UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

CARLOS ALBERTO DOS SANTOS FILHO

EFICÁCIA, DURABILIDADE E SEGURANÇA DA DESCOMPRESSÃO MICROVASCULAR *VERSUS* INFILTRAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO ESPASMO HEMIFACIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina translacional.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Zanini

Botucatu
2022

Carlos Alberto dos Santos Filho

Eficácia, durabilidade e segurança da descompressão microvascular *versus* infiltração de toxina botulínica no tratamento do espasmo hemifacial: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Zanini

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos Filho, Carlos Alberto dos.
Eficácia, durabilidade e segurança da descompressão microvascular versus infiltração de toxina botulínica no tratamento do espasmo hemifacial : revisão sistemática e metanálise / Carlos Alberto dos Santos Filho. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Marco Antônio Zanini
Capes: 40102084

1. Toxina botulínica. 2. Metanálise. 3. Espasmo hemifacial. 4. Revisão sistemática.

Palavras-chave: Espasmo hemifacial primário; Metanálise; Microcirurgia para descompressão neurovascular; Revisão sistemática; Toxina botulínica.

Carlos Alberto dos Santos Filho

Eficácia, durabilidade e segurança da descompressão micro-vascular *versus* infiltração de toxina botulínica no tratamento do espasmo hemifacial: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Zanini

Comissão examinadora:

_____

Prof. Dr. Gabriel Pereira Braga
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - UFMS

_____

Prof. Dra. Silke Anna Theresa Weber
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

_____

Prof. Dr. Marco Antônio Zanini
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Dedico esse trabalho...

...ao meu pai e à minha mãe, ***Carlos e Célia****, meu porto seguro e minhas fontes de inspiração, assim como à minha irmã Juliana que me motiva a seguir em frente com sua bondade.*

...às minhas avós, ***Maria e Aparecida****, e ao meu avô* ***Osvaldo*** *pelo carinho e exemplo de vida, assim como ao meu avô* ***Pedro****, que mesmo com a ausência física se faz presente em tudo que fez e ensinou à nossa família.*

...às minhas filhas, ***Isabela e Maria Júlia****, e a* ***Milena****, minha companheira de vida com sua paciência ao longo de toda jornada, assim como a todos de minha família que não foram mencionados pela finitude dessas linhas.*

Agradeço...

...ao meu orientador Prof. Dr. Marco Antônio Zanini pela paciência, dedicação e atenção a este trabalho e pelos ensinamentos em neurocirurgia desde a época de minha graduação.

...ao meu vetereno, colega de profissão e amigo Prof. Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho pelo incentivo à pesquisa desde os tempos do centro acadêmico e das ligas acadêmicas assim como ao Prof. Dr. Carlos Clayton Macedo de Freitas que me abriu as portas para os meus primeiros trabalhos em neurocirurgia no início da Faculdade de Medicina e à Prof. Dra. Silke Anna Theresa Weber pelo apoio e ensinamentos desde meus primeiros passos na iniciação científica.

...ao nosso mestre de vida Prof. Dr. Roberto Colichio Gabarra, aos residentes contemporâneos e aos médicos do serviço de neurocirurgia e neurologia do HC-UNESP/FMB pelo que carrego na minha vida profissional assim como a todos os funcionários do departamento, da enfermaria e do centro cirúrgico.

...ao grupo do DGAA – HC/UNESP-FMB, especialmente à Juliana Machado-Rugolo por todas as orientações e pelo empenho no desenvolvimento deste estudo.

...à Márcia Fonseca Piagentini Cruz, do setor de pós-graduação, pela paciência e informações em todo andamento do trabalho.

...aos amigos que Botucatu colocou e que levo em minha vida até hoje.

O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são.

Aristóteles

RESUMO

Introdução: Espasmo hemifacial (EHF) é um distúrbio motor facial manifesto por movimentos paroxísticos involuntários unilateralmente, que se inicia tipicamente com contrações no músculo orbicular do olho e progride com envolvimento de outros músculos da face e do pescoço, como os músculos orbicular da bloca e platisma, o que acarreta prejuízo estético e funcional, com importante impacto na vida social do indivíduo afetado. **Objetivos:** Sistematicamente identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos de eficácia e segurança da microcirurgia para descompressão neurovascular (MDV) em comparação com a infiltração de neurotoxina botulínica (BoNT) no tratamento do espasmo hemifacial primário. **Métodos:** Revisão sistemática com buscas realizadas nas bases PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e COCHRANE em 07 de outubro de 2021. **Resultados:** Foram identificados um ensaio clínico não randomizado (ECNR) com qualidade metodológica boa a moderada comparando a microcirurgia para descompressão neurovascular, em comparação com a infiltração de neurotoxina botulínica, e três com qualidade mais baixa comparando estas diferentes técnicas no tratamento do espasmo hemifacial. **Conclusões:** A MDV apresentou expressivamente maior probabilidade de cura para o EHF primário em comparação à BoNT, assim como também se mostrou ser um fator de proteção para doença com redução importante da recorrência dos sintomas. Contudo, ainda faltam evidências de qualidade em relação à melhora parcial dos sintomas e quanto ao aparecimento de eventos adversos. **Palavras-chaves:** espasmo hemifacial, microcirurgia para descompressão neurovascular, toxina botulínica, revisão sistemática, metanálise.

ABSTRACT

Background: Hemifacial spasm (HS) is a facial motor disorder manifested by unilateral involuntary paroxysmal movements, which typically begins with contractions in the orbicularis oculi muscle and progresses to involvement of other muscles of the face and neck, such as the orbicularis oris and platysma, which causes aesthetic and functional damage, with an important impact on the social life of the affected individual. **Objectives:** Systematically identify, evaluate, and summarize the available evidence on the efficacy and safety effects of microsurgery for neurovascular decompression (MVD) compared with botulinum neurotoxin infiltration (BoNT) in the treatment of primary hemifacial spasm. **Methods:** Systematic review with searches performed in PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE and COCHRANE on October 7, 2021. **Results:** One non-randomized clinical trial with good to moderate quality comparing microsurgery for neurovascular decompression compared to botulinum neurotoxin infiltration and three with lower quality comparing these different techniques in the treatment of hemifacial spasm were identified. **Conclusions:** MVD had a significantly higher probability of cure for primary HS compared to BoNT, as well as being a protective factor for the disease with a significant reduction in the recurrence of symptoms. However, there is still a lack of quality evidence regarding the partial improvement of symptoms and the appearance of adverse events. **Keywords:** hemifacial spasm, microsurgery for neurovascular decompression, botulinum toxin, systematic review, meta-analysis.

Lista de Siglas e Abreviaturas

Siglas e Abreviaturas	Significado
AMSTAR-2	*Assessing the Methodological quality of Systematic reviews*
BoNT	Injeção de neurotoxina botulínica
ECNR	Ensaios clínicos não randomizados
ECQR	Ensaios clínicos quasi-randomizados
ECR	Ensaios clínicos randomizados
EHF	Espasmo hemifacial
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HS	*Hemifacial spasm*
MDV	Microcirurgia para descompressão neurovascular
MVD	*Microsurgery for neurovascular decompression*
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO	*Prospective Register for Systematic Reviews*
RevMan	*Review Manager 5.3.5*
Robins-I	*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*

Lista de Tabelas

Tabela	Descrição	Página
1	Características dos estudos incluídos	**41**

Lista de Figuras

Figura	Descrição	Página
1	Fluxograma do processo de seleção de estudos da revisão sistemática	**39**
2	Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: cura.	**43**
3	Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: melhora parcial dos sintomas.	**44**
4	Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: recorrência dos sintomas.	**45**
5	Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: efeitos adversos.	**46**
6	Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados de intervenção utilizando a ferramenta ROBINS-I.	**47**
7	Resumo da análise de risco de viés para os estudos não randomizados de intervenção utilizando a ferramenta ROBINS-I.	**47**

Lista de Quadros

Quadro	Descrição	Página
1	PICO	**27**
2	Domínios de viés incluídos no ROBINS-I	**33**
3	Critérios para classificação risco de viés no ROBINS-I	**34**
4	Classificação inicial da confiança nas evidências (GRADE)	**35**
5	Sumário dos resultados do GRADE	**49**

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução	**15**
1.1. Espasmo hemifacial	
1.1.1. Epidemiologia	
1.1.2. Fisiopatologia	
1.1.3. Quadro Clínico	
1.1.4. Diagnóstico	
1.1.5. Tratamento	
1.2. Justificativa	
2. Hipótese do estudo	**21**
3. Objetivos	**23**
4. Material e métodos	**25**
4.1. Local do estudo	
4.2. Análise ética	
4.3. Tipo de estudo	
4.3.1. Critérios de elegibilidade	
4.3.1.1. Determinação da pergunta (PICO)	
4.3.1.2. Critérios de inclusão	
4.3.1.21. Tipos de estudos	
4.3.1.22. Tipos de participantes	
4.3.1.23. Tipos de intervenção	
4.3.1.3. Critérios de exclusão	
4.3.1.31. Tipos de estudos	
4.3.1.32. Tipos de participantes	
4.3.1.33. Tipos de intervenção	
4.3.1.4. Tipos de medidas de resultado	
4.3.1.41. Desfechos primários	
4.3.1.42. Desfechos secundários	
4.3.1.5. Estratégias de busca	
4.3.1.6. Coleta de dados e análise	
4.3.1.61. Seleção de estudos	
4.3.1.7. Extração de dados	

