

Andreia Almeida Alves

Neuropatia Trigeminal Pós-Herpética: do diagnóstico ao tratamento

Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade das Ciências da Saúde

Porto, 2019

Andreia Almeida Alves

Neuropatia Trigeminal Pós-Herpética: do diagnóstico ao tratamento

Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade das Ciências da Saúde

Porto, 2019

Andreia Almeida Alves

Neuropatia Trigeminal Pós-Herpética: do diagnóstico ao tratamento

Revisão Narrativa

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

(Andreia Almeida Alves)

Resumo

A neuropatia trigeminal pós-herpética é uma dor neuropática periférica crônica, caracterizada por dor facial persistente ou recorrente, durante 3 meses ou mais, após um episódio agudo de herpes zóster. A sua incidência após este episódio é de aproximadamente 10%. Esta neuropatia trigeminal reduz drasticamente a qualidade de vida dos doentes, devendo o médico dentista estar em alerta para esta doença. A presente revisão narrativa tem como objetivo aprofundar o estudo da prevenção e tratamento desta patologia. O diagnóstico é clínico, e é realizado com base na história clínica e pela exclusão de outras dores neuropáticas orofaciais. Os métodos de prevenção recaem sobre a vacinação e as terapias antivirais. O tratamento de primeira linha é farmacológico, com recurso a anticonvulsivantes, antidepressivos e terapias tópicas. Encontram-se igualmente disponíveis tratamentos cirúrgicos e outras terapias alternativas.

Palavras-chave: Dor; dor neuropática; varicela zoster; herpes zoster; neuropatia trigeminal pós-herpética

Abstract

Post-herpetic trigeminal neuropathy is a chronic peripheral neuropathic pain characterized by persistent or recurrent facial pain for 3 months or more after an acute episode of herpes zoster. Its incidence after this episode is approximately 10%. This trigeminal neuropathy drastically reduces the quality of life of patients, and the dentist should be on the alert for this disease. The purpose of this narrative review was to investigate the study of the prevention and treatment of this pathology. The diagnosis is clinical, and it is performed based on the clinical history and the exclusion of other orofacial neuropathic pains. Prevention methods fall on vaccination and antiviral therapies. The first line treatment is pharmacological, with the use of anticonvulsants, antidepressants and topical therapies. Surgical treatments and other alternative therapies are also available.

Keywords: Pain; neuropathic pain; varicella zoster; herpes zoster; post-herpetic trigeminal neuralgia.

**Aos meus pais, que todos os dias batalham,
para ser possível a concretização dos meus sonhos.**

Agradecimentos

Às minhas melhores pessoas, os meus pais, agradeço com todo o meu coração, o amor, a força, o apoio, a educação e a extrema dedicação a mim desde o dia em que nasci, passando por todos os momentos importantes, até agora, o dia em que apresento este trabalho e me torno médica dentista. Obrigada, meu Jorge e minha Lúcia por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos e permitirem tornar-me na mulher que sou hoje.

Aos meus avós maternos, os meus segundos pais, agradeço pelos ensinamentos que levo para a vida, e por todos os anjos, a quem rezam diariamente para me guiarem no meu caminho. Obrigada minha Maria e meu Manuel, por todo o amor de avós.

Aos meus padrinhos, pelo carinho, ajuda e educação que sempre me proporcionaram. Obrigada meu Joaquim e minha Maria das Dores. Ao meu primo, meu irmão de coração, pela confiança, orientação e incentivo em todos os meus projetos. Obrigada meu Carlos por estares sempre lá.

Aos meus tios, Zé, Jorge, João e Helena, pelo carinho e disponibilidade e alegria que sempre me fizeram sentir. Obrigada.

Aos meus primos Diogo e Joana, por me ensinarem que a vida pode ser alegre e fácil.

Às minhas adoráveis amigas, Bárbara, Sofia, Vanessa e Carla pelos concelhos em todos os momentos menos bons e pelas festas em todos os momentos felizes, sem vocês não seria nada igual. Obrigada pela verdadeira amizade e loucuras.

À minha amiga e binómia Eva, pela partilha, paciência e determinação ao longo do percurso académico, e pelas sábias palavras nos momentos mais difíceis.

À minha Flávia, companheira da maior aventura, o intercâmbio no Brasil, obrigada pela maravilhosa amizade, maluqueira e músicas boas que me proporcionas.

À minha orientadora, Prof. Doutora Cláudia Barbosa, obrigado pela sua disponibilidade, empenho, ensino e confiança. Sem si este trabalho não seria possível.

Por último, mas não menos importante, aos meus amáveis amigos e professores, que a vida, a faculdade e o Brasil me deu, obrigada por estarem desse lado a acreditar em mim.

Índice Geral

Lista de Siglas e Abreviaturas	X
I -Introdução	1
1. Materiais e métodos.....	2
II - Desenvolvimento	3
1. Definição, classificação e etiologia da neuropatia trigeminal pós-herpética.....	3
2. Fisiopatologia e mecanismo da dor na neuropatia trigeminal pós-herpética.....	4
3. Epidemiologia: prevalência e incidência de herpes zoster e neuropatia trigeminal pós-herpética.....	5
4. Fatores de risco da neuropatia trigeminal pós-herpética	6
5. Características clínicas, quadro sintomático e critérios de diagnóstico clínico....	7
6. Diagnóstico diferencial e exames complementares.....	8
7. Prevenção de neuropatia pós-herpética	8
7.i Desenvolvimento histórico da vacina, a sua aplicação e recomendação.....	8
7.ii Tratamentos e fármacos para prevenir herpes zoster e neuropatia trigeminal pós-herpética.....	9
8. Tratamento da neuropatia trigeminal pós herpética	10
8.i Tratamento farmacológico.....	10
8.ii.....	11
Tratamento cirúrgico e outras abordagens alternativas	11
III – Discussão	13
IV- Conclusão.....	15
Bibliografia.....	16

Lista de Siglas e Abreviaturas

- ACIP - Advisory Committee for Immunization Practices
- FDA – Food and Drug Administration
- HZ - Herpes Zoster (HZ)
- ICHD-3 beta - International Classification of Headache Disorders, , na sua versão 3 beta (ICHD-3 beta)
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- ISAP – International Association for the Study of Pain
- IHS - International Headache Society
- NPH - Neuropatia Pós-Herpética
- NTPH - Neuropatia Trigeminal Pós-Herpética (NTPH)
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PNV - Programa Nacional de Vacinação
- QV - Qualidade de vida
- SNC – Sistema nervoso central
- SNP – Sistema nervoso periférico
- SPP - Sociedade Portuguesa de Pediatria
- VVZ - Vírus da varicela zoster (VVZ)
- VZ -Varicela zoster (VZ)

I -Introdução

A neuropatia trigeminal pós-herpética (NTPH) é uma dor neuropática periférica crónica que acomete a face em qualquer um dos trajetos do nervo trigémio, caracterizada por cefaleia ou dor facial persistente ou recorrente, durante pelo menos 3 meses. Após o indivíduo contactar com o vírus da varicela zoster, este é armazenado nos gânglios da raiz dorsal, onde fica guardado o resto da vida. Quando o vírus é reativado, manifesta a sua forma secundária, o herpes zoster (HZ). Se neste período não há controlo da dor, vai ocorrer gradualmente a destruição do tecido nervoso. Este, lesado, faz manifestar esta patologia (Johnson *et al.*, 2008; Baron *et al* 2010; Hadley *et al.*, 2016). O doente, dependendo de vários fatores, incluindo o seu grau de imunidade, pode desenvolver neuropatia pós-herpética (NPH) (Kaye and Argoff, 2014).

