

O Uso da Toxina Botulínica no Controlo da Dor na Lombalgia

The Use of Botulinum Toxin to Control Low Back Pain

Bruno Guimarães⁽¹⁾ | José Barreto⁽¹⁾ | Inês Táboas⁽¹⁾ | Filomena Melo⁽¹⁾ |

Catarina Aguiar-Branco⁽¹⁾

Resumo

Introdução: A lombalgia é o distúrbio músculo-esquelético mais prevalente, afetando 40%-80% dos indivíduos em todo o mundo, representando um fator de incapacidade major na qualidade de vida e enormes custos para a sociedade. A presente revisão sistemática tem como objetivo refletir sobre a evidência científica que avalia o papel da toxina botulínica (TB) no tratamento da lombalgia.

Métodos: Foi efetuada a revisão da literatura indexada nas bases de dados: Medline (via PubMed), Web of Science e CENTRAL. Para os propósitos do estudo, foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (RCT), com pelo menos 2 meses de *follow-up*, tamanho amostral apropriado e cuja qualidade fosse adequada de acordo com os padrões da *Delphi List*.

Resultados: Nos estudos contemplados, a terapêutica com TB mostrou superioridade no controlo da dor e melhoria da capacidade funcional quando comparada com o placebo. Por outro lado, o tratamento com TB + fisioterapia apresentou maior eficácia *versus* 1) placebo + fisioterapia e *versus* 2) terapêutica de infiltrações com corticosteroide & anestésico local (triamcinolona e lidocaína) + fisioterapia, no controlo doloroso da lombalgia.

Conclusão: Apesar dos estudos abordados apontarem o papel relevante que a terapêutica com TB pode apresentar na lombalgia, a consolidação das conclusões encontradas necessita de evidência científica com maior qualidade, nomeadamente de ensaios clínicos randomizados com maior tamanho amostral, com standardização dos

outcomes avaliados e protocolos de intervenção detalhados.

A terapêutica com TB, integrada numa abordagem multimodal, pode ser uma mais-valia no tratamento da lombalgia.

Palavras-chave: Dor Lombar/tratamento farmacológico; Dor Lombar/reabilitação; Toxina Botulínica/uso terapêutico; Toxina Botulínica Tipo A/uso terapêutico;

Abstract

Introduction: Low back pain is the most prevalent musculoskeletal disorder, affecting 40%-80% of individuals worldwide, representing a major disability factor in quality of life and enormous costs for the society. The present review aims to reflect on scientific evidence that evaluates the role of botulinum toxin (BT) as a treatment of low back pain.

Methods: The present study is a systematic review. The authors reviewed the literature indexed in the databases Medline (via PubMed), Web of Science and CENTRAL. To achieve study purposes, only randomized clinical trials (RCT) were included, with at least 2 months of follow-up, appropriate sample size and in line with the standards of the *Delphi List*.

Results: In the evidence contemplated, BT therapy proved to be superior in pain control and in the improvement of functional capacity when compared with placebo. On the other hand, the treatment of BT + physiotherapy showed more effectiveness *versus* 1) placebo + physiotherapy and

(1) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV). Santa Maria da Feira, Portugal,

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMFR 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMFR Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Autor correspondente: Bruno Guimarães. email: btsguimaraes@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4577-5753>. Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV). R. Dr. Cândido Pinho 5, 4520-211 Santa Maria da Feira.

Data de submissão: março 2020

Data de aceitação: fevereiro 2021

Data de publicação: fevereiro 2021

versus 2) therapy of infiltrations with corticosteroid and local anesthetic (triamcinolone and lidocaine) + physiotherapy, regarding pain control of low back pain.

Conclusion: *Even though the approached studies indicate the important role of BT in low back pain management, the consolidation of these conclusions need scientific evidence with higher quality, larger randomized clinical trials, standardization of the evaluated outcomes and detailed intervention protocols.*

BT therapy, integrated in a multimodal approach, may be a relevant asset in the management of low back pain.