4.3.1.8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	
4.3.1.81. Ensaios clínicos randomizados	
4.3.1.82. Estudos não randomizados e observacionais	
4.3.1.9. Análise qualitativa das evidências	
4.3.1.10. Apresentação de resultados	
5. Resultados	**37**
5.1. Resultados das buscas	
5.1.1. Caracterização dos estudos incluídos	
5.1.2. Estudos excluídos	
5.1.3. Tipos de intervenções	
5.1.4. Efeitos das intervenções	
5.1.4.1. Desfechos de eficácia	
5.1.4.11. Cura	
5.1.4.12. Melhora parcial dos sintomas/doença	
5.1.4.13. Recorrência dos sintomas/doença	
5.1.4.2. Desfechos de segurança	
5.1.4.21. Eventos adversos	
5.1.5. Qualidade metodológica	
5.1.6. Análise da qualidade das evidências	
6. Discussão	**50**
6.1. Implicações para a prática clínica	
6.2. Implicações para a pesquisa	
7. Conclusões	**57**
8. Referências bibliográficas	**59**
9. Anexos	**69**
10. Apêndices	**76**

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1 Espasmo hemifacial

Espasmo hemifacial (EHF), que pode ser classificado em primário ou secundário, é um distúrbio clínico motor raro caracterizado por movimentos paroxísticos, rápidos e persistentes, involuntários em um lado da face, que se inicia na musculatura periorbital e progride aos músculos perioral, platisma e outros da expressão facial.[1,2,3] Como o EHF afeta a aparência facial e pode acarretar dor crônica, sua evolução pode levar ao isolamento social, com importante impacto na auto-imagem e, consequentemente, na qualidade de vida.[3,4] Estudos epidemiológicos geralmente focam na forma primária, que possui como etiologia a compressão vascular da raiz do nervo facial em sua zona de saída.[2,3,6,8] O EHF secundário, por sua vez, é devido à lesão no núcleo do nervo facial ou no seu trajeto periférico e apresenta etiologias como tumores do ângulo ponto-cerebelar, malformações vasculares, entre outras.[9]

EHF tem sua primeira publicação, provavelmente, feita em 1875 por Schultze num quadro de EHF esquerdo secundário à aneurisma gigante de artéria vertebral, com confirmação diagnóstica *post mortem*, e recebeu, em 1905, por Babinski sua atual terminologia (espasmo hemifacial).[2,7,8] Este último autor também é responsável por descrever um sinal semiológico, que leva o seu nome (o "outro sinal de Babinski"), no qual quando ocorre a contração do orbicular do olho e fechamento do olho, há contração de parte da musculatura frontal e elevação da sobrancelha, que evidencia a atividade sincrônica desses músculos, importante no diagnóstico diferencial visto estar ausente no blefaroespasmo.[2,9]

1.1.1. Epidemiologia

Estima-se que atinja, em média, 11 a cada 100.000 pessoas.[10,11] Com um acometimento maior em pessoas do sexo feminino (1,8-2:1), a prevalência mundial em mulheres é estimada em 14,5 a cada 100.000 pessoas do sexo feminino enquanto para a população masculina perfaz 7,4 a cada 100.000 homens.[9,11] De causa ainda não definida, alguns estudos relatam maior prevalência em populações asiáticas em comparação com caucasianos.[12,13] EHF primário tipicamente se inicia na quinta para sexta décadas de vida e o início dos sintomas antes dos 40 anos de idade deve indicar a pesquisa para um causa secundária do quadro.[2] É geralmente esporádico, sendo

sua apresentação familiar rara.[14,15] Na sua forma primária, o lado esquerdo, como no primeiro caso descrito por Schultze, é mais frequentemente acometido do que o lado direiro.[16] O acometimento bilateral também é incomum com representação de menos de 1% dos casos.[2] Fatores de piora como ansiedade, estresse emocional, privação de sono ou posições específicas da cabeça são relatados por uma parcela dos pacientes.[16] A prevalência exata do EHF é difícil de ser conhecida devido a um grande número de casos com falta e erro de diagnóstico, além da escassez de dados populacionais. Um estudo, de 2004, com 203 médicos de família evidenciou que cerca de 90% destes profissionais foram incapazes de diagnosticar corretamente EHF.[17]

1.1.2. Fisiopatologia

Dentro de sua fisiopatologia, a atual teoria aceita diz que a quebra da mielina na zona de saída do nervo facial, em sua transição entre a mielinização central (realizada por oligodendrócitos) e a periférica (realizada pelas células de Schwann), região protegida apenas pela aracnóide e mais suscetível a lesões, é o local mais vulnerável a compressões.[4,18,19] Há estudo que sugere que a zona de saída da raiz do nervo está envolvida primariamente em apenas 23% dos casos de EHF estudados enquanto que a compressão de um segmento mais proximal, na emergência do nervo no sulco bulbopontino, está relacionada a causa em 73%.[9,20] Sua causa mais comum é a compressão vascular, principalmente, pelas artérias cerebelares ântero-inferiores e póstero-inferiores, além de outros vasos, numa prevalência menor, como as artérias vertebrais.[21-23] Acredita-se que a compressão vascular cause transmissão efática no local da microlesão e/ou aumento da excitabilidade do núcleo facial motor.[24,25] Assim, a hipótese central sugere que a lesão do nervo facial causa alterações retrógradas no núcleo do nervo facial, com consequente hiperexcitabilidade nuclear. Por sua vez, a hipótese periférica se baseia no conceito de *crosstalk* entre fibras no local da lesão e geração de impulsos ectópicos na causa da sintomatologia clínica. Outra hipótese é a simpática, que sugere que as terminações nervosas simpáticas presentes nas artérias estão desgastadas no EHF, com neurotransmissores que causam potenciais de ação ectópicos, transmitidos à junção neuromuscular com consequente espasmo muscular.[18,26,27] De acordo com J. S. Park *et al.*, o padrão de compressão neurovascular pode ser dividido em 6 grupos: (A) tipo *loop*, no qual a própria alça vascular causa a compressão, (B) tipo *arachnoid*, no qual trabéculas aracnóideas

prendem firmemente o vaso ao nervo, (C) tipo *perforator*, no qual artérias perfurantes do vaso que comprime prendem este vaso com consequente compressão do tronco encefálico, (D) tipo *branch*, no qual o nervo é comprimido entre o vaso e seu ramo, (E) tipo *sandwich*, no qual o nervo é prensado entre dois diferentes vasos e (F) tipo *tandem*, no qual um vaso comprime outro vaso, que, por sua vez, comprime o nervo.[28]

1.1.3. Quadro Clínico

Clinicamente, como supracitado, o EHF é caracterizado por espasmos unilaterais, paroxísticos e involuntários de músculos inervados pelo nervo facial. Inicia-se, no geral, com contrações do músculo orbicular do olho, que levam ao fechamento ocular com típica elevação da sobrancelha (o "outro sinal de Babinski") e pode progredir para outros grupos musculares faciais como frontal, corrugador, zigomático, orbicular da boca e platisma. Este tipo de apresentação é mais visto em EHF primário, enquanto que o acometimento simultâneo da parte superior e inferior da face é mais típico do secundário.[29-31] Essa condição tem explicação com base anatômica, visto que as fibras que se direcionam para parte superior da face estão localizadas dorsalmente no nervo facial, região onde a artéria cerebelar ântero-inferior, principal vaso do conflito neurovascular no EHF, é mais comumente encontrada.[2] Apesar do quadro clínico ser indolente em grande parte das vezes, em casos moderados a graves, o EHF pode levar o paciente a dor crônica, transtorno depressivo, distúrbio visual e alterações de sono.[3,4,29,32,33]

1.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, baseado no preenchimento de três critérios (1 – não ser resultado de paralisia facial prévia, 2 – evolução crônica e 3 – investigação normal, exceto pela presença da compressão vascular do nervo facial, em sua zona de saída, visível na maior parte dos casos em exames de ressonância magnética), e todo paciente deve ser submetido à história clínica minuciosa e exame físico detalhado. Exames como eletroneuromiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são usados para confirmação diagnóstica e diferenciação entre EHF primário e secundário.[9]

1.1.5. Tratamento

Em casos leves, com acometimento mais restrito à região periorbital, o paciente pode, em muitos casos, tolerar a sintomatologia. Medicamentos orais (como, por exemplo, antiepilépticos e benzodiazepínicos) não são usados rotineiramente, devido à baixa eficácia e o risco potencial de efeitos colaterais.[30,34,35]

Uma terapêutica minimamente invasiva, a qual se tornou a mais popular nos últimos anos é a injeção de neurotoxina botulínica (BoNT), que tem como objetivo a paralisia muscular, com uma taxa de melhora que varia de 75 - 100% e que apresenta benefícios temporários com durabilidade variável e necessidade de várias reaplicações. Tem aparecido como indicação em pacientes com alto risco operatório e que recusam o tratamento cirúrgico.[2,19,36-38] Pode necessitar de doses cada vez maiores para manter o efeito e também está relacionada a complicações que podem levar a comprometimento estético e funcional, como ptose e paralisia do orbicular da boca.[37-39]