O diagnóstico da NTPH nem sempre é claro. É necessário identificar todos os critérios de inclusão. Para este quadro clínico ser considerado, tem de estar presente a infeção por varicela zoster e excluir todas as patologias que poderão provocar quadros sintomatológicos semelhantes (ICHD-3 beta.) A NTPH é de difícil resolução e o seu diagnóstico e tratamento é multidisciplinar. Os médicos dentistas podem integrar a equipa de tratamento de forma a proporcionar ao doente um alívio/resolução dos seus sintomas, principalmente a elevada dor que sentem e que persiste ao longo do tempo (Kaye and Argoff, 2014; O'Neill *et al.*, 2017).

Esta patologia, no âmbito da medicina oral e da dor orofacial, é uma área importante para os médicos dentistas. O seu estudo deve ser aprofundado, no sentido de se avaliarem as terapêuticas com melhor custo-benefício e que proporcionem melhor qualidade de vida aos doentes.

O objetivo, desta revisão narrativa, foi avaliar os métodos de prevenção, determinar os tratamentos recomendados e autorizados como primeira escolha, e investigar as terapias alternativas aos tratamentos primários fracassado da NTPH.

1. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica da referida revisão, foi realizada a partir das bases de dados Pubmed/Medline, B-on, SciELO e ScienceDirect, com limitação temporal (2009-2019), e com recurso às seguintes palavras-chave: “*post-herpetic trigeminal neuralgia*”, “*neuropathic pain*”, “*herpes zoster*”, “*varicella zoster*”, “*prevention*”, “*treatment*”.

Relativamente à metodologia da pesquisa, foram apenas selecionados artigos redigidos no idioma Inglês e do tipo: estudos clínicos, casos clínicos, ensaios clínicos, estudos comparativos, estudos clínicos controlados, meta-análises, estudos multicêntricos, estudos randomizados controlados e revisões sistemáticas, tendo sido obtidos 376 artigos. A seleção inicial foi realizada com base na leitura do título e do resumo, tendo sido rejeitados todos aqueles que divergiam substancialmente da temática em estudo ou cuja disponibilidade estava impossibilitada, tendo sido obtidos 291 artigos. Posteriormente, a exclusão foi determinada pela análise do conteúdo integral de cada artigo, tendo culminado num total de 65, a realização deste trabalho escrito. Foram também consultados e utilizados dois *websites*, para obtenção de informação relevante para a redação deste trabalho.

II - Desenvolvimento

1. Definição, classificação e etiologia da neuropatia trigeminal pós-herpética

A neuropatia trigeminal pós-herpética (NTPH), anteriormente definida como neuralgia pós-herpética trigeminal, é uma síndrome de dor crônica neuropática (Johnson *et al.*, 2008; Hadley *et al.*, 2016). A definição de NTPH aceita pela comunidade médica assenta na terceira versão da *International Classification of Headache Disorders (ICHD-3 beta)*. Inclui esta patologia nas neuropatias dolorosas cranianas e outras dores faciais, inserindo-a no sub-grupo das dores neuropáticas trigeminais. Segundo a mesma versão, o doente com esta patologia descreve uma “Cefaleia e/ou dor facial persistente ou recorrente durante, pelo menos, 3 meses, na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigémio, com alterações sensitivas variáveis, causada por herpes zoster (HZ).”.

Segundo Baron *et al* (2010), a NTPH pode ser classificada com base na anatomia da neuropatia. Neste caso, é uma neuropatia periférica dolorosa, e pode apresentar-se com expressão focal ou multifocal. A localização de maior afetação da NTPH é o ramo oftálmico (O'Neill *et al.*, 2017).

O HZ é uma manifestação secundária do vírus alfa herpes humano, que causa primariamente a varicela zoster (VZ), vulgarmente chamada de varicela. Depois do vírus da VZ (VVZ) ser introduzido no organismo, ocorre uma ligação e latência deste, nos gânglios da raiz dorsal, onde fica armazenado. Aqui, vai afetando o tecido nervoso primário aferente até aos nervos espinais e sensitivos cranianos (Johnson *et al.*, 2008), disseminando-se para a pele (Schmader and Dworkin, 2011). A infeção primária é manifestada normalmente, em crianças e adolescentes, mas pode ocorrer em adultos. A VZ e o HZ são contagiosos, com potencial de transmissão pelas lesões vesiculosas da pele. O VVZ latente pode permanecer anos sem causar sintomas, mas nas situações de imunodepressão, a infeção no sistema nervoso sensorial pode sofrer reativação, e manifestar-se secundariamente como HZ (Hadley *et al.*, 2016; Gershon, 2017). Segundo Johnson *et al.* (2008), os fatores de risco para esta infeção viral são a idade, que aumenta a severidade de HZ, e a imunossupressão, que deriva de terapias químicas, radiológicas e uso de corticoides. Também estão mais suscetíveis os doentes transplantados, os autoimunes, doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e doentes em crises de stress.

O HZ manifesta-se sobre a forma de vesículas. Podem ser unilaterais, desde únicas ou agrupadas e na fase final, podem originar crostas na pele e úlceras no tecido mucoso. O HZ pode afetar vários dermatómos (Jeon, 2015), como o torácico, o craniano (trigeminal), o cervical, o lombar e o sacrado (Shiraki *et al.*, 2018). Segundo Hupp e Firriolo (2013), a maior frequência é relatada no dermatomo torácico. O ramo trigeminal é afetado entre 8% a 28% dos doentes com HZ. Dentro deste, a divisão oftálmica é a mais atingida, na ordem dos 80%, denominando-se HZ oftálmico. Conforme Hadley *et al.* (2016), quanto mais dermatómos o HZ afetar, mais claro é o indício de imunossupressão, podendo ser prenúncio de morte.

