH é bem estabelecido cientificamente, e deve ser considerado em caso de falha terapêutica no manejo desta dor.

A baixa eficácia do tratamento usual em nosso paciente, combinado com os efeitos benéficos da BTX-A, demonstrados na literatura, nos levou à decisão de tentar a administração de toxina botulínica nesse paciente.

A NPH é vinculada a fenômenos fisiopatológicos muito complexos. Ela acomete de forma importante a qualidade de vida do paciente, levando a comorbidades que devem ser evitadas abordando a dor de uma forma multidisciplinar. A sua incidência aumenta com a idade e seu diagnóstico geralmente é clínico. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, mas infelizmente, mesmo assim, pode ser que haja desenvolvimento de NPH crônica. A vacinação profilática para HZ poder ser uma opção de prevenção de NPH. Bloqueios intervencionistas precocemente realizados podem restabelecer o fluxo sanguíneo normal na região acometida pelo HZ e ajudará na redução da intensidade da dor. O tratamento da NPH envolve a utilização de fármacos específicos para dor neuropática (de forma combinada ou não), e de terapia multimodal. A toxina botulínica tipo A vem como mais uma ferramenta na tentativa de alívio da dor do paciente, e ao mesmo tempo nos ensina que seu mecanismo de ação não é somente a nível muscular, como se pensava anteriormente. Entretanto, ainda são necessários mais estudos com número maior de casos para NPH, para que possamos programar doses e quantidades corretas de aplicação para um tratamento otimizado e com melhor resultado.

REFERÊNCIAS

1. Opstelten W, Edkiof J, Neven AK, et al. Treatment of Herpes Zoster. *Can Fam Physician*. 2008; 54 (3): 373-7.
2. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of Herpes Zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician*. 2000; 61 (8): 2434-44.
3. Portella AVT, Gomes JMA, Marques HC, et al. Neuralgia pós-herpética em área anatômica pouco usual: Relato de Caso. *Ver Dor*. 2012; 13 (2): 187-90.
4. Gnann JW Jr. Vaccination to prevent herpes zoster in older adults. *J Pain*. 2008; 9 (1): S 31-6.
5. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, et al. A systematic review and meta-analysis and Risk factor for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016; 157 (1): 30-54.
6. Gilden D, Nagel M, Cohrs R, Mahalingam R, Baird N. Varicella Zoster Virus in the nervous system. *F1000 Res*. 2015; 4: 1000.
7. Naylor RM. Neuralgia pós herpética. Aspectos gerais. São Paulo. Segmento Farma.; 2004. P. 5-39.
8. Roxas M. Herpes Zoster ant postherpetic neuralgia: diagnosis and therapeutic considerations. *Altern Med Revv* 2006; 11 (2): 102- 103.

9. Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (9): 1386-91.
10. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J. Pai*. 2008; 9 Suppl 1: 53-9
- 11 - Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001; 93 (1): 1-5.
12. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (12): 1372-3.
13. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Ver*. 2011; (3): CD007076.
14. Van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, Van Essen GA, Soltker RJ, Kalkman CJ, et al. The SPINE Study or Epidural Steroids and Local Anaesthetics to Prevent Postherpetic Neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367 (9506): 219-24.
15. Ke M, Yinghui F, Xuehua H, Xiamoin L, Zhijun C, Chao H, et al. Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain Physician*. 2013; 16 (1): 15-25.
16. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg*. 2002; 94 (3): 694-700.
17. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hanson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007; 14 (9): 952-70.
18. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xiong D, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010; 11 (12): 1827-33.
19. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ionnides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blinded, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013; 29 (10): 857-64.
20. Patil S, Willett O, Thompson T, Hermann R, Ramanathan S, CDornett EM et al. Botulinum toxin: pharmacology and therapeutic roles in pain states. *Curr Pain Headach Rep*. 2016. Mar; 20 (3):15.
21. Chen YM, Chuang SK. Botulinum Toxin A might be an alternative or adjunct therapy for the treatment for trigeminal and postherpetic neuralgia. *3 Evid Based Dent Pract*. 2017. Sep; 17 (3):259-61.
22. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xiong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010. Dec; 11 (12): 1827-33.
23. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003. 43: S9-15.
24. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004. 251, Suppl 1: 11-7.
25. Xiaohu S, Wen S, Junglang Z. Clinical observation of botulinum A toxin in the treatment of post herpetic neuralgia. *Shandong Medicine*. 2008. 49: 71-4.