Única modalidade que pode oferecer cura completa e definitiva, inicialmente proposta inicialmente por Gardner, em 1962, e descrita posteriormente por Jannetta, a microcirurgia para descompressão neurovascular (MDV) via suboccipital lateral, com intuito de descomprimir o nervo facial, tem sido indicada para pacientes que desenvolvem tolerância ou contra-indicações a injeções faciais.[40,41] Complicações do procedimento cirúrgico são, geralmente, raras e transitórias, e podem ser devido à estiramento do nervo facial além de lesões de estruturas adjacentes, sendo a mais comum a perda auditiva (7-26%), mas também vale citar a paresia do nervo facial e o desenvolvimento de fístula liquórica (2-3%).[2,29,42] Apresenta bons resultados a longo prazo, com uma taxa de sucesso que varia de 83-97% dos casos.[2,9,43] Assim, nem todos os pacientes que são submetidos à descompressão microvascular com sucesso apresentam melhora completa.[50] Estudos têm mostrado também que a recorrência do espasmo pode estar relacionada à técnica cirúrgica inadequada e deslizamento do Teflon, assim como de mudanças vasculares.[40] A melhora clínica tem sido atribuída ao desaparecimento do foco ectópico além da remielinização da microlesão no local da compressão ou normalização da resposta do núcleo do facial após a resolução do conflito neurovascular.[44,46]

1.2 Justificativa

O EHF traz impacto na qualidade de vida do paciente, tanto estética quanto funcionalmente, com tratamentos que podem apresentar bons resultados mas trazem consigo riscos e possíveis efeitos adversos importantes, tanto transitórios quanto permanentes, além da possibilidade de recorrência do quadro. Apesar do aparecimento de diversas publicações na área, constata-se na literatura poucos estudos de alto impacto e muitos sem uma avaliação da qualidade.

Desta forma, faz-se necessário a coleta de dados da literatura atuais e uma análise da qualidade da evidência gerada.

HIPÓTESE DO ESTUDO

2. Hipótese do estudo

A microcirurgia para descompressão neurovascular é mais segura, eficaz e durável no tratamento do espasmo hemifacial primário.

OBJETIVOS

3. Objetivos

Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da microcirurgia para descompressão neurovascular, em comparação com a infiltração de neurotoxina botulínica, no tratamento do espasmo hemifacial primário.

MATERIAL E MÉTODOS

4. Material e métodos

Esta foi uma revisão sistemática conduzida de acordo com o AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological quality of Systematic reviews*)[47] e relatada seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).[48] A revisão teve seu protocolo registrado no PROSPERO (*Prospective Register for Systematic Reviews*) (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) sob número CRD42022314761.

4.1. Local do estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

4.2. Análise ética

O projeto de pesquisa obteve dispensa de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp por se tratar de revisão sistemática de literatura. Vide **Apêndice 1**.

4.3. Tipo de estudo

Em consideração ao número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão foi mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, conforme a hierarquia das evidências e em observância à qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos quasi-randomizados (ECQR), ensaios clínicos não randomizados (ECNR), estudos de coorte e estudos caso-controle. Na ausência destes desenhos, seriam considerados também estudos clínicos de fase 2 (coorte único experimental - sem grupo controle) ou séries de casos.

4.3.1. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que preencherem os critérios de elegibilidade abaixo.

4.3.1.1. Determinação da pergunta (PICO)

Para elaboração da pergunta, foi determinada a seguinte estratégia de PICO (do acrônimo P = *Population* - população; I = *Intervention* - intervenção; C = *Comparison* - comparação; O = *Outcome* - desfecho).

A microcirurgia para descompressão neurovascular é mais segura, durável e eficaz do que infiltração de neurotoxina botulínica no tratamento do espasmo hemifacial?

Quadro 1 – *PICO*	
População	Pacientes adultos com espasmo hemifacial
Intervenção	Microcirurgia para descompressão neurovascular
Comparação	Infiltração de neurotoxina botulínica
Desfechos	**Desfecho 1**: Cura (resolução completa e definitiva dos sintomas durante o follow-up do estudo) **Desfecho 2**: Melhora parcial dos espasmos (considerada quando melhora moderada à excelente) **Desfecho 3**: Recorrência dos sintomas (durante o follow-up do estudo) **Desfecho 4**: Efeitos adversos (acidente vascular cerebral, perda auditiva - transitória e permanente, paralisia facial - transitória e definitiva, fístula liquórica, ptose, diplopia, eritema e equimose facial ou qualquer efeito outro relacionado ao procedimento)

4.3.1.2. Critérios de inclusão

4.3.1.21. Tipos de estudos

Foram considerados os seguintes desenhos de estudo, conforme a hierarquia das evidências e em observância à qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos quasi-randomizados (ECQR), ensaios clínicos não randomizados (ECNR), estudos de coorte e estudos caso-controle. Na ausência destes desenhos, seriam considerados também estudos clínicos de fase 2 (coorte único experimental - sem grupo controle) ou séries de casos.

4.3.1.22. Tipos de participantes

Foram considerados estudos que envolveram participantes adultos (maiores de 18 anos) com espasmo hemifacial primário e indicação de tratamento, independentemente de gênero, raça ou status econômico e social.

4.3.1.23. Tipos de intervenção

Foram incluídos estudos que envolveram o tratamento para espasmo hemifacial com microcirurgia para descompressão neurovascular e infiltração com neurotoxina botulínica.

4.3.1.3. Critérios de exclusão

4.3.1.31. Tipos de estudos

Resumos de congressos, comentários, editoriais, cartas ao editor, revisões da literatura, revisões sistemáticas, estudos de avaliação econômica, estudos qualitativos e relatos de caso foram excluídos deste estudo.

4.3.1.32. Tipos de participantes

Foram excluídos estudos com pacientes portadores de espasmo hemifacial secundário ou com pacientes pediátricos.

4.3.1.33. Tipos de intervenção

Foram excluídos estudos envolvendo outras modalidades de tratamento e que não abordassem a microcirurgia para descompressão neurovascular e infiltração com neurotoxina botulínica.

4.3.1.4. Tipos de medidas de resultado

4.3.1.41. Desfechos primários

a. Desfecho de eficácia: cura - melhora completa e definitiva (durante o tempo de follow-up do estudo);

b. Desfechos de segurança: efeitos adversos como acidente vascular cerebral, perda auditiva - transitória e definitiva, paralisia facial - transitória e definitiva, fístula liquórica, ptose, diplopia, eritema e equimose facial ou qualquer outro relacionado ao procedimento.

4.3.1.42. Desfechos secundários

c. Desfecho de eficácia: melhora parcial dos espasmos (quando considerada melhora moderada à excelente na descrição do estudo)
d. Desfecho de eficácia: recorrência dos sintomas (durante o follow-up do estudo)[50]

4.3.1.5. Estratégias de busca

Foi realizada uma busca sistematizada na literatura científica nas bases de dados como PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e COCHRANE, bem como na literatura cinzenta. As estratégias de busca foram elaboradas utilizando vocabulários indexados como Decs, MeSH e EMTREE bem como termos sinônimos ligados a operadores booleanos AND e OR para sua combinação. Além disso, uma busca manual das referências dos artigos incluídos e das referências dos artigos de revisão que atenderam aos requisitos de critérios de inclusão foi realizada para localizar estudos adicionais, que não foram identificados por meio de pesquisa eletrônica. Nenhuma restrição foi aplicada ao idioma ou ano de publicação.

Observa-se que a estratégia realizada segue modelo McMaster University. Inicialmente, a estratégia foi elaborada de forma sensível e não especifica. Isso significa que, entre o grupo In-

tervenção (descompressão microvascular) e Controle (infiltração de toxina botulínica), foi colocado o operador OR e não o AND. Dessa forma, o número de resultados é maior, pois as bases de dados recuperam estudos que tratam descompressão microvascular X espasmo hemifacial e infiltração de toxina botulínica X espasmo hemifacial. A estratégia de busca elaborada está apresentada no quadro do **Anexo 1**. As buscas foram realizadas em 07 de outubro de 2021.

4.3.1.6. Coleta de dados e análise

4.3.1.61. Seleção de estudos

Após a realização das buscas, todas as citações identificadas foram carregadas no gerenciador de referências Endnote X9 (Clarivate Analytics, PA, EUA) e as citações em duplicatas foram removidas. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, utilizando o software QCRI (Rayyan), os resultados das estratégias de busca foram selecionados por dois revisores independentes (CASF e JCSM) para avaliação de títulos e resumos, retirando relatos irrelevantes que não atenderam claramente aos critérios de inclusão. Divergências foram resolvidas por consenso com intuito de garantir a qualidade dos processos. Em caso de desacordo neste processo, um terceiro membro da equipe de revisão foi consultado. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade por dois investigadores independentes (CASF e JCSM). Neste processo, as divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores.

4.3.1.7. Extração de dados

Após a seleção dos estudos, dois revisores (CASF e JCSM) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente, utilizando um formulário padronizado de extração de dados no Microsoft Excel®. Divergências nesta etapa foram resolvidas por discussão e consenso. Utilizou-se um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho do estudo/ano de publicação/país/follow-up), participantes (quantidade/sexo/idade), intervenções (MDV/BoNT) e desfechos avaliados (cura/melhora parcial/recorrência/efeitos adversos).