Keywords: *Botulinum Toxins/therapeutic use; Botulinum Toxins, Type A/therapeutic use; Low Back Pain/drug therapy; Low Back Pain/rehabilitation*

Introdução

A lombalgia é a causa mais comum de incapacidade em Portugal,^{1,2} na Europa,³ nos Estados Unidos^{4,5} e no Mundo.^{3,4} Afetando entre 40%-80% dos indivíduos ao longo da vida, esta condição tem um impacto significativo na morbidade populacional, com custos diretos e indiretos para a sociedade, podendo representar até um quarto da despesa com compensação aos trabalhadores na sociedade.²⁻⁴

A natureza etiológica das condições que se podem refletir em lombalgia é múltipla, e refletem a sua complexidade.^{6,7} As principais causas podem dividir-se em condições músculo-esqueléticas/ degenerativas, inflamatórias, neoplásicas e infecciosas.⁷⁻⁹ A causa mais frequente é a músculo-esquelética/ degenerativas (habitualmente de carácter mecânico, resultante de uma anomalia estrutural, trauma, abuso ou degenerescência de uma estrutura ou conjunto de estruturas anatómicas normais, sem componente inflamatório relevante), entre as quais se encontram as radiculopatias, as discopatias, o canal vertebral estenosado, as fraturas vertebrais traumáticas e/ou os síndromes miofasciais localizados.⁷⁻⁹

Apesar da patogénese da dor associada à lombalgia permanecer em larga medida inespecífica, é de supor que vários serão os mecanismos que intervêm no aparecimento e manutenção da mesma.⁷

Nas últimas décadas tem ocorrido um crescimento exponencial relativo às modalidades de tratamento disponíveis para controlo da dor e correção das causas desencadeantes de lombalgia.^{10,11} Contudo tem existido pouco consenso entre as especialidades face à melhor abordagem terapêutica para estas situações clínicas.¹¹⁻¹³

Desde a sua introdução nos anos 70, no tratamento de diferentes condições médicas (como estrabismo, blefaroespasma e distonias focais), a aplicação médica da toxina botulínica (TB) têm-se diversificado.^{14,15} Inicialmente o papel terapêutico da TB visava o controlo da contração muscular, sendo desta forma útil no tratamento de situações clínicas caracterizadas pela persistente espasticidade, espasmo muscular ou contração muscular anormal.^{14,16} Atualmente, a aplicação terapêutica da TB tem-se expandido, sendo reconhecido o seu papel clínico no controlo de síndromes dolorosas, como é o caso dos síndromes miofasciais, nevralgia do trigémino e as cervicalgias ou lombalgias.^{17,18}

A TB é uma das mais potentes neurotoxinas, existindo 7 serotipos (A a G).¹⁹ A TB, através da sua cadeia pesada (100 kDa), liga-se à porção terminal do neurónio motor, favorecendo a sua endocitose.^{19,20} A nível enzimático, a sua cadeia leve (50 kDa) cliva proteínas do complexo SNARE, responsável pela formação de pontes proteicas essenciais para a fusão da vesículas de exocitose ao nível dos terminais nervosos.^{19,20} Desta forma, a TB interfere com o processo de exocitose das vesículas sinápticas, ao nível da membrana pré-sináptica, interferindo desta forma com a libertação de acetilcolina ao nível da junção neuromuscular, contribuindo para a paralisia muscular.¹⁹⁻²¹ Este processo dura cerca de 5 dias.¹⁴ A diminuição da força muscular ocorre cerca de 2-5 dias após a injeção.¹⁴ O pico de atuação ocorre por volta das duas semanas, sendo que os efeitos clínicos duram em média 3 meses (podendo-se estender até aos 6 meses).¹⁴

Por outro lado, em semelhança com a inibição de acetilcolina na junção neuromuscular, a atuação da TB na nociceção é também veiculada pela inibição da libertação de neurotransmissores, como a substância P, glutamato e *calcitonin gene-related peptide*, entre outros.¹⁹

A presente revisão sistemática da literatura visa explorar a eficácia que a TB poderá ter no controlo da dor lombar de etiologia músculo-esquelética.

Métodos

Elegibilidade dos estudos

Foram considerados estudos que focassem a eficácia que a TB poderá ter no controlo doloroso ao nível da lombalgia inespecífica, em comparação com o placebo, ou com outras intervenções terapêuticas. Em primeira instância, o *outcome* principal avaliado foi o alívio da dor. Consideraram-se, caso existissem, igualmente como *outcomes* secundários a melhoria funcional, o *status* psicológico e redução no consumo de outros fármacos.

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (RCT), com período de *follow-up* das intervenções de pelo menos 2 meses. Consideraram-se apenas estudos com tamanho amostral, no grupo de intervenção/ grupo de controlo, de pelo menos 10 elementos.

Entre os fatores de exclusão contemplou-se: a aplicação terapêutica a outras condições patológicas que não a lombalgia, os estudos consistirem em ensaios clínicos não-randomizados, a ausência de grupo de controlo na intervenção, não acesso aos dados da intervenção, não acesso ao texto completo do artigo.