Os sintomas gerais associados à HZ são prurido e dores intensas a constantes. Podem ser dores fortes, do tipo queimor, formigueiro ou dormência. A conclusão da dor pode ocorrer imediatamente após a erupção das vesículas ou dentro de 30 dias. Se permanecer até 120 dias, trata-se de um quadro de neuralgia herpética subaguda. Se persistir mais de 120 dias descreve-se como NTPH, uma das complicações mais graves do HZ (Calianno and O'shea, 2013; *ICHD-3 beta*). Estão ainda descritas por Johnson *et al.* (2008), complicações como as infeções secundárias por bactérias, danos ao nível ótico, paralisias motoras, encefalite, síndrome Guillain-Barré e disseminação visceral. E conforme Gershon (2017) meningoencefalites, pneumonia, hepatites, mielites, patologias vasculares, doenças gastrointestinais e acidente vascular cerebral.

2. Fisiopatologia e mecanismo da dor na neuropatia trigeminal pós-herpética

A dor neuropática é uma dor crónica que é classificada segundo a sua fisiopatologia. Os estudos de Hama *et al.* (2009), Baron *et al.* (2010), Gater *et al.* (2014), Hadley *et al.* (2016), Feller *et al.* (2017) e Shiraki *et al.* (2018), indicam que a fisiopatologia da dor NTPH pode ser explicada por vários mecanismos e fenómenos como a sensibilização periférica, sensibilização central e dor espontânea.

O vírus ativo após o episódio de HZ vai espalhar-se ao longo dos nervos devido à resposta inflamatória e imunológica. Assim, danifica os neurónios centrais e leva à morte dos periféricos, explicando a dor espontânea de NTPH pela anormal reorganização de estímulos dolorosos e inervação desordenada. Os sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) perdem a capacidade de inibir a dor nociceptiva. Isto provoca descargas ectópicas espontâneas, em que o doente sente uma dor desproporcional com estímulos não dolorosos. Este processo denomina-se de

sensibilização periférica. Quanto à sensibilização central, é explicada pela excitabilidade dos neurónios de segunda ordem devido à lesão direta do vírus, juntamente com a transmissão de impulsos nervosos ao SNP e medula. Assim, as vias de dor inibitórias descendentes estão prejudicadas, tal como os cornos dorsais descoordenados (Hadley *et al.*, 2016). Estas alterações são notadas pelo doente como alodínia e hiperalgesia secundária (Hama *et al.*, 2009; Feller *et al.*, 2017).

A alodínia pode ser mecânica, térmica e tátil e ocorre devido à diminuição do seu limiar de estimulação das fibras C e aumento da frequência de despolarização, o que provoca a dor espontânea. Celularmente, há aumento do número de canais de sódio e de potássio dependentes de voltagem, o que favorece este fenómeno de rápida polarização e despolarização (Hadley *et al.*, 2016). Estes fenómenos podem também ser explicados pela compressão vascular do nervo trigémio combinada com NPH (O'Neill *et al.*, 2017). A qualidade e os sintomas sensoriais da dor NPH trigeminal são diferentes comparativamente à dos restantes dermatómos. No trigémio ocorre uma maior intensidade de formigueiro e dormência, mas uma menor intensidade de queimor e alodínia. Na face, devido à perda das funções aferentes, o sistema sensorial é negativo e há maior presença de sinais de degeneração. Há, então, menor sensibilização central e menor sensibilização aos nociceptores comparado com NPH noutras regiões do corpo. Em estudos animais, foi registado no nervo infraorbitário que as descargas contínuas e os recetores mecanosensíveis dos axónios mielinizados e não mielinizados são muito menos frequentes. Não foi encontrada regulação a nível central quando há lesão por constrição nervosa (Rehm *et al.*, 2018). As vias nociceptivas e não nociceptivas trigeminais são afetadas. A dor paroxística é associada à desmielinização das fibras nervosas (Hupp e Firriolo, 2018).

3. Epidemiologia: prevalência e incidência de herpes zoster e neuropatia trigeminal pós-herpética

Segundo a literatura (Johnson *et al.*, 2008; Hadley *et al.*, 2016; Mareque *et al.*, 2019), na América do Norte, mais de 95% dos jovens adultos manifestam o anticorpo da VZ e como tal, um elevado risco no desenvolvimento de HZ. Mareque *et al.* (2019), afirmam que a partir dos 50 anos, toda a população possui o VVZ. O vírus, afeta 85% das crianças (5 aos 9 anos), bem como, 94% entre os 15 e os 34 anos. A estimativa da incidência de HZ na população geral é de 20% a 30% (Gershon, 2017), mas se

observarmos a partir dos 85 anos, a incidência pode duplicar até aos 60% (Schmader, 2016). As idades com maior incidência de HZ é dos 50 aos 79 anos (Walker *et al.*, 2018), mais frequente em mulheres (Shiraki *et al.*, 2018).

A prevalência da neuropatia é proporcional ao grau de dor, inflamação e severidade cutânea do período agudo de HZ (Yoon, 2011). Segundo Lukas *et al.* (2012) e a *Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP)*, o progresso para NPH varia de 10 a 20%. Conforme Pak and Hung (2017), a NPH é rara em jovens e incomum até aos 40 anos. O género mais afetado é o feminino. A incidência aumenta a partir dos 60 anos (Feller *et al.*, 2017). Aos 70 anos, 28% dos indivíduos manifestam NPH (Pickering and Leplege, 2011). A epidemiologia sobre a afetação no nervo trigémio ainda não está bem documentada. Segundo Wilhour and Nahas (2018), dos casos de HZ, 10% a 20% dos doentes sofrem afetação do nervo trigémio. Mas, conforme Hupp e Firriolo (2018), o HZ afeta entre 8% a 28% o nervo trigeminal. Ambos afirmam que 80% destes, manifestam HZ oftálmico. Apenas 10% dos doentes com HZ no trigémio desenvolvem NTPH. Os autores O'Neill *et al.* (2017), realizando uma extrapolação, assumem que de entre o grupo de NPH, 10 a 15% inserem-se na região trigeminal. No entanto, segundo Torelli (2005), estima-se que 25% dos casos de NPH referem-se ao nervo trigémio, sendo que a incidência de NTPH é 3.3/100000/ano e 20/100000/ano, depois dos 60 anos.