4.3.1.8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada e por dois revisores independentes (CASF e JCSM) e um terceiro revisor resolveu as divergências. Foram utilizadas ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como seguem:

4.3.1.81. ECRs

Para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 (*REVISED COCHRANE RISK-OF-BIAS TOOL FOR RANDOMIZED TRIALS*), atualmente a ferramenta recomendada pela colaboração Cochrane[51]. De acordo com a ferramenta, para cada resultado do estudo de interesse são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo. Os cinco domínios são os seguintes:

1) **Viés no processo de randomização:** diz respeito ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser aleatório; o método utilizado para alocar os participantes aos grupos do estudo; e avalia se houve desbalanços entre as características dos participantes sugerindo algum problema com o processo de randomização.
2) **Desvios da intervenção pretendida:** diz respeito ao paciente e a equipe do estudo desconhecer (estarem "cegados") a que grupo o paciente foi alocado e se houve desvios da intervenção proposta que podem afetar o desfecho.
3) **Viés devido a dados faltantes:** diz respeito a perdas de seguimento de participantes do estudo e, no caso de perdas, o motivo da sua ocorrência.
4) **Viés na aferição dos desfechos:** diz respeito aos avaliadores de desfecho (paciente, pesquisador ou avaliador) desconhecerem a que grupo os participantes foram alocados, considerando desfechos que possam ser afetados pelo conhecimento da intervenção recebida.
5) **Viés no relato dos desfechos:** diz respeito à possibilidade de os autores terem avaliado os desfechos por múltiplas avaliações, mas relatado apenas o de maior conveniência.

Cada domínio foi avaliado como: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os resultados da avaliação foram apresentados em forma de figuras geradas automaticamente com o uso da ferramenta robvis (disponível no site https://www.riskofbias.info/).

4.3.1.82. ECNRs e observacionais

Para a realização da análise do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados ou quasi-randomizados e dos estudos longitudinais observacionais comparativos (caso- controle e coorte) foi utilizada a ferramenta de avaliação, recomendada pela Colaboração Cochrane[51], *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (Robins-I)[52]. Essa ferramenta abrange avaliação de sete domínios de viés (**Quadro 2**), que são classificados de acordo do momento de ocorrência, conforme o **Quadro 3**.[52]

Quadro 2 – Domínios de viés incluídos no ROBINS-I	
Domínio	**Explicação**
Antes da intervenção	
Viés por confundimento	Viés proveniente da presença do desequilíbrio nas características prognósticas do desfecho que também é preditora da intervenção recebida no início do seguimento. Avalia, da mesma forma, o viés por confundimento tempo-dependente (quando indivíduos mudam entre as intervenções comparadas ou quando os fatores que acontecem após o início do seguimento afetam a intervenção recebida)
Viés na seleção dos participantes	Viés que pode surgir quando a seleção dos participantes acontece devido a uma característica que é relacionada a um efeito da intervenção ou de uma causa da intervenção e ao desfecho ou uma causa do desfecho. Nesses casos, há a criação de uma associação entre intervenção e desfecho mesmo quando o efeito das intervenções não é idêntico
Na intervenção	
Viés na classificação das intervenções	Viés introduzido pelo erro na classificação das intervenções diferencial e não-diferencial. O erro não-diferencial não está relacionado ao desfecho e irá, geralmente, enviesar o efeito nulo. O erro diferencial ocorre quando a classificação se relaciona com o desfecho ou ao risco de desfecho e, provavelmente, irá enviesar o resultado
Após a intervenção	
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Viés que aparece por diferenças sistemáticas no cuidado provido entre os grupos de intervenção e comparador, que representam um desvio da intervenção pretendida. A Avaliação do viés desse domínio tem relação com o tipo de efeito sendo avaliado (alocação ou iniciar e aderir ao tratamento)
Viés por dados faltantes	Viés oriundo da diferença na extensão e motivos de dados faltantes entre os grupos, inclusive da perda de dados de

	seguimento, falta de informação sobre o status de intervenção ou outras variáveis, como confundidores
Viés na medida dos desfechos	Viés que ocorre por erro diferencial ou não-diferencial na classificação dos desfechos ou erros na mensuração. O erro na classificação é não-diferencial quando não está associado à intervenção recebida. O erro diferencial pode acontecer quando avaliadores tem conhecimento da intervenção recebida, se diferentes métodos (ou intensidade de observação) são utilizados entre os grupos ou se os erros de medida estão associados com a intervenção ou com um efeito desta
Viés na seleção dos resultados reportados	Relato seletivo dos resultados, de uma forma que depende dos resultados observados e impede que a estimativa seja utilizada em metanálise (ou outras sínteses)
Fonte: Traduzido e adaptado de Sterne JA[52]	

Para cada domínio, existe a classificação do risco de viés: baixo (estudo equiparável a um ECR bem conduzido), moderado (estudo de acordo, mas não pode ser comparável a um ECR bem conduzido), sério (estudos com importantes problemas no domínio), crítico (estudo problemático no domínio para fornecer evidência útil) e sem informação. [52]

Quadro 3 – Critérios para classificação risco de viés no ROBINS-I	
Risco de viés	**Critério**
Baixo risco de viés	Baixo risco de viés em todos os domínios
Moderado risco de viés	Baixo ou moderado risco de viés em todos os domínios
Sério risco de viés	Grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico
Crítico risco de viés	Crítico risco de viés em pelo menos um domínio

Sem informação para julgamento do risco de viés	Não há indicativo de que o estudo possua grave ou crítico risco de viés e não há informação suficiente em um ou mais domínios
Fonte: Traduzido e adaptado de Sterne JA[52]	

Os resultados da avaliação foram apresentados em forma de figuras geradas automaticamente com o uso da ferramenta robvis (https://www.riskofbias.info/).

4.3.1.9. Análise qualitativa das evidências

Para classificar a qualidade das evidências para cada desfecho e a força das recomendações, foi utilizada a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que é um sistema desenvolvido para graduar a força das recomendações e a qualidade das evidências em saúde.[53] O nível da confiança da evidência pode ser classificado como alto, moderado, baixo ou muito baixo conforme mostrado no **Quadro 4**.

Quadro 4 – Classificação inicial da confiança nas evidências (GRADE)

Nível	Tipo de estudo
Alto	• Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa • Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados com achados consistentes*
Moderado	• Ensaios clínicos com limitações leves ** • Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*
Baixo	• Ensaios clínicos com limitações moderadas**. • Estudos observacionais comparativos: caso-controle e coorte
Muito baixo	• Ensaios clínicos com limitações graves** • Estudos observacionais comparativos na presença de limitações** • Estudos observacionais não comparativos*** • Opinião de especialistas

Fonte: Traduzido e adaptado de *Oxford Centre for Evidence-based medicine – Levels of Evidence* *Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando grande magnitude de efeito e/ou gradiente dose resposta. **Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida. *** Série e relatos de casos.

De acordo com essa metodologia, cinco características dos estudos foram consideradas para classificá-los e checar a necessidade de reduzir ou aumentar a força dos desfechos analisados: risco global de viés, imprecisão, inconsistência ou heterogeneidade não explicada, evidências indiretas e viés de publicação.[54-58] O grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão sistemática foi mostrado em uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT[69].

4.3.1.10. Apresentação dos resultados

Foi realizada uma síntese quantitativa dos dados por meio de metanálises, com modelos de efeitos randômicos, utilizando o software Review Manager 5.3.5 (RevMan), criado pela Colaboração Cochrane[59], quando os resultados dos estudos se apresentaram clínica e metodologicamente homogêneos. Para as estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas ou contínuas, foi utilizado o risco relativo (ou odds ratio para estudos retrospectivos) ou diferença de médias (ou diferença de médias padronizada, no caso de diferentes ferramentas de mensuração), respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas. Quando isso não foi possível, os resultados foram relatados narrativamente considerando, sempre que disponíveis, as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, hazard ratio, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de *p*).