Identificação dos estudos

A estratégia de pesquisa englobou as bases de dados da Medline (através do PubMed), do Web of Science e da CENTRAL. O período temporal contemplado na pesquisa foi de 20 anos, compreendidos entre janeiro de 1999 a dezembro de 2018, sem existir restrições de linguagem. Os termos de busca utilizados contemplaram “*Botulinum Toxin*” (MeSH Term), “*BOTOX*”, “*Low back Pain*” (MeSH Term), com diversas combinações de *queries* de busca.

A última pesquisa nas bases de dados foi efetuada a 7 de Janeiro de 2019.

Seleção dos estudos

A pesquisa foi realizada de forma independente e em duplicado por dois revisores (BG e JB), que reviram os títulos e *abstracts* dos artigos encontrados na pesquisa, de acordo com os critérios de inclusão. Igualmente, ambos os revisores reviram o texto completo de todos os potenciais artigos elegíveis, *abstracts* em desacordo ou *abstracts* com insuficiente informação.

Extração dos dados

Os dois revisores extraíram e reportaram os dados de acordo com as *guidelines* do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).^{22,23} Os desacordos sobre a inclusão de um determinado trabalho foram resolvidos com base na discussão entre ambos os revisores. Caso permanecesse a discórdia, esta seria resolvida por um terceiro revisor (FM) e consenso.

Avaliação dos estudos incluídos

A qualidade da evidência encontrada foi avaliada utilizando a abordagem preconizada na *Delphi List*,²⁴ que visa avaliar a qualidade dos RCT através da resposta de 9 questões agrupadas em 8 tópicos distintos. Foram apenas incluídos estudos que satisfizessem pelo menos 6 dos 8 tópicos de avaliação incluídos na escala em causa. A concordância entre revisores foi de 0,98.

Resultados

Elegibilidade dos estudos, identificação e seleção

A estratégia de investigação identificou 125 referências, das quais 47 foram artigos potencialmente elegíveis, baseando na informação recolhida no título e *abstract*. Destes, excluiu-se 41 referências, com base na avaliação dos artigos completos (17 por serem aplicações da TB noutras situações que não lombalgia, 19 por serem ensaios clínicos não randomizados, 3 por não apresentarem grupo dados comparativos com grupo de controlo, 1 período de seguimento curto, 1 não acesso aos dados relativos à intervenção, 1 critério linguístico). No total, foram incluídos e analisados 4 estudos.²⁵⁻²⁸ A Fig. 1 mostra detalhes do diagrama de seleção de estudos.

Análise dos estudos

A data de publicação dos estudos incluídos na presente revisão está compreendida entre 2001²⁷ e 2011.²⁸ Quanto ao desenho três estudos são duplamente cegos,²⁵⁻²⁷ um estudo é simples cego.²⁸ O período de *follow-up* variou entre as 8 semanas^{27,28} e as 12 semanas.^{25,26} O número de participantes variou entre os 27²⁵ e os 67.²⁶ Ao nível da avaliação do *score* na *Delphi List*, constatou-se que 2 estudos obtiveram *score* 9^{25,27} e os restantes 2 obtiveram *score* 7^{26,28} (Tabela 1).

As intervenções em estudo incluíram a comparação de: 1) infiltração com TB *versus* infiltração de placebo (solução salina)^{25,27,28}; 2) infiltração com TB + fisioterapia *versus* infiltração de placebo (solução salina) + fisioterapia²⁶; 3) infiltração com TB + fisioterapia *vs* infiltração com corticosteroide + anestésico (triancinolona + lidocaína) + fisioterapia.²⁶

Os instrumentos de avaliação dos *outcomes* variaram nos diferentes estudos. Dois dos estudos avaliaram a dor através do uso da *Visual Analogue Scale* (VAS) e a incapacidade funcional através do questionário *Oswestry low back pain disability*^{27,28}; 1 estudo avaliou a dor através da VAS²⁶; e por fim, 1 estudo avaliou a dor através da VAS e do *Lattinen test*, a incapacidade funcional através do *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire* e o comprometimento psicológico (ansiedade e depressão causadas pela dor inerente à condição patológica) através das escalas *Hospital Anxiety and Depression* (HAD-A e HAD-D) e *Spielberger State-Trait Anxiety Index* (STAI).²⁵