4. Fatores de risco da neuropatia trigeminal pós-herpética

Na literatura, a idade e a evolução do HZ são os fatores de risco mais frequentemente apontados para o desenvolvimento de NTPH (Kaye and Argoff, 2014; Kim *et al.*, 2016; Schmader, 2016; Pak and Hung, 2017; Shiraki *et al.*, 2018). Outras doenças crónicas, como as respiratórias e a diabetes são também referidas, bem como doenças imunomodificadoras, tais como, leucemias, cataratas, glaucomas e degenerações maculares (Kaye and Argoff, 2014; Shiraki *et al.*, 2018). Segundo Jung *et al.* (2004) e Pak and Hung (2017), ser do género feminino é apontado como fator de risco. A intensidade da dor durante o episódio agudo de HZ e a intensidade das erupções cutâneas, vai aumentar diretamente a frequência e intensidade da NTPH. São também fatores de risco para ocorrer NTPH, se antes da irritação cutânea houver dor no padrão da área trigeminal afetada, juntamente com febre (Kaye and Argoff, 2014; Feller *et al.*, 2017; Pak and Hung, 2017). Sabe-se, que o nervo oftálmico com o vírus HZ, tem duas vezes mais o risco para o desenvolvimento de NTPH (O'Neill *et al.*, 2017).

5. Características clínicas, quadro sintomático e critérios de diagnóstico clínico

Para um clínico realizar o diagnóstico de NTPH, segundo a *ICHD-3 beta*, têm de estar identificados quatro critérios no doente, tais como:

- a. Dor na cabeça e/ou na face persistente ou recorrente por ≥ 3 meses e preenchendo o critério C
- b. História de HZ agudo afetando um ramo ou mais ramos do nervo trigémio
- c. Evidência de causalidade demonstrada por ambos os seguintes:
 1. Dor que se desenvolve em relação temporal com o HZ agudo
 2. Dor localizada na distribuição do mesmo ramo ou ramos do nervo trigémio
- d. Não melhor explicada por outro diagnóstico da *ICHD-3 beta*.

Segundo Johnson *et al.* (2008), além dos critérios de diagnóstico da NTPH, a dor associada a esta pode ser de 3 tipos: 1) dor contínua e profunda; 2) dor ardente ou tipo queimor; 3) dor paroxística ou tipo choque elétrico, lancinante com alodínia. Segundo o mesmo autor e Hupp e Firriolo (2018), a alodínia está presente em 70% dos doentes. Na NTPH, as dores costumam ser mais do tipo paroxístico (O'Neill *et al.*, 2017). Existem doentes que relatam que o prurido é mais acentuado que a dor (Johnson *et al.*, 2008; Truini *et al.*, 2008; Hadley *et al.*, 2016).

A duração da sintomatologia ainda é incerta, mas estima-se que pode durar pelo menos 1 ano, em 20% dos doentes com mais de 60 anos (Hupp e Firriolo, 2018). O doente com NTPH pode ainda sentir fadiga, perda de peso, anorexia, insónia, depressão, diminuição da capacidade física, ansiedade e perda de contacto social (Feller *et al.*, 2017). O doente com NTPH, comparativamente à NPH, é mais frequentemente deprimido, contudo, a ansiedade e o nível de sono são equiparáveis (Rehm *et al.*, 2018).

A recolha de uma boa história clínica é obrigatória. Compete ao médico dentista perceber se o doente já teve algum episódio de HZ no passado, sendo isso elementar para formar o diagnóstico (Kaye and Argoff, 2014). Neste sentido, devido às sequelas, é usual existirem manchas pós-herpéticas, de cor arroxeadas ou esbranquiçadas, na pele da face, sendo mais um critério objetivo que pode co-auxiliar o clínico no diagnóstico e na realização da própria história clínica (*ICHD-3 beta*). Sem erupção cutânea, torna-se

mais trabalhoso o diagnóstico. Aqui, pode ser prescrito teste de detecção de DNA do VVZ no líquido cefalorraquidiano, nos estágios iniciais do HZ (O'Neill *et al.*, 2017).

6. Diagnóstico diferencial e exames complementares

A neuropatia existe devido à lesão do sistema somatosensorial, para o qual não existem testes de diagnóstico padrão (Assessment *et al.*, 2018). Este género de dor difere pelas características de queimor, choques elétricos ou estímulos frios, não sendo, no entanto, patognomónicas de NTPH mas de todas as dores neuropáticas. O diagnóstico diferencial inclui todas as outras neuropatias trigeminais dolorosas, incluídas na classificação *ICHD-3*, tais como neuropatia trigeminal pós-traumática dolorosa, neuropatia do trigêmeo dolorosa atribuída à placa de esclerose múltipla, neuropatia do trigémio dolorosa atribuída a lesão ocupante do espaço e neuropatia do trigêmeo dolorosa atribuída a outro transtorno. Quando afeta o ramo oftálmico tem de ser realizada ressonância magnética, para exclusão de patologia orbitária e retro-orbitária (Christoforou, 2018).

7. Prevenção de neuropatia pós-herpética

7.i Desenvolvimento histórico da vacina, a sua aplicação e recomendação

O primeiro desenvolvimento da vacina para prevenir a varicela ocorreu em 1974 por Takahashi, pela atenuação do VVZ. Na época, não se entendia a durabilidade da imunização e a latência e reativação do VVZ. Com a evolução da ciência, testes e mais estudos em indivíduos imunocomprometidos e saudáveis, houve progresso considerável e diferenciador. Pelo seu sucesso, foi também desenvolvida uma vacina específica para os idosos, mais forte, para evitar o HZ nesta faixa etária. Nos Estados Unidos, foi autorizada a imunização universal em crianças saudáveis a partir de 1995. Em 2006, foi autorizada a vacina contra o HZ. Hoje, 90% das crianças saudáveis são vacinadas neste país, diminuindo a incidência, bem como o decréscimo das taxas de internamento, custos relacionados e mortalidade, principalmente quando se recorre ao uso das duas doses, implementado nesse mesmo ano. No entanto, não foi observada diminuição da imunidade contra a varicela. Julga-se que a latência do VVZ não é uma desvantagem e que pode ajudar a manter a imunidade a longo prazo do vírus (Chen *et al.*, 2011; Gershon, 2017).

Apesar de na Alemanha, Espanha, Itália, Holanda e Suíça estar aconselhada a vacinação universal para a VZ, em Portugal, o Programa Nacional de Vacinação (PVN) não contempla a vacina, apesar de autorizada pelo INFARMED (Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), 2009). Conforme a Sociedade de Infeciologia Pediátrica, em conjunto com a SPP (2009), Portugal deve seguir as recomendações da OMS relativamente à vacinação da varicela. Nomeadamente, o uso em crianças só deve ocorrer se a cobertura vacinal for acima dos 85 a 90%. A vacinação nos adolescentes e adultos susceptíveis não acarreta alterações epidemiológicas, e possibilita a proteção de um grupo de maior risco. Neste sentido, a SPP recomenda a vacinação em adolescentes dos 11 aos 13 anos e adultos suscetíveis, tais como indivíduos não imunes em ocupações de risco, como profissionais de saúde, professores, mulheres não imunes antes da gravidez, pais não imunes de crianças jovens e adultos ou crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos (SPP, 2009).