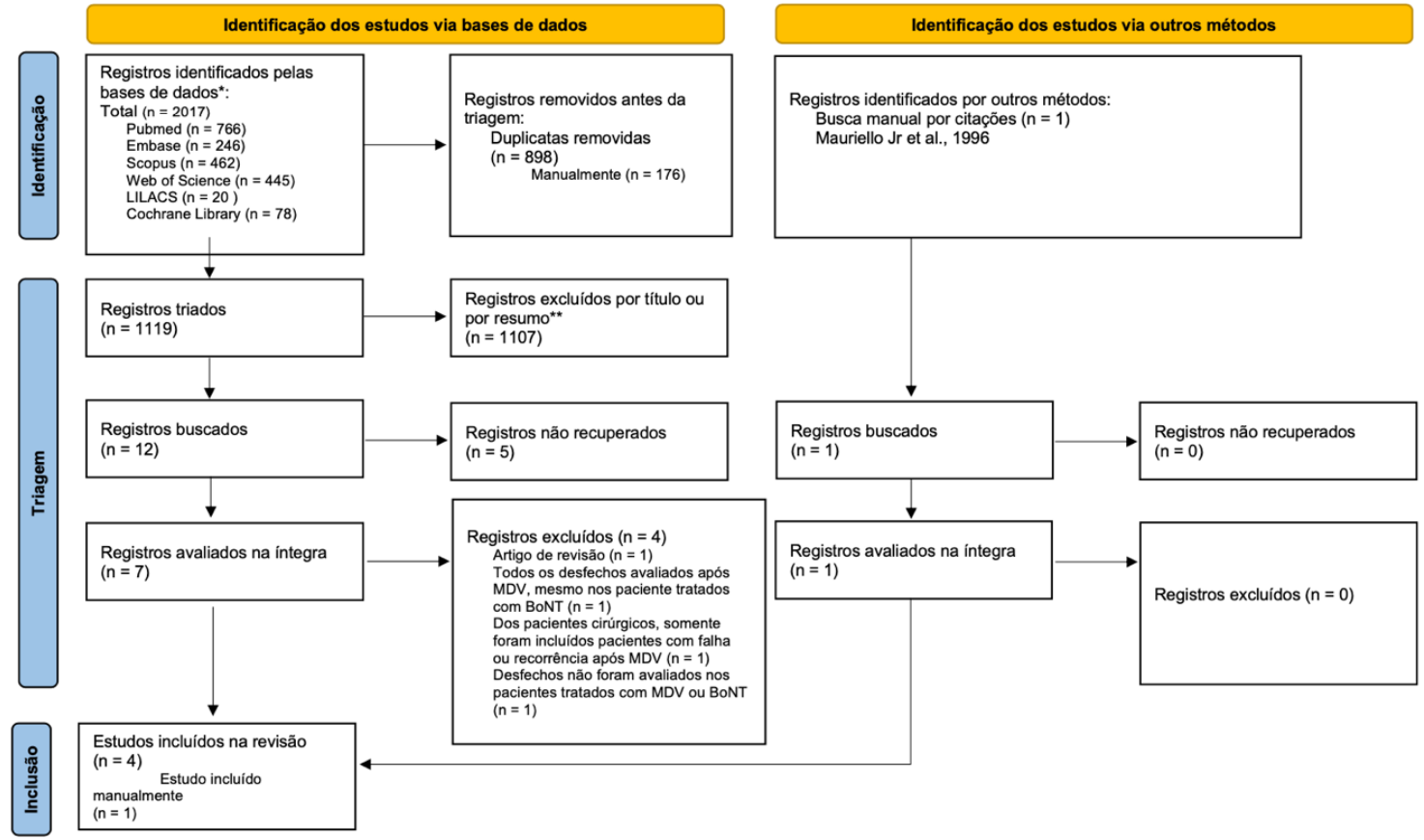
RESULTADOS

5. Resultados

5.1. Resultados das buscas

Com a utilização da estratégia de busca conforme consta no **Anexo 1**, as buscas eletrônicas retornaram os seguintes resultados: LILACS - 20 resultados, PUBMED - 766 resultados, SCOPUS - 462 resultados, EMBASE - 246 resultados**,** COCHRANE - 78 resultados e WEB OF SCIENCE - 445 resultados. Desta forma, pelas buscas eletrônicas, foram identificadas 2017 referências à qual se somou uma referência encontrada por busca manual. Das buscas eletrônicas, um total de 722 referências foi excluído automaticamente por estar em duplicatas (referências idênticas), restando 1295 resultados. Durante o processo de seleção, foram eliminadas mais 176 duplicatas, totalizando 1119 artigos. Destes, 1107 foram excluídos por não estarem de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). Destes, 12 estudos foram selecionados para leitura na íntegra (segunda etapa) e cinco estudos não foram encontrados. Após a leitura do texto completo das 7 referências selecionadas econtradas, a elegibilidade de três delas foi confirmada e quatro referências foram excluídas: Wang[60], Wang[61], Blitzer[62] e Lee JA[3]. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, foi adicionado manualmente mais um artigo recuperado em referência bibliográfica, o que resultou em um total quatro artigos incluídos (Morsy[63], Wang[64], Mauriello Jr[65] e Miwa[66]).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção de estudos da revisão sistemática.



Fonte: Adaptado de PRISMA.[67]

5.1.1. Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos quatro estudos, sendo um ECNR (Morsy[63]), dois do tipo coorte retrospectivo (Wang[64] e Mauriello Jr[65]) e uma série de casos retrospectiva (Miwa[66]), totalizando 317 participantes. A média de idade dos pacientes variou de 48,50 a 64 anos e o tempo de seguimento (follow-up) variou de 6 a 144 meses entre os estudos. Dois estudos foram conduzidos na América (Estados Unidos), uma na África (Egito) e um na Ásia (Japão), conforme consta na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	País	Desenho do estudo	Número Participantes (M:F)	Idade, média (variação), anos	Follow-up, média (variação), meses
Morsy, 2020	Egito	ECNR, prospectivo	30 (8:22)	51,80 (40–65)	(6-24)
Miwa, 2002	Japão	Série de casos, retrospectivo	10 (2:8)	50,60 (40–70)	144
Wang, 1998	Estados Unidos	Coorte, retrospectivo	158 (61:97)	48.50 (15-87)	17,7 (0-112)
Mauriello Jr, 1996	Estados Unidos	Coorte, retrospectivo	119 (51:68)	64	30

Legenda: ECNR, Ensaio Clínico Não Randomizado

5.1.2. Estudos excluídos

Os quatro estudos excluídos após leitura na íntegra durante a seleção dos artigos, assim como a razão da exclusão, estão listados no **Apêndice 2**.

5.1.3. Tipos de intervenções

Dos quatro estudos incluídos, um estudo (Morsy[63]) foi prospectivo (ECNR) e comparou a microcirurgia associada a endoscopia com outros dois grupos, um grupo de toxina botulínica e outro grupo tratado com medicamentos orais, contudo foram usados, para esta revisão, apenas os grupos de interesse (MDV e BoNT). Outros dois estudos (Wang[64] e Mauriello Jr[65]), são retrospectivos (coorte): Wang[64] avaliou também pacientes que trataram EHF com cirurgia, BoNT e medicamentos orais (deste artigo, foram incluídos, para o fim do presente estudo, apenas os pacientes tratados com MDV e BoNT); Mauriello Jr[65], por sua vez, da mesma forma, apresentou em seu estudo pacientes submetidos aos mesmos tratamentos supracitados e foram selecionados, aqui, os grupos de interesse conforme mencionados para os outros autores. O quarto estudo (Miwa[66]) é uma série de casos de tratamento de EHF, com componente familiar, com pacientes tratados com MDV e BoNT.

Morsy[63] descreveu a técnica com craniectomia retromastóidea, com a observação de que os pacientes realizaram a MDV sob anestesia geral, mas sem uso de relaxante muscular para a realização da monitorização intraoperatória com o objetivo de maior segurança no procedimento, enquanto os outros autores (Wang[64], Mauriello Jr[65] e Miwa[66]) não descrevem às condições, inclusive de procedimento anestésico, às que os pacientes foram submetidos.

Dois estudos (Morsy[63] e Wang[64]) descrevem que foi utilizada a toxina botulínica tipo A, enquanto Miwa[66] relata que a maioria dos pacientes em seu estudo usaram este mesmo tipo de toxina botulínica. Mauriello Jr[65], por outro lado, não descreve o tipo de toxina botulínica usada no seu trabalho.

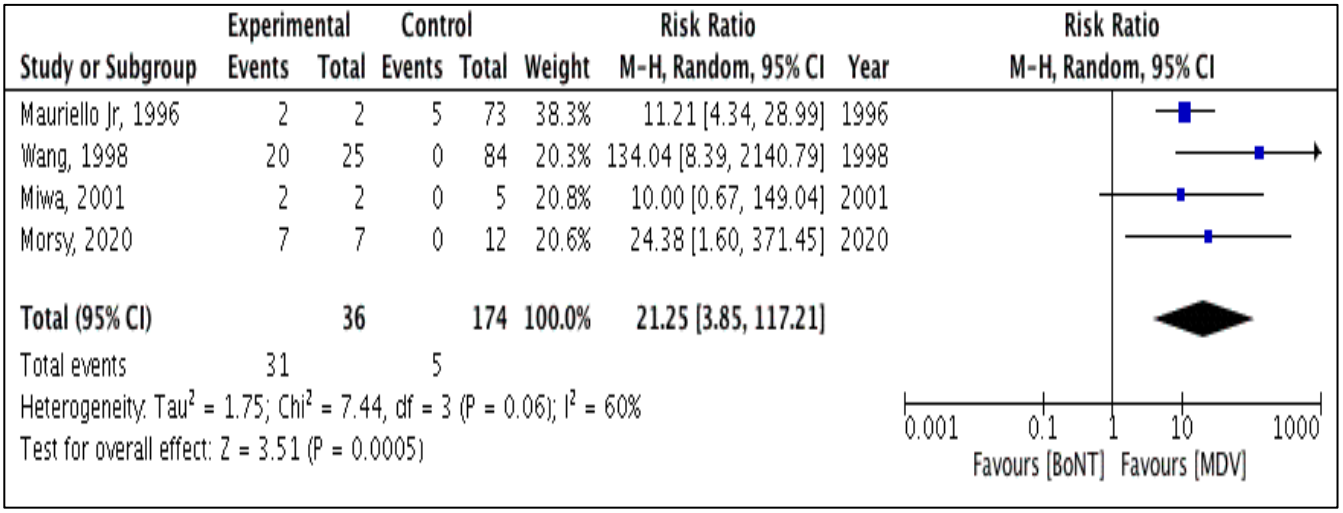
5.1.4. Efeito das intervenções

5.1.4.1. Desfechos de eficácia

5.1.4.11. Cura

Os quatros estudos avaliaram o desfecho cura comparando as técnicas microcirurgia para descompressão neurovascular (MDV) *versus* infiltração de toxina botulínica (BoNT). Para desfechos desejáveis (por exemplo, cura), um RR maior que 1 indica benefício da intervenção em estudo. Desta forma, a probabilidade de cura em pacientes que realizam a MDV é aproximadamente 21 vezes maior do que aqueles pacientes que foram submetidos à BoNT (RR=21,25; IC 95% 3,85 a 117,21, p =0,0005), conforme **Figura 2.**