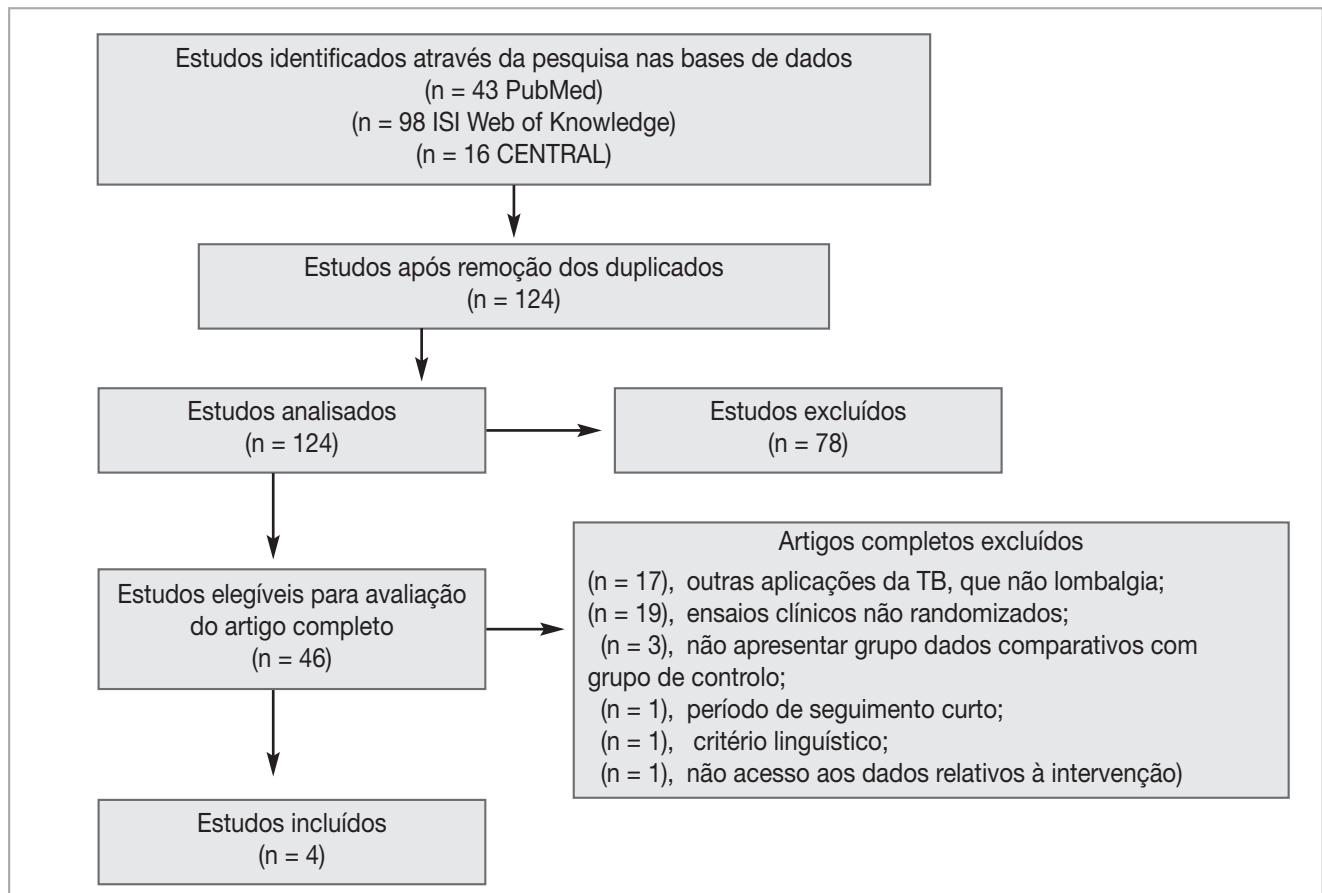


Figura 1 - Diagrama da revisão sistemática da literatura e que reflete o processo de seleção da evidência científica utilizada.

Tabela 1 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na *Delphi List*.