7.ii Tratamentos e fármacos para prevenir herpes zoster e neuropatia trigeminal pós-herpética

A prevenção da NTPH, passa pela prevenção da causa, o HZ e dos seus sintomas. É indicada prevenção para pessoas acima dos 50 anos, já que são a faixa etária mais suscetível à neuropatia.

As drogas antivirais têm efeito sobre o vírus, atuando neste e impedindo a replicação viral, o que leva ao alívio da dor e diminuição dos sintomas. Entre eles estão o aciclovir, famciclovir e valaciclovir (Bruxelle and Pinchinat, 2012; Rabaud *et al.*, 2013). Está descrito por Lovell (2015), um relato de caso de uma mulher de 57 anos, imunocomprometida devido a artrite reumatoide e terapia imunossupressora desta patologia, com manifestação de herpes zoster agudo envolvendo o ramo oftálmico e maxilar do nervo trigémio. Foi prescrito terapia antiviral de acilovir 10 mg/kg e terapia adicional antibiótica com clindamicina, pela possibilidade de infeção bacteriana. Esta não foi bem sucedida, havendo a necessidade de terapia de flucloxacilina e amoxicilina, e terapia analgésica. Após dois meses, a doente teve uma excelente recuperação, sem erupções cutâneas, apesar de algumas manchas pós-herpéticas visíveis. Não houve manifestação de NTPH após estes dois meses de controlo.

O bloqueio simpático do gânglio estrelado com bupivacaína e dexametasona, juntamente com medicação sistêmica de pregabalina 150mg 2x/dia, e combinação com terapia antiviral, revelou ser um tratamento efetivo que diminui drasticamente a intensidade da dor aguda e a sua duração, bem como a redução da incidência de NTPH (Makharita *et al.*, 2012). Numa apresentação de 3 casos clínicos de doentes com HZ envolvendo a face, que foram submetidos a terapia antiviral durante 7 dias, sem remissão de sintomas, foi testada a injeção local de estreptomicina 1g com lidocaína na região periférica do nervo alveolar posterior e na área infra orbital. Durante 6 semanas, foi aplicada 2 vezes por semana, e depois, administrada, 1 vez por semana, durante mais 4 semanas. Os autores verificaram uma melhoria na dor às 6 semanas, com remissão total da dor às 10 semanas, prevenindo a NTPH (Waghray *et al.*, 2013). Parece que o mecanismo de ação envolve a estabilização da membrana e inibe a libertação da acetilcolina nas terminações nervosas, reduz a irritabilidade dos nociceptores e assim a dor.

A vacina do HZ, é outra opção de terapia preventiva. É constituída pelo VVZ vivo e atenuado, com menos 14 vezes da potência da vacina contra a varicela. Foi aprovada pela FDA, em 2006, para adultos com mais de 60 anos. Em 2013, a ACIP recomendou a vacina de rotina como prevenção do HZ e das suas complicações, a partir dos 60 anos em todos os doentes que não sejam imunocomprometidos (Chen *et al.*, 2011; Luo *et al.*, 2016; Lecrenier *et al.*, 2018). A vacinação a partir desta idade, 60 anos, mostrou ser efetiva na prevenção do HZ, em 51%, e em 66% efetiva na prevenção de NPH (Wilhour and Nahas, 2018), mas conforme Hupp e Firriolo (2018), reduz a incidência de NPH em 39%.

8. Tratamento da neuropatia trigeminal pós herpética

Existem duas estratégias *major* de tratamento para as NTPH, a farmacoterapia e a neurocirurgia (Shackleton *et al.*, 2016).

8.i Tratamento farmacológico

Os analgésicos não narcóticos, como o acetaminofeno, a aspirina, os anti-inflamatórios não esteroides e os inibidores da COX2 revelam pouco ou nenhum efeito sobre a dor neuropática (Rivara, 2010).

O tratamento da NTPH pode ser ou não multifarmacológico, agrupando vários tipos de fármacos. Segundo as revisões sistemáticas de Dubinsky *et al.* (2009), Hansson *et al.*

(2010), Khadem *et al.* (2013), Finnerup *et al.* (2015) e as *guidelines* desenhadas para a dor neuropática geral pela *International Headache Society (IHS)*, as terapias são divididas por linhas de escolha para o clínico, que vai avaliando o nível de atuação e efeito da terapia sobre o alívio da dor específico para cada doente. Sendo assim, na 1ª linha de tratamento, temos os anticonvulsivantes, nomeadamente, a gabapentina e a pregabalina, bem como os antidepressivos tricíclicos como a amitripilina e nortriptilina, e ainda alguns inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina e duloxetina. Na 2ª fase de tratamento, estão incluídas também as terapias tópicas de lidocaína a 5% (Baron *et al.*, 2009; Khadem and Stevens, 2013; Malec-Milewska *et al.*, 2015; Safarpour and Jabbari, 2018) e capsáina a 8% (Baron *et al.*, 2009; Webster *et al.*, 2010; Sayanlar *et al.*, 2012; Khadem and Stevens, 2013; Martini *et al.*, 2013; Finnerup *et al.*, 2015; Derry *et al.*, 2017). São ambas terapias aprovadas pela FDA para a dor neuropática, sendo que, segundo a *IHS*, a capsaisina a 8% está licenciada para a NPH, mas não para a NTPH (O'Neill *et al.*, 2017).

Quando os fármacos anteriores não são capazes de proporcionar ao doente alívio da dor, os médicos dentistas podem optar por aumentar as doses destes ou realizar uma multiterapia. Se os sintomas persistirem, existem os tratamentos de 3ª linha, que passa pelo uso de opiáceos, reservados para os casos mais severos (O'Neill *et al.*, 2017), como a metadona, a morfina e o tramadol (Edelsberg *et al.*, 2012; Teixeira *et al.*, 2013). Em 4ª linha de tratamento podem ser inseridos os canabinoídes (Finnerup *et al.*, 2015). O uso de toxina botulínica pode ser considerado uma alternativa, tanto isolada como em tratamento combinado (Chen and Chuang, 2017), sendo reportada como eficaz e com riscos adversos mínimos (Xiao *et al.*, 2010; Oh and Chung, 2015; Shackleton, Ram, Black and Ryder, 2016; Chen and Chuang, 2017; O'Neill *et al.*, 2017; Fischhoff and Spivakovsky, 2018; Safarpour and Jabbari, 2018). Na literatura ainda estão descritas outras abordagens alternativas e/ou complementares como o uso de spray de nitrogénio líquido (Calandria, 2011), a administração de vitamina B12 (Wang *et al.*, 2018), a administração intravenosa de vitamina C, que agindo na modelação dos níveis séricos de citocinas IL-6 e IL-8, revelou potencial em amenizar a dor (Kapoor, 2012).