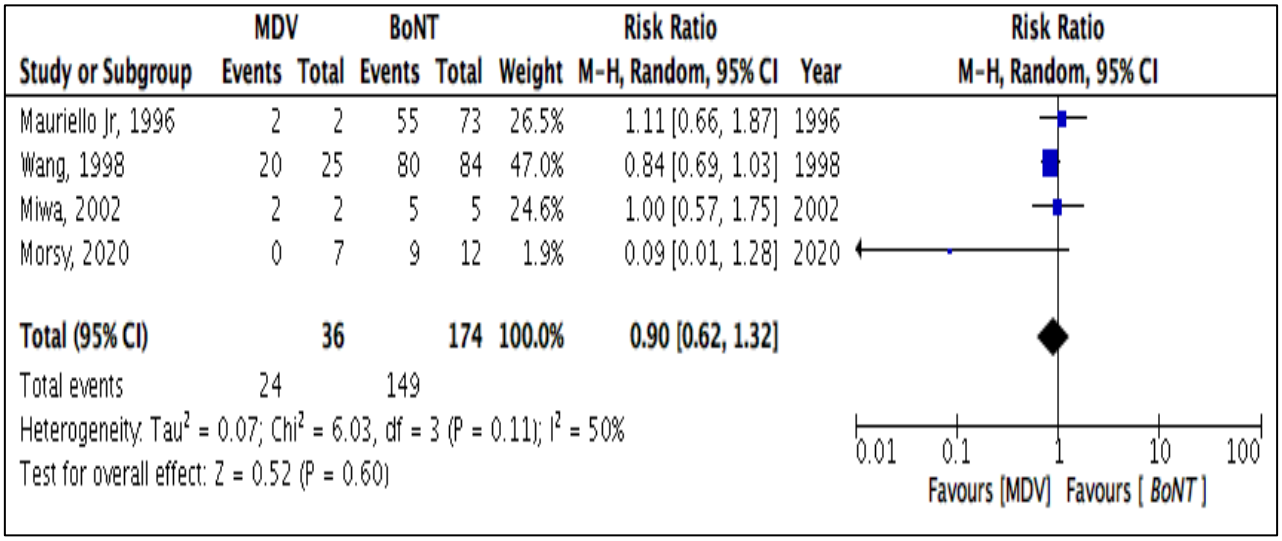
Figura 2 – Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: cura.



5.1.4.12. Melhora parcial dos sintomas/doença

Os quatros estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram o desfecho melhora parcial dos sintomas comparando a técnica de microcirurgia para descompressão neurovascular (MDV) *versus* a infiltração de toxina botulínica (BoNT). Um RR menor que um indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco daquele desfecho. No entanto, o intervalo de confiança não deve cruzar a linha do não efeito, ou seja, IC de RR não deve cruzar ou conter o valor 1,0, caso contrário não possuem significância estatística. Desta forma, não foi identificada diferença significativa entre as técnicas para a melhora parcial dos sintomas (RR=0,90; IC95% 0,62 a 1,32; p= 0,60), conforme **Figura 3**.

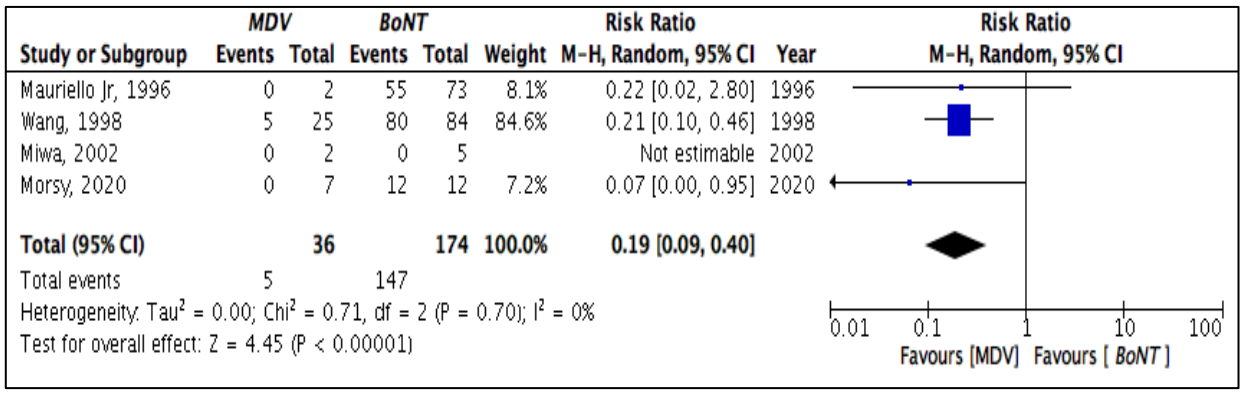
Figura 3 – Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: melhora parcial dos sintomas.



5.1.4.13. Recorrência da sintomas/doença

Os quatros estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram o desfecho recorrência comparando a MDV *versus* a BoNT. A técnica MDV apresentou diferença significativa em relação à BoNT com RR=0,19 (IC95% 0,09 a 0,40; p <0,00001). Isto é, pacientes submetidos à MDV apresentaram um risco de 19% de ter recorrência dos sintomas/doença em relação aos pacientes que foram submetidos à BoNT. Em outras palavras, a técnica MDV apresentou diferença significativa em relação à BoNT, reduzindo em 81% a incidência de recorrência da doença/sintomas, indicando que a MDV é um fator de proteção para a ocorrência do desfecho, já que o intervalo de confiança não envolve o valor 1, o qual indica não-associação. Vide **Figura 4**.

Figura 4 – Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: recorrência dos sintomas.

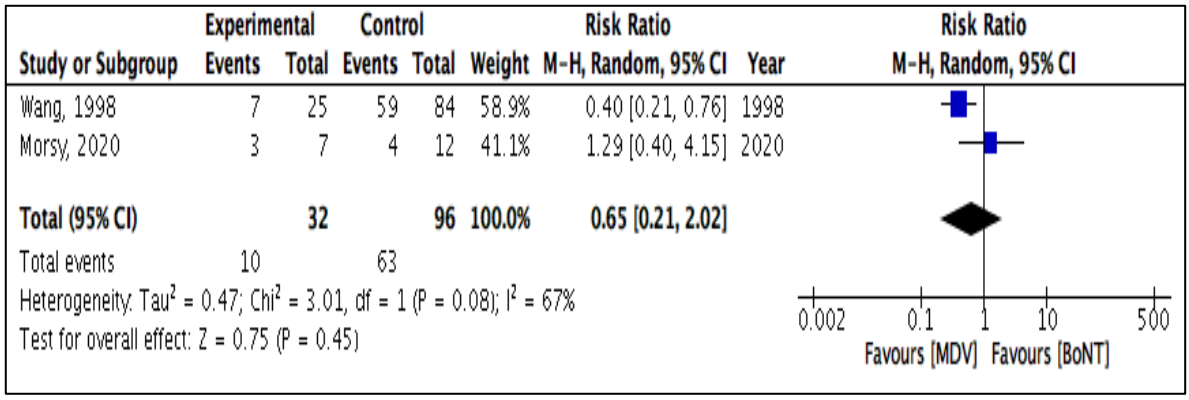


5.1.4.2. Desfechos de segurança

5.1.4.21. Eventos adversos

Dois estudos (Morsy[63], Wang[64]) reportaram enquanto os outros dois estudos (Mauriello Jr[65] e Miwa[66]) não mencionaram a presença de eventos adversos da MDV. Morsy[63] não informou a presença de efeitos adversos permanentes e relatou a presença de três pacientes com efeitos adversos temporários submetidos a MDV: perda auditiva em dois pacientes e fístula liquórica em um paciente. Já Wang[64] descreveu sete pacientes com efeitos adversos permanentes (quatro com paralisia facial, um com perda auditiva, um com disfagia e um com paralisia de corda vocal). Para o tratamento com BoNT, três estudos (Morsy[63], Wang[64] e Mauriello Jr[65]) apontaram para a ocorrência de efeitos adversos ao passo que um estudo (Miwa[66]) não os mencionou. Nos estudos de Morsy[63] e Wang[64], os efeitos relatados foram todos temporários. Morsy[63] reportou quatro pacientes com efeitos adversos (dois com ptose, um com edema palpebral e um com desvio de rima) e Wang[64] relatou 59 pacientes com efeitos adversos (25 com paralisia facial, 22 com lagoftalmia, 17 com ptose, dez com xeroftalmia, sete com diplopia, seis com hematoma e cinco com outros diversos efeitos colaterais não detalhados). Mauriello Jr[65], por sua vez, mencionou os efeitos colaterais apenas dos três pacientes que desistiram do tratamento com BoNT: um por aplicação dolorosa, um por lagoftalmia transitório e um por erosão corneana. No entanto, conforme **Figura 5**, não foi identificada diferença significativa entre as técnicas para desfecho eventos adversos (RR=0,65; IC 95% 0,21 a 2,02).