	Foster <i>et al</i> (2001)	Fishman <i>et al</i> (2002)	De Andrés <i>et al</i> (2010)	Jazayeri <i>et al</i> (2011)
1. Alocação de tratamento				
a) Foi realizada randomização?	1	1	1	1
b) Foi a alocação ao tratamento oculta?	1	1	1	1
2. Foram os grupos, no início do estudo, similares face aos aspetos de prognóstico?	1	0	1	1
3. Foram os critérios de seleção explícitos?	1	0	1	1
4. Foi o avaliador do outcome “cego”?	1	1	1	0
5. Foi o provedor do tratamento “cego”?	1	1	1	0
6. Foi o paciente “cego” à intervenção?	1	1	1	1
7. Foram apresentadas as estimativas pontuais e medidas de variabilidade para o outcome principal?	1	1	1	1
8. A avaliação englobou a análise de intenção-de-tratar?	1	1	1	1
Score	9	7	9	7

Tabela 1 - Sumário das características dos estudos incluídos

	Número de participantes e Critérios Seleção	Intervenção em comparação	Outcomes Avaliados	Período de Follow-up	Score Qualidade Metodológica Delphi List
Foster <i>et al</i> , 2001	31 (15 TB e 16 placebo) lombalgia (entre L1 e S1), duração da dor igual ou superior a 6 meses e lateralidade da dor (unilateral ou bilateral)	Infiltração com TB vs infiltração de placebo	<u>Dor</u> - VAS <u>Incapacidade funcional</u> - OLPDQ	8 semanas (avaliação às 3 e 8 semanas)	9
Fishman <i>et al</i> , 2002	67 (21 TB + fisioterapia, 15 placebo + fisioterapia e 31 triamcinolona e lidocaína + fisioterapia) lombalgia em pacientes com síndrome piriforme, comprovado por teste FAIR	Infiltração com TB + fisioterapia vs infiltração de placebo (solução salina) + fisioterapia Infiltração com TB + fisioterapia vs infiltração com corticosteroide + anestésico (triamcinolona + lidocaína) + fisioterapia	<u>Dor</u> - VAS	12 semanas (avaliações a cada 2 semanas)	7
De Andrés <i>et al</i> , 2010	27 (27 TB e 27 placebo) lombalgia com duração igual ou superior a 6 meses em pacientes entre os 20 e os 70 anos; presença bilateral de <i>trigger points</i> ; estimulação mecânica dos <i>trigger points</i> causa dor local ou irradiada; falência do tratamento conservador e da fisioterapia	Infiltração com TB vs infiltração de placebo	<u>Dor</u> - VAS e Lattinen test <u>Incapacidade funcional</u> - OLPD <u>Perfil Psicológico (Anxiedade e Depressão)</u> - <i>Hospital Anxiety and Depression</i> (HAD-A e HAD-D) e STAI	12 semanas (avaliação aos 15, 30 e 90 dias)	9
Jazayeri <i>et al</i> , 2011	50 (25 TB e 25 placebo) lombalgia com duração igual ou superior a 6 meses em pacientes entre os 18 e os 55 anos e que aceitaram integrar o estudo	Infiltração com TB vs infiltração de placebo	<u>Dor</u> - VAS <u>Incapacidade funcional</u> - OLPD	8 semanas (avaliação às 4 e 8 semanas)	7

VAS - Visual Analogue Scale, OLPDQ - Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, STAI - Spielberger State-Trait Anxiety Index

Efeito da intervenção: TB versus Placebo

Foster e colaboradores²⁷ realizaram um estudo que incluiu 31 participantes (15 infiltração com TB versus 16 infiltração de placebo (solução salina)). O tratamento no grupo TB consistiu em 5 injeções na região lombar (L1-L5) ou, em caso de dor na região sagrada, na região lombosagrada (L2-S1), unilateralmente, sendo que em cada local eram infiltrados 40 unidades de BOTOX[®] (total de 200 unidades por tratamento). Na terceira semana de *follow-up*, 13 dos 15 participantes (86%) do grupo TB e 5 dos 16 participantes (31%) do grupo controle experienciaram alívio da dor. O grau de alívio da dor, na VAS, excedeu os 50% (face avaliação *baseline*) em 11 dos 15 participantes (73,3%) do grupo TB em comparação com 4 dos 16 participantes (25%) do grupo de controle ($p=0,012$). Na oitava semana de *follow-up*, 9 dos 15 participantes (60%) do grupo TB e 2 dos 16 participantes (12,5%) do grupo placebo ($p=0,009$) experienciaram alívio da dor, na VAS, que excedia os 50% (face avaliação no *baseline*). No que toca ao grau de incapacidade, avaliado no *Oswestry low back pain disability questionnaire*, na oitava semana de *follow-up*, 10 dos 15 participantes (66,7%) do grupo TB e 3 dos 16 participantes (18,8%) do grupo placebo ($p=0,011$) apresentavam melhoria (face avaliação no *baseline*). Nenhum participante piorou nos parâmetros de dor ou incapacidade após tratamento com toxina botulínica, enquanto que 2 participantes reportaram aumento da dor após tratamento placebo.