8.ii Tratamento cirúrgico e outras abordagens alternativas

Tratamento cirúrgico pode ser exigido em doentes onde a terapia farmacológica da NPH não é bem sucedida na NTPH (Hupp and Firriolo, 2018).

A tratectomia trigeminal percutânea é uma nucleotomia realizada com o uso de tomografia computadorizada como guia, com recurso a anestesia geral, sendo uma técnica eficaz para alívio da dor pós-herpética. (Thompson *et al.*, 2013).

A técnica da talamotomia, *Gamma Knife*, consiste em radiocirurgia, sendo o alvo os núcleos interlaminares do tálamo medial para a radiação. Bons resultados foram alcançados em 43,3% dos doentes, sem defeitos neurológicos observados, concluindo que este tratamento pode ser relativamente seguro e de sucesso, em doentes com dores intratáveis (Urgosik and Liscak, 2019).

Os autores Esfahani *et al.*, (2010) relataram o uso de estimulação do córtex motor para aliviar a dor facial intratável da NTPH, pela implementação de um elétrodo que vai estimular essa região. Apesar de algumas complicações cirúrgicas, como dores incisais pós-operatórias, edemas cerebral transitórios e convulsões intra-operatória, os resultados confirmam a eficácia da técnica.

Li and Xiao, (2015) descreveram a estimulação periférica do nervo trigeminal, que consiste na inserção de elétrodos através do forâmen orbitário, combinada com toxina botulínica, Demonstrou ser eficaz, num doente com NTPH oftálmica intratável com medicação, reduzindo a dor durante 6 meses sem mais nenhuma terapia.

Outro caso clínico reportado de NTPH intratável com medicação por Zheng *et al.* (2018), com a injeção de doxorrubicina, antibiótico da família das antraciclinas, no gânglio de Gasser, com metilprednisolona, através do forâmen oval, guiado com tomografia computadorizada, revelou ser efetivo na redução da dor durante 12 meses de *follow-up*. A injeção de uma mistura de oxigénio e ozono, no mesmo gânglio, desde 1 até 16 aplicações, dependendo do alívio da dor do doente, demonstrou também ser segura e efetiva (An *et al.*, 2018).

Num relato de caso, um doente, que após 4 anos com NTPH, em tratamento sistémico com analgésicos, opioídes, anticonvulsivantes, lidocaína e capsaicina tópica, com resultados no controle da dor insatisfatórios, foi realizada a aplicação tópica de 0,5% maltolato de gálio, numa emulsão de água e vaselina hidrofílica, como tratamento alternativo. Aliviou a dor severa durante 6 a 8 horas, com 10 minutos de aplicação. Apesar de ser necessário o uso continuado do tratamento, este teve grande impacto na melhoria da qualidade de vida do doente, sem efeitos adversos. (Bernstein, 2012).

A descompressão microvascular é uma técnica mencionada para o alívio da dor NTPH, devido à compressão vascular do nervo trigémio combinada com NPH (O'Neill *et al.*, 2017).

III – Discussão

Para a NTPH são necessários tratamentos diferentes devido aos mecanismos fisiopatológicos distintos, comparativamente à NPH. Neste sentido, os fármacos que atuem no processo de sensibilização do sistema nociceptivo funcionam melhor na NPH do que na NTPH (Rehm *et al.*, 2018). A ausência desmedida de estudos e publicações na área epidemiológica, fisiopatológica e farmacológica não permite uma explicação exata destes temas, levando os médicos dentistas a cingir-se a um tratamento não específico para a dor pós herpética da área trigeminal. Estes, seguindo as *guidelines* gerais para a dor neuropática da *IHS*, não obtêm o sucesso esperado do tratamento farmacológico, na região facial. Acrescida a desvantagem dos efeitos secundários da medicação que pode levar alguns dos doentes a abandonarem a terapia (Shackleton *et al.*, 2016).

A falta de dados epidemiológicos sobre a afetação trigeminal conduz à imprecisão sobre qual o grupo mais atingido e qual a localização facial mais afetada, não sendo possível realizar comparação temporal de regressão ou aumento da doença, quantitativamente. Isto, não permite uma análise estatística sobre os efeitos da vacinação para a cessação da NTPH a longo prazo, e consecutivamente, não permite a sua implementação como obrigatória em doentes saudáveis. Já os doentes imunocomprometidos, onde está descrita a maior manifestação da NTPH, são também aqueles em que o médico dentista deve ter como maior atenção e vigilância no momento agudo do HZ. A terapia antiviral parece ser a melhor alternativa para prevenir a NTPH. Esta deve ser iniciada nos doentes nas fases de edemas faciais, vesículas e manchas herpéticas (Lovell, 2015). O envolvimento oftálmico do nervo trigeminal é o mais afetado, podendo levar a sérias complicações como encefalites, perda permanente de visão e desfiguração facial, para o qual o médico dentista deve estar em alerta.

Em termos de tratamento para a NTPH, como já mencionado, existe uma lacuna na evidência científica de terapias específicas para a região trigeminal, sendo esta, escassamente baseada em casos reportados por clínicos. Foi demonstrada resposta efetiva na redução da dor nos tratamentos alternativos e neurocirúrgicos descritos por Thompson *et al.* (2013), Urgosik and Liscak (2019), Esfahani *et al.* (2010), Li and Xiao (2015), Zheng *et al.* (2018) e An *et al.* (2018). Uma cirurgia, transporta sempre riscos cirúrgicos, sendo que nem todos os doentes podem ser indicados e submetidos a esta (Shackleton *et al.*, 2016), apesar de ser a única solução alternativa e final para alguns

dos doentes experimentarem uma melhora na dor e na sua qualidade de vida. Apesar destes bons resultados, a análise deste tipo de literatura apontou a limitação dos mesmos. Estes estudos são escassos e abrangem somente um pequeno número de participantes. Verifica-se a ausência de *follow-ups* longos e contínuos, a falta de adoção de critérios comuns de avaliação de dor e sintomas e ainda a avaliação subjetiva da dor que é interpretada pelo doente. São também estudos individuais de tratamentos, em que os métodos não são equiparados. Não existe um padrão no controlo e administração das doses de fármacos analgésicos dirigidos aos doentes, que necessitam durante os estudos, o que altera os resultados ao nível dos sintomas somatossensoriais sentidos por estes. Isto acarreta um risco de viés e leva a um resultado de evidência de baixo nível, difícil de interpretar e extrapolar como tratamento ideal e adequado ao doente com NTPH.