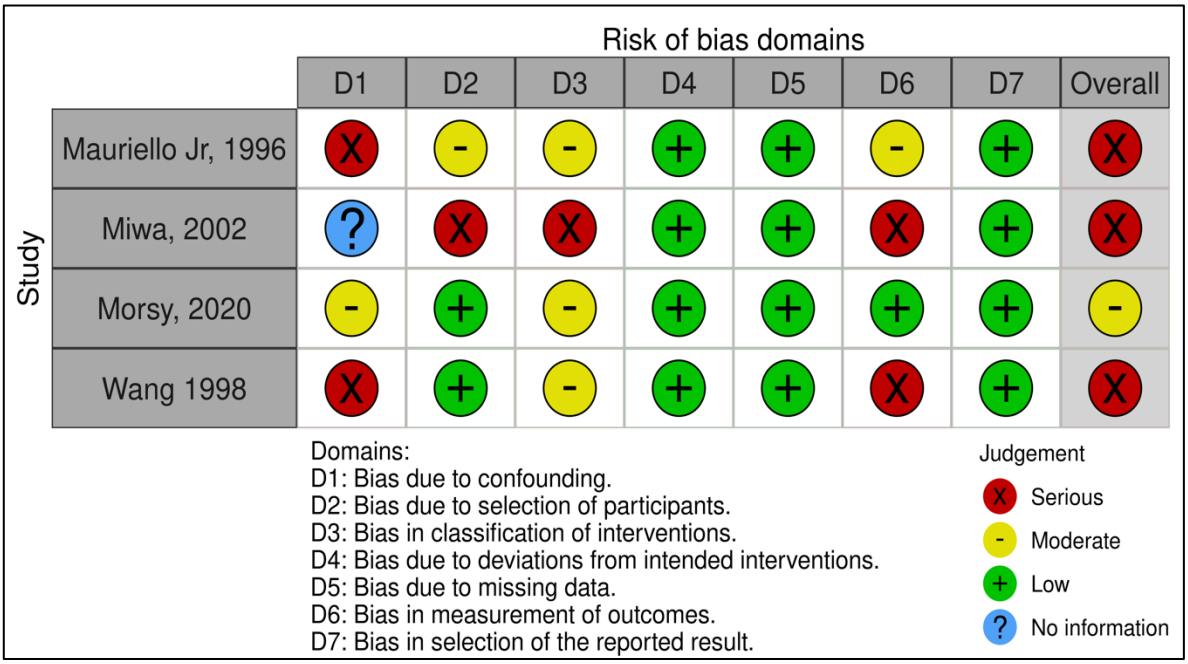
Figura 5 – Metanálise: MDV *versus* BoNT. Desfecho: efeitos adversos.



5.1.5. Qualidade metodológica

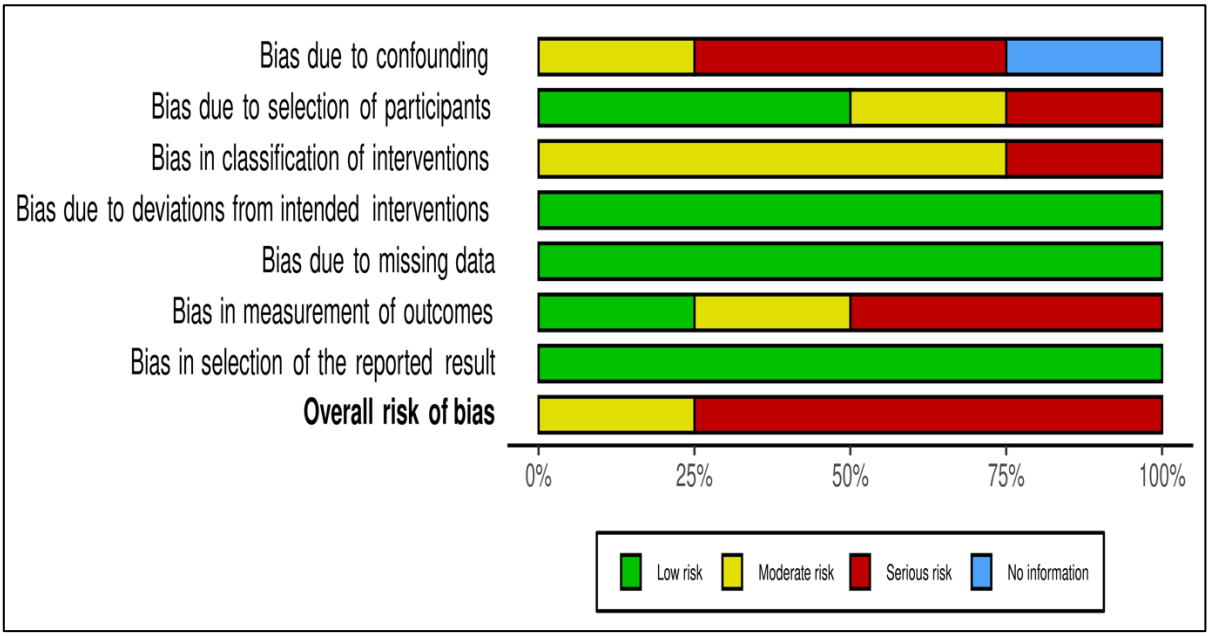
Nesta revisão sistemática utilizamos a ferramenta ROBINS–I[52] para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Aqui, consideramos a mesma abordagem que o grupo GRADE[53] utiliza para na classificação dos estudos: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (também conhecidos como estudos não randomizados). O GRADE[53] considera estudos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, séries temporais interrompidas (se não randomizados), estudos transversais, séries de casos, relatos de casos e outros tipos de estudos não randomizados como estudos observacionais.[68] Os fatores de confusão foram aparentes em todos os quatro estudos e verificou-se que não havia informações sobre métodos de análise de ajustes de confundidores que podem ter afetado a precisão da medida. Além disso, o viés das medidas de resultado pode ter sido influenciado devido ao não cegamento da intervenção entre pacientes e avaliadores ou porque a medida de resultado era subjetiva e provavelmente influenciada por outros fatores. No entanto, a intervenção e o acompanhamento coincidiram no mesmo período. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos está apresentada na **Figura 6 e 7**, com o suporte de julgamento no **Anexo 2**.

Figura 6 – Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados de intervenção utilizando a ferramenta ROBINS-I.



Legenda: Baixo risco de viés: verde; Risco moderado de viés: amarelo; Risco grave de viés: vermelho; Risco crítico de viés: vermelho escuro; Sem informação: azul. A figura foi gerada pelo próprio autor utilizando a ferramenta on-line robvis: https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/.

Figura 7: Resumo da análise de risco de viés para os estudos não randomizados de intervenção utilizando a ferramenta ROBINS-I.



Legenda: Baixo risco de viés: verde; Risco moderado de viés: amarelo; Risco grave de viés: vermelho; Risco crítico de viés: vermelho escuro; Sem informação: azul. A figura foi gerada pelo próprio autor utilizando a ferramenta on-line robvis: https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/.

5.1.6. Análise da qualidade das evidências

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema GRADE[53]. Segundo os critérios desse sistema, foi considerado de moderada qualidade de evidência o desfecho dos grupos MDV *versus* BoNT: recorrências dos sintomas/doença. Já em relação aos defechos cura, melhora parcial dos sintomas/doença e efeitos adversos a qualidade de evidências foi classificada como muito baixa. O **Quadro 5** mostra o resultado da avaliação da qualidade das evidências verificada pelo GRADE[53].

Quadro 5 – Sumário dos resultados do GRADE

Pergunta: Microcirurgia para descompressão neurovascular comparado a infiltração de neurotoxina botulínica para o tratamento do espasmo hemifacial primário

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	microcirurgia para descompressão neurovascular	infiltração de neurotoxina botulínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cura												
4	estudo observacional	grave[a]	grave[b]	não grave	grave[c]	nenhum	31/36 (86.1%)	5/174 (2.9%)	**RR 21.25** (3.85 para 117.21)	**582 mais por 1.000** (de 82 mais para 1.000 mais)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Melhora parcial dos sintomas/doença												
4	estudo observacional	grave[a]	grave[d]	não grave	grave[e]	nenhum	24/36 (66.7%)	149/174 (85.6%)	**RR 0.90** (0.62 para 1.32)	**86 menos por 1.000** (de 325 menos para 274 mais)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Recorrência dos sintomas/doença												
4	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	5/36 (13.9%)	147/174 (84.5%)	**RR 0.19** (0.09 para 0.40)	**684 menos por 1.000** (de 769 menos para 507 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos												
2	estudo observacional	grave[a]	grave[f]	não grave	grave[c]	nenhum	10/32 (31.3%)	63/96 (65.6%)	**RR 0.65** (0.21 para 2.02)	**230 menos por 1.000** (de 518 menos para 669 mais)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio **Legenda: a.** Os estudos apresentaram viés de confundimento, de seleção e viés das medidas de resultado, que pode ter sido influenciado devido ao não cegamento da intervenção entre pacientes e avaliadores ou porque a medida de resultado era subjetiva e provavelmente influenciada por outros fatores; **b.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos (I^2=60%); **c.** Presença de imprecisão devido ao pequeno número de eventos, não atingindo o número ótimo da informação para desfechos dicotômicos (400 participantes). Presença de amplo intervalo de confiança em torno da estimativa do efeito; **d.** Presença de moderada heterogeneidade entre os estudos (I^2=50%); **e.** Presença de imprecisão devido ao pequeno número de eventos, não atingindo o número ótimo da informação para desfechos dicotômicos (400 participantes). Presença de amplo intervalo de confiança em torno da estimativa do efeito incluindo a nulidade. f. Presença de moderada heterogeneidade entre os estudos (I^2=60%).