Jazayeri e colaboradores²⁸ abordaram 50 participantes (25 participantes infiltração com TB versus 25 participantes infiltração de placebo – solução salina de NaCl). O tratamento no grupo TB consistiu em 5 injeções de DYSPORT[®], com 40 U cada, em pontos equidistantes entre L1 e S1. Na quarta semana de *follow-up*, com melhoria de 50% a nível da dor (face avaliação no *baseline*) constatou-se em 19 participantes (76%) do grupo TB em comparação com 5 participantes (20%) do grupo de controle ($p<0,005$). Na oitava semana de *follow-up*, 16 participantes (64%) do grupo TB e 3 participantes (12%) do grupo placebo ($p<0,011$) apresentavam um grau de alívio da dor superior 50% (face avaliação no *baseline*). No que toca ao grau de incapacidade, avaliado no *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire*, na oitava semana de *follow-up*, 17 participantes (68%) do grupo TB e 3 participantes (12%) do grupo placebo ($p<0,005$) apresentavam melhoria (face avaliação no *baseline*).

De Andrés e colaboradores²⁵ incluíram 27 participantes no seu estudo (27 infiltração unilateral com TB versus 14 infiltração contralateral de placebo (solução salina, NaCl 0,9%) ou 13 infiltração de bupivacaina 0,25% - indivíduos afetados por síndromes bilaterais, em que o músculo e o seu contralateral estariam afetados, sendo que desta forma os participantes serviam de caso e controle, mediante o

grupo muscular em causa). O tratamento no grupo TB consistiu na infiltração de 50 unidades de BOTOX[®] para ambas regiões localizadas: 1) no ponto médio de uma linha imaginária que conectaria a parte terminal das apófises transversas de L3 e L4 e 2) imediatamente acima do ponto médio da crista ilíaca. Não houve diferença estatisticamente significativa na redução da VAS entre o grupo TB e o grupo de controle. Da mesma forma, não se verificaram diferenças entre a intervenção e o placebo no que se refere ao estado psicológico e melhoria da capacidade funcional. Contudo, apesar da tendência para o decréscimo na VAS, após a intervenção em ambos os grupos, os participantes apenas reportaram alívio significativo com a intervenção aquando intervenção com TB (atendendo ao *score VAS baseline*, neste grupo), com reduções de: 20% aos 15 dias (intervalo de confiança [IC] da diferença, 0,46 – 2,43; $p = 0,006$), 20% aos 30 dias (IC da diferença, 0,58 – 2,24; $p = 0,002$) e 22% aos 90 dias (IC da diferença, 0,67 – 2,52; $p = 0,002$).

Efeito da intervenção: TB + Fisioterapia versus Placebo + Fisioterapia & TB + Fisioterapia versus Infiltração com fármaco + Fisioterapia

Pelo seu lado, Fishman e colaboradores²⁶ analisaram um total de 67 participantes, divididos em 3 grupos (21 no grupo TB + fisioterapia versus 15 no grupo placebo + fisioterapia versus 31 no grupo triamcinolona e lidocaína + fisioterapia). O tratamento no grupo TB consistiu na infiltração nos pontos motores do músculo piriforme, medialmente à sua junção musculotendinosa, com 2 mL contendo 200 U de BOTOX[®]. No caso o *outcome* avaliado referia-se a uma melhoria de 50% ou mais, na VAS, em cada das últimas duas visitas após a intervenção. Constatou-se que 65% dos participantes do grupo TB + fisioterapia versus 32% no grupo triamcinolona e lidocaína + fisioterapia ($p = 0,044$) versus 6% no grupo placebo + fisioterapia ($p = 0,001$) atingiram o *outcome* definido, demonstrando diferenças significativas.

Discussão

O espectro de opções terapêuticas disponíveis para abordar e controlar o processo doloroso da lombalgia tem aumentado e diversificado. A este nível, a infiltração com TB tem sido um recurso terapêutico cada vez mais utilizado para controle da dor em casos de lombalgia. Neste contexto, torna-se fulcral avaliar a eficácia terapêutica desta modalidade, face às demais opções, no sentido de facilitar a orientação terapêutica.