Outra limitação desta narrativa, incide no estudo de Rehm *et al.* (2018), sobre algumas das evidências apresentadas serem resultado de ensaios e observações em animais, e outras serem realizadas em doentes com NPH, não sendo ainda conhecido se estes conhecimentos podem ser transferidos para a região trigeminal e para humanos, tornando difícil a interpretação dos mesmos. Não há, portanto, coerência científica na literatura existente e consultada.

De forma a ser instituída uma atitude preventiva e um tratamento específico e altamente centralizado na dor da NTPH, é altamente encorajador o desenvolvimento de pesquisa neste campo do ramo trigeminal após ocorrência de HZ nesta região. Devem ser impulsionados, futuramente, amplos ensaios clínicos randomizados e controlados, com extensas amostras e grandes *follow-ups* tanto em termos de prevenção como de tratamento, combinando as várias terapias possíveis, mas abrangendo exclusivamente doentes com NTPH. Deste modo, serão entendidos os exatos mecanismos por detrás da dor da neuropatia pós herpética na área de inervação do trigémio. Com isso, claramente seriam adaptados protocolos de normas de orientação clínica farmacológicas que melhor sucesso teriam nesta patologia.

IV- Conclusão

Não existe distinção clara e definida entre NPH e NTPH. Como a NTPH é sustentada por processos diferentes da própria NPH, o insucesso das terapias é elevado.

Num mundo ideal, a prevenção deveria ser o ponto de partida. A vacinação contra a varicela em jovens e adultos suscetíveis parece ser o mais exequível no momento. A vacinação contra o HZ, a partir dos 60 anos, em todos os doentes que não sejam imunocomprometidos é também recomendada pela *ACIP*. O tratamento antiviral para herpes zoster agudo demonstra ser eficaz para diminuição de sintomas e prevenção de NTPH, por isso, deve ser prescrito nestes doentes. Quando instalada a NTPH, o tratamento farmacológico deve seguir as *guidelines* gerais para a dor neuropática da *IHS*, que passa por anticonvulsivantes, antidepressivos, terapias tópicas e opioides. Quando estes falham, devem ser ponderadas as terapias alternativas cirúrgicas. O desenvolvimento de pesquisa ao nível facial do nervo trigémio, deve ser estimulado e executado, com amplos estudos, ensaios e terapias, em proveito de um bom tratamento e conseqüente melhoria da qualidade de vida dos doentes com NTPH.

Bibliografia

- Advisory Committee for Immunization Practices Home Page. . [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>>. [Consultado em 28/05/2019].)
- An, J. X. *et al.* (2018). Computed tomography-guided percutaneous ozone injection of the gasserian ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Pain Research*, 11, pp. 255–263.
- Assessment, L. *et al.* (2018). Screening tools for neuropathic pain. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81, pp. 2017–2019.
- Baron, R. *et al.* (2009). Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion*, 25(7), pp. 1677–1687.
- Baron, R. *et al.* (2010). Neuropathic pain : diagnosis , pathophysiological mechanisms , and treatment. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 9(8), pp. 807–819.
- Bruxelle, J. and Pinchinat, S. (2012). Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: Review of international publications. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 42(2), pp. 53–58.
- Calandria, L. (2011). Cryoanalgesia for post-herpetic neuralgia: A new treatment. *International Journal of Dermatology*, 50(6), pp. 746–750.
- Calianno, C. and O’shea, S. (2013). Herpes zoster in older adults. *Nurse Practitioner*, 38(8), pp. 10–14.
- Chen, N. *et al.* (2011). Vaccination for preventing postherpetic neuralgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Chen, Y. W. and Chuang, S. K. (2017). Botulinum Toxin A Might Be an Alternative or Adjunct Therapy for the Treatment of Trigeminal and Postherpetic Neuralgia. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Elsevier Inc, 17(3), pp. 259–261.
- Christoforou, J. (2018). Neuropathic Orofacial Pain. *Dental Clinics of North America*.

Elsevier Inc, 62(4), pp. 565–584.

D., W. and S.J., N. (2018). The Neuralgias. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(10).

Derry, S. *et al.* (2017). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

Dubinsky, R. M. *et al.* (2009). Practice Parameter : Treatment of postherpetic neuralgia An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology , (August 2003).

Edelsberg, J. S. *et al.* (2012). Comment: Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia: To the editor. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(5), p. 765.

Esfahani, D. R. *et al.* (2010). Motor cortex stimulation: functional magnetic resonance imaging–localized treatment for three sources of intractable facial pain. *Journal of Neurosurgery*, 114(1), pp. 189–195.

Feller, L. *et al.* (2017). Postherpetic Neuralgia and Trigeminal Neuralgia. *Hindawi*.

Finnerup, N. B. *et al.* (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol*, 14(February), pp. 162–173.

Fischhoff, D. K. and Spivakovsky, S. (2018). Botulinum toxin for facial neuralgia. *Evidence-Based Dentistry*. Nature Publishing Group, 19(2), pp. 57–58.

Gershon, A. A. (2017). Is chickenpox so bad , what do we know about immunity to varicella zoster virus , and what does it tell us about the future ? *Journal of Infection*. Elsevier Ltd, 74, pp. S27–S33.

Hadley, G. R. *et al.* (2016). Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Current Pain and Headache Reports*, 20(3), pp. 1–5.

Hama, Y. *et al.* (2009). Antibody to Varicella-Zoster Virus Immediate-Early Protein 62 Augments Allodynia in Zoster via Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Journal of Virology*, 84(3), pp. 1616–1624.

Hansson, P. *et al.* (2010). EFNS GUIDELINES EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain : 2010 revision. *European Journal of Neurology*, pp. 1113–1123.

Jeon, Y. H. (2015). Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia : Practical Consideration for Prevention and Treatment. *The Korean Journal of Pain*, 28(3), pp. 177–184.

Johnson, R. W. (2001). herpes zoaster - predicting and minimizing the Impact of posherpetic neuralgia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 1–8.

Jung, B. F. *et al.* (2004). Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*, 62(9), pp. 1545–1551.

Kapoor, S. (2012). Vitamin C for attenuating postherpetic neuralgia pain: An emerging treatment alternative. *Journal of Headache and Pain*, 13(7), p. 591.

Kaye, A. D. and Argoff, C. E. (2014). Postherpetic neuralgia. *Case Studies in Pain Management*, pp. 1–15.