Fonte: GRADEpro GDT[69]

DISCUSSÃO

6. *Discussão*

A revisão sistemática, em sua capacidade de gerar uma melhor qualidade de evidência científica e fornecer uma base para a prática clínica, torna-se uma ferramenta importante na indicação de características relevantes em problemáticas específicas e, consequentemente, é capaz de apresentar novos caminhos e novas possibilidades de pesquisas futuras.[53] O seu uso é uma solução viável nas decisões contemporâneas da medicina baseada em evidência.[70]

Esta revisão sistemática foi conduzida com rigor metodológico, registrada no PROSPERO, com uso de bases de dados eletrônicas e pesquisada por dois revisores independentes também envolvidos na seleção dos estudos e na extração de dados.

Atualmente, a literatura mostra uma tendência a considerar o tratamento cirúrgico do EHF como uma opção definitiva e duradoura, contudo com riscos associados ao procedimento.[41] Por outro lado, ainda é notada escassez em estudos que comparem diretamente a eficácia e a segurança destas principais intervenções (MDV *versus* BoNT), com a observância de que o tratamento com infiltração de toxina botulínica também está associada a efeitos adversos, além de grande parte da literatura reportar este tratamento como temporário.[71] Mauriello Jr[65], por sua vez, publicou uma série de pacientes com remissão permanente dos sintomas após tratamento com BoNT. [65] No geral, nota-se uma controvérsia quanto à indicação inicial em relação à conduta cirúrgica ou infiltração de toxina - salvaguardadas situações determinadas por riscos cirúrgicos específicos – especialmente, relacionada à experiência particular do centro de tratamento. [41, 63, 71]

Assim, o EHF primário, que tem seu diagnóstico baseado no preenchimento de três critérios (1 – não ser resultado de paralisia facial prévia, 2 – evolução crônica e 3 – investigação normal, exceto pela presença da compressão vascular do nervo facial, em sua zona de saída, visível na maior parte dos casos em exames de ressonância magnética) e apresenta uma diversidade de tratamentos reportados – incluindo medicamentos orais, fisioterapia, ablação por radiofrequência, acupuntura – ainda tem suas duas principais modalidades terapêuticas (MDV *versus* BoNT) envoltas num debate para indicação precisa do uso de cada técnica.[72, 73]

Esta revisão incluiu quatro estudos comparando diretamente a MDV e a infiltração de BoNT no tratamento de EHF primário em adultos – um ECNR (Morsy[63]), dois do tipo coorte retrospectivo (Wang[64] e Mauriello Jr[65]) e uma série de casos retrospectiva (Miwa[66]) – , o que demonstra uma escassez de estudos com qualidade de evidência. Desses quatro, a série de casos envolveu pacientes com EHF familiar.

O desfecho Cura e Recorrência dos sintomas/doença demonstrou benefício da MDV, com a probabilidade de cura em pacientes que realizam a MDV aproximadamente 21 vezes maior do que aqueles pacientes que foram submetidos à BoNT, contudo com alta heterogeneidade (I^2 = 60%). Já, em relação à BoNT, a técnica MDV apresentou diferença significativa, reduzindo em 81% a incidência de recorrência da doença/sintomas, indicando que a MDV é um fator de proteção para a ocorrência do desfecho, sem heterogeneidade (I^2 = 0) nesse caso.

A avaliação de melhora parcial dos sintomas/doença e de efeitos adversos, por outro lado, não demonstrou diferença significativa entre estas técnicas terapêuticas com intervalo de confiança que evidenciaram nulidade. Para MDV, Morsy[63] e Wang[64] relataram efeitos adversos ao passo que Mauriello Jr[65] e Miwa[66] não mencionaram. Os efeitos adversos reportados para esta técnica incluíram perda auditiva, fístula liquórica, paralisia facial, disfagia e paralisia de corda vocal. Wang[64] foi o único a reportar efeitos adversos permanentes. Já para BoNT, Morsy[63], Wang[64] e Mauriello Jr[65] apontaram para a ocorrência de efeitos adversos enquanto Miwa[66] não os mencionou. Foram reportados para esta modalidade de tratamento: ptose, edema palpebral, paralisia facial, lagoftalmia, xeroftalmia, diplopia, hematoma, aplicação dolorosa, erosão corneana e outros diversos efeitos colaterais não detalhados. Apesar de não haver diferença estatística significativa na probabilidade de eventos adversos relacionados a cada técnica, a diferença descritiva entre a quantidade de efeitos colaterais nesses estudos parece estar associada ao número amostral de participantes de cada procedimento, que foi maior para o grupo submetido à BoNT. Neste mesmo sentido, a descrição de efeitos adversos permanentes, citado por Wang[64], apenas para os pacientes submetidos à MDV, também se alinha ao conceito de que a infiltração de BoNT,

como terapêutica medicamentosa, está relacionada a eventos colaterais temporários devido à sua metabolização, enquanto que a técnica cirúrgica, por ser um tratamento mecânico, pode estar suscetível a lesões traumáticas definitivas, inclusive, não apenas do nervo facial mas também de estruturas nervosas adjacentes, o que pode pesar no risco-benefício de cada modalidade de tratamento e, consequentemente, na decisão da conduta no EHF primário.

Logo, conforme os dados extraídos e a realização da metanálise, nota-se que a cirurgia traz uma maior possibilidade de cura, contudo um estudo[65] demonstrou remissão completa após a infiltração de toxina, que pode estar associada a própria evolução natural da doença pelo que se é conhecido do mecanismo terapêutico da técnica. Ainda em consideração aos desfechos de eficácia, a melhora parcial foi evidenciada para os dois tratamentos, mas sem diferença significativa nos resultados enquanto que, para o desfecho de recorrência, a MDV demonstrou ser mais efetiva do que a técnica de infiltração de BoNT. Já em relação aos desfechos de segurança, apesar do grupo estudos incluídos, descrever, no geral, de forma descritiva como supracitado, mais efeitos adversos permanentes no grupo tratado com MDV, não houve diferença significativa entre as técnicas para o desfecho em questão.

Atualmente, ainda se percebe a grande influência da experiência pessoal do médico assistente com determinada terapêutica como grande fator de decisão sobre o tratamento, o que pode expor tanto o paciente quanto o serviço de saúde aos riscos não apenas em relação aos efeitos adversos das técnicas descritas como também aos custos de retratamentos em casos de recorrência ou de tratamentos relacionados às complicações do procedimento realizado. Neste ponto, ainda se levanta a importância dos custos financeiros associados ao manejo completo no que tange à utilização de cada uma dessas modalidades de tratamento, o que não foi analisado neste estudo.

O levantamento dos desfechos deste estudo apontam no sentido de responder a questionamentos com impacto direto na prática clínica. A evidência da probabilidade de cura e do risco de recorrência, como demonstrado na metanálise, podem corroborar no apontamento de uma direção na condução do caso clínico em conjunto com o paciente e

seus familiares de forma mais técnica. A falta de diferença significativa na melhora parcial dos sintomas e no aparecimento de efeitos adversos pode denotar, por um lado, a proximidade destes desfechos entre os dois procedimentos, mas, mais importante do que isso, a necessidade de estudos específicos e com melhor qualidade de evidência, especialmente, em relação aos eventos adversos visto que este abrange uma gama de complicações clínicas, de leves a graves, que podem influenciar a decisão terapêutica. Assim, como os tratamentos descritos podem trazer uma variedade de efeitos colaterais, inclusive com risco de déficit neurológico permanente e de gravidade importante, a análise de estudos que forneça evidências de qualidade para o tratamento ideal, respeitadas as singularidades de cada caso, possibilita que a decisão clínica tenha indicações mais claras e precisas. A prática clínica associada aos atuais conceitos fisiopatológicos já demonstra a idéia de cura e menor recorrência à cirurgia de descompressão neurovascular, em contraposição à ação medicamentosa da toxina botulínica, mas ainda assim a decisão da conduta em cada caso é multifatorial e, muitas vezes, envolta em dificuldades ao considerar o risco-benefício de cada tratamento. Por isso, estudos com boa qualidade de evidência favorecem a abordagem da doença de forma mais eficaz e segura.

Outro ponto importante é o nível de viés, avaliado pela ferramenta Robins-I[52] recomendada pela Colaboração Cochrane[51], dos estudos encontrados (na maioria das vezes, com sério risco de viés). Os pontos mais enviesados, de acordo com essa análise, foram nos domínios de viés por confundimento e viés na medida dos desfechos. Miwa[66], além de apresentar viés de sério risco no domínio de viés na medida dos desfechos, também apresentou sério risco nos domínios de viés na seleção dos pacientes e da classificação das intervenções. Da mesma forma, foi utilizado o sistema GRADE[53], que tem sido usado para classificação da força de recomendação das evidências em saúde pela Organização Mundial de Saúde e também pela Colaboração Cochrane[51]. Este sistema avalia desfechos e é baseado em análise de múltiplos domínios, como risco de viés (classificado como grave para todos os desfechos avaliados neste estudo), inconsistência (classificado como grave para três desfechos avaliados neste estudo), evidência indireta (classificado como não grave para os desfechos avaliados neste estudo), imprecisão (classificado como grave para três desfechos avaliados

neste estudo) e outras considerações (nenhum dos desfechos avaliados apresentou outras considerações neste estudo). Nesta avaliação, a qualidade de evidência foi de moderada (desfecho: recorrência dos sintomas/doença) a