Os resultados dos estudos analisados nesta revisão apontam para a superioridade do tratamento com TB quando comparado com o placebo isoladamente ou com fisioterapia, mas também quando comparado com

infiltração de corticoesteróide + anestésico local ou com acupuntura. Resultados similares foram observados em outros estudos.²⁹⁻³²

Contudo a qualidade dos estudos atuais levanta algumas questões sobre a generalização dos resultados encontrados. Efetivamente o volume de evidência que suporta os resultados encontrados é pequeno.

Por um lado, os estudos encontrados, em geral, debruçam-se sobre um número reduzido de participantes, sendo que as características das populações (faixa etária, etiologia da lombalgia, período de seguimento) em estudo nem sempre são passíveis de comparação inter-estudos, levantando por vezes questões sobre as comparações intra-estudo (por exemplo, no estudo de Fishman e colaboradores,²⁶ na descrição da população que incorporam os diversos grupos, constata-se que idade média do grupo TB é de 53,69 (\pm 13,3) anos *versus* idade grupo triamcinolona + lidocaína é de 55,5 (\pm 13,6) vs idade grupo placebo é de 60,75 (\pm 11,53); não tendo sido avaliado se esta diferença poderia ter-se refletido com impacto nos resultados encontrados).

Por outro lado, as escalas utilizadas para analisar a eficácia das intervenções, bem como as próprias intervenções diferem entre os estudos encontrados. Por fim, existem diferentes aspetos metodológicos que não são definidos em alguns dos estudos (preparação, tipo de toxina, dose e volume de TB utilizadas; condições em que decorreram as intervenções – protocolos de intervenção, material utilizado, local de injeção; número de injeções, condições em que decorreram as avaliações da intervenção – processo de recolha dos dados, metodologia de avaliação do *outcome*: escalas/ questionários). As questões metodológicas mencionadas contribuem para a heterogeneidade dos estudos, o que conseqüentemente dificulta as conclusões e a agregação dos resultados encontrados. Igualmente, contribuem para levantar questões face à reprodutibilidade/generalização dos resultados, nomeadamente no reconhecimento potenciais fatores determinantes na referenciação ou não este tratamento (a título de exemplo, nenhum dos estudos analisados reportou efeitos adversos associados à intervenção com TB, apesar de existirem relatos na literatura de possíveis efeitos adversos associados a esta terapêutica,^{33,34} em particular pelo facto

de a diminuição excessiva da força muscular poder comprometer o processo de reabilitação³⁴).

Efetivamente, estes aspetos refletem-se nas recomendações atuais de terapêutica para a lombalgia. De facto, ao analisar as *guidelines* internacionais,^{11,12,29,35} constata-se que globalmente entre estratégias preconizadas encontram-se: de informação/ educação do paciente, atividade física e exercício, terapêutica manual (manipulação espinhal, mobilização espinhal e massagem), tratamento invasivo (acupuntura), tratamento psicológico e terapêutica farmacológica (sendo a primeira linha composta por paracetamol, AINE e opiáceos) e intervenção cirúrgica. Ainda no contexto das indicações atuais, a aplicação de outras terapêuticas não farmacológicas, como eletroterapia (terapia laser, ultrassons), *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) ou ortóteses lombares não está preconizada. Por sua vez, especificamente o tratamento de infiltração com TB não está preconizado (por vezes nem aparecer contemplado nas recomendações), possivelmente refletindo a ausência de evidência científica consolidada e de qualidade sobre o tema.^{11,12,29,35}

Tal facto reflete também uma das dificuldades deste estudo, que consistiu em valorizar e quantificar os vieses encontrados na evidência selecionada.

Conclusão

A presente revisão sistemática procurou refletir sobre o papel que a TB poderá ter no tratamento da lombalgia. Este trabalho, dado ser mais atual e ter uma abordagem metodológica distinta permite atualizar e englobar mais evidência que trabalhos anteriores.^{12,29,36,37} No entanto as conclusões encontradas são similares ao descrito previamente.^{36,37}

Assim, são necessários novos RCTs, com tamanhos amostrais mais significativos, períodos de seguimento prolongados, maior detalhe e homogeneidade dos protocolos de intervenção efetuados, que comparem a intervenção com TB com os tratamentos *gold-standard* atualmente preconizados, com metodologias de avaliação do *outcome* *standardizadas*.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship. Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Cunha-Miranda L, Carnide F, Lopes MF. Prevalence of rheumatic occupational diseases - PROUD study. *Acta Reumatol Port.* 2010;35:215-26.
- Gouveia N, Rodrigues A, Eusebio M, Ramiro S, Machado P, Canhão H, et al. Prevalence and social burden of active chronic low back pain in the adult Portuguese population: results from a national survey. *Rheumatol Int.* 2016; 36:183-97.
- Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2015; 49.
- Machado D, Kumar A, Jabbari B. Abobotulinum Toxin A in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Toxins.* 2016;8:374. doi: 10.3390/toxins8120374
- Ney JP, Difazio M, Sichani A, Monacci W, Foster L, Jabbari B. Treatment of chronic low back pain with successive injections of botulinum toxin a over 6 months: a prospective trial of 60 patients. *Clin J Pain.* 2006; 22:363-9.
- Grochowski CO, Cartmill M, Reiter J, Spaulding J, Haviland J, Valea F, et al. Anxiety in first year medical students taking gross anatomy. *Clin Anat.* 2014;27:835-8. doi: 10.1002/ca.22398.
- Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarello M, Manfredini ME, Fanelli G. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Research* 2016; 5.
- Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation.* 2014; 17:11-7.
- Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J.* 2010;10:514-29.
- Grewal H, Grewal BS, Patel R. Nonsurgical interventions for low back pain. *Primary Care.* 2012;39:517-23.
- National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guidelines: Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National NICE; 2016.
- Chou R, Huffman LH. Evaluation and Management of Low Back Pain. 2011.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2017.
- Gerwin R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: a critical review of the literature. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:413-22.
- Singh JA. Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidence-based review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:105-18. doi: 10.1177/1759720X09357113.
- Yoon SJ, Song SH, Kim YJ, Kang HY, Lee SH. Biomechanical Evaluation of Refractory Chronic Low Back Pain Treatment with Botulinum Toxin Type A. *J Musculoskelet Pain.* 2014; 22:152-9.
- Godoy IR, Donahue DM, Torriani M. Botulinum toxin injections in musculoskeletal disorders. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20:441-52. doi: 10.1055/s-0036-1594284.
- Zhang T, Adatia A, Zarin W, Moitri M, Vijenthira A, Chu R, et al. The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta analysis. *Inflammopharmacology.* 2011;19:21-34.
- Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology.* 2013;306:124-46.
- Barbano RL. Botulinum toxins in clinical practice: Gaps in knowledge. *Neurol Clin Pract.* 2016; 6:206-8.
- Durand A, Serment G. Toxines botuliques: utilisation pratique. *Ann Readapt Med Phys.* 2003;46:386-8. doi: 10.1016/s0168-6054(03)00131-4.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015; 4:1.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015; 349:g7647.
- Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51:1235-41.
- De Andres J, Adsuara VM, Palmisani S, Villanueva V, Lopez-Alarcon MD. A double-blind, controlled, randomized trial to evaluate the efficacy of botulinum toxin for the treatment of lumbar myofascial pain in humans. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:255-60. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d23241.
- Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:936-42. doi: 10.1097/00002060-200212000-00009.
- Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2001;56:1290-3.
- Jazayeri SM, Ashraf A, Fini HM, Karimian H, Nasab MV. Efficacy of botulinum toxin type a for treating chronic low back pain. *Anesthesiol Pain Med.* 2011; 1:77-80.
- Chou R, Loeser JD, Owens DK, Rosenquist RW, Atlas SJ, Baisden J, et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine.* 2009; 34:1066-77.
- Gobel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain.* 2006;125:82-8.
- Nagarajan V, Al-Shubaili A, Ayad YM, Alexander J, Al-Ramezi K. Low back ache treatment with botulinum neurotoxin type A. Local experience in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2007;16:181-6. doi: 10.1159/000100387.
- Yoon SJ, Ho J, Kang HY, Lee SH, Kim KI, Shin WG, et al. Low-dose botulinum toxin type A for the treatment of refractory piriformis syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007; 27:657-65.
- Bakheit AM. The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Curr Drug Saf.* 2006;1:271-9. doi: 10.2174/15748860677934431.
- Crowner BE, Torres-Russotto D, Carter AR, Racette BA. Systemic weakness after therapeutic injections of botulinum toxin a: a case series and review of the literature. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33:243-7.
- Bernstein IA, Malik Q, Carville S, Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017; 356:i6748.
- Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD007533. doi: 10.1002/14651858.CD007533.pub3.
- Waseem Z, Boulias C, Gordon A, Ismail F, Sheehan G, Furlan AD. Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD008257. doi: 10.1002/14651858.CD008257.pub2.