Khadem, T. and Stevens, V. (2013). Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: A systematic review. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 27(3), pp. 268–283.

Kim, M. S. *et al.* (2016). A Study of Intravenous Administration of Vitamin C in the Treatment of Acute Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia. *Ann Dermatol*, 28(6), pp. 677–683.

L.R., B. (2012). Successful treatment of refractory postherpetic neuralgia with topical gallium maltolate: Case report. *Pain Medicine (United States)*, 13(7), pp. 915–918.

Lecrenier, N. *et al.* (2018). Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert review of vaccines*. Taylor & Francis, 17(7), pp. 619–634.

Li, D. and Xiao, L. (2015). Combining Botulinum Toxin (A) Injection with Peripheral Nerve Stimulation in a Patient for Intractable Ophthalmic Postherpetic Neuralgia. *Neuromodulation*, 18(8), pp. 769–771.

Lovell, B. (2015). Trigeminal herpes zoster: Early recognition and treatment are crucial.

BMJ Case Reports, 2015, pp. 2014–2016.

Lukas, K., Edte, A. and Bertrand, I. (2012). The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: Patient-reported outcomes in six European countries. *Journal of Public Health (Germany)*, 20(4), pp. 441–451.

Luo, Y. *et al.* (2016). the Zoster Vaccine. *J Infect Dis*, 212(October 2014), pp. 1222–1231.

Makharita *et al.* (2012). Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain physician*, 15(6), pp. 467–74.

Malec-Milewska, M. *et al.* (2015). 5% lidocaine medicated plasters vs. Sympathetic nerve blocks as a part of multimodal treatment strategy for the management of postherpetic neuralgia: A retrospective, consecutive, case-series study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49(1), pp. 24–28.

Mareque, M. *et al.* (2019). Systematic review of the evidence on the epidemiology of herpes zoster: incidence in the general population and specific subpopulations in Spain. *Public Health*, 167, pp. 136–146.

Martini, C. H. *et al.* (2013). A novel approach to identify responder subgroups and predictors of response to low- and high-dose capsaicin patches in postherpetic neuralgia. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 17(10), pp. 1491–1501.

O'Neill, *et al.* (2017). Other facial neuralgias. *Cephalalgia*, 37(7), pp. 658–669.

Oh, H. and Chung, M. E. (2015). Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature, (May), pp. 3127–3154.

Pak, D. and Hung, J. C. (2017). Post-herpetic neuralgia. *Pain Medicine: An Essential Review*. The Author(s), 12(4), pp. 553–555.

Pickering, G. and Leplege, A. (2011). Herpes zoster pain, postherpetic neuralgia, and quality of life in the elderly. *Pain Practice*, 11(4), pp. 397–402.

Rabaud, C. *et al.* (2013). Early antiviral treatment fails to completely prevent herpes-related pain. *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS, 43(11–12), pp. 461–466.

Rehm, S. *et al.* (2018). Sensory symptom profiles differ between trigeminal and thoracolumbar postherpetic neuralgia. *Pain Reports*, 3(1), pp. 1–5.

Rivara, Z. V. (2010). Sodium channel blockers for neuropathic pain. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(6), pp. 755–779.

Safarpour, Y. and Jabbari, B. (2018). Botulinum toxin treatment of pain syndromes –an evidence based review. *Toxicon*. Elsevier Ltd.

Sayanlar, J. *et al.* (2012). Trigeminal postherpetic neuralgia responsive to treatment with capsaicin 8 % topical patch: A case report. *Journal of Headache and Pain*, 13(7), pp. 587–589.

Schmader, K. (2016). Herpes Zoster. *Clinics in Geriatric Medicine*. Elsevier Inc, 32(3), pp. 539–553.

Schmader, K. E. and Dworkin, R. H. (2011). Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Essentials of Pain Medicine*, 11(1), pp. 358–364.

Shackleton, T *et al.* (2016). The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia : a systematic review with meta-analyses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*. Elsevier Inc., 122(1), pp. 61–71.

Shackleton, T., Ram, S., Black, M., Ryder, J., *et al.* (2016). The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: A systematic review with meta-analyses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), pp. 61–71.

Shiraki, K. *et al.* (2018). Age-dependent trigeminal and female-specific lumbosacral increase in herpes zoster distribution in the elderly. *Journal of Dermatological Science*, pp. 6–11.

Sociedade Portuguesa de Pediatria Home Page. . [Em linha]. Disponível em <<https://www.spp.pt/noticias/default.asp?IDN=142&op=2&ID=132>>. [Consultado em 28/05/2019].)

- Teixeira, M. *et al.* (2013). Methadone in post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study. *Clinics*, 68(7), pp. 1057–1060.
- Tepper, S. J. (2018). Cranial Neuralgias. *Lifelong Learning in Neurology*. Elsevier Inc, 24(4–Headache), pp. 1157–1178.
- Thompson, E. M., *et al.* (2013). Percutaneous trigeminal tractotomy–nucleotomy with use of intraoperative computed tomography and general anesthesia: report of 2 cases. *Neurosurgical Focus*, 35(3), p. E5.
- Torelli, G. C. M. P. (2005). Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci*, pp. 65–67.
- Truini, A. *et al.* (2008). Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia : A clinical and neurophysiological study. *Pain*. International Association for the Study of Pain, 140(3), pp. 405–410.
- Urgosik, D. and Liscak, R. (2019). Medial Gamma Knife thalamotomy for intractable pain. *Journal of Neurosurgery*, 129(Suppl1), pp. 72–76.
- Waghray, S. *et al.* (2013). Streptomycin-lidocaine injections for the treatment of postherpetic neuralgia: Report of three cases with literature review. *European Journal of Dentistry*, 7(5 SUPPL.), pp. 105–110.
- Walker, J. L. *et al.* (2018). Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. *Vaccine*. The Authors.
- Wang, J. Y. *et al.* (2018). Vitamin B12 for herpetic neuralgia : A meta-analysis of randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 41(October), pp. 277–282.
- Webster, L. R. *et al.* (2010). Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter , randomized , controlled study of NGX-4010 , an 8 % capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurology*.
- Xiao, L. *et al.* (2010). Subcutaneous Injection of Botulinum Toxin A Is Beneficial in Postherpetic Neuralgia, *Pain Medicine*, pp. 1827–1833.

Yoon, M. H. (2011). Diagnosis and Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Journal of the Korean Medical Association*, 49(8), p. 701.

Zheng, B., Song, L. and Liu, H. (2018). Gasserian ganglion injected with Adriamycin successfully relieves intractable trigeminal nerve postherpetic neuralgia for an elderly patient: A case report. *Medicine (United States)*, 97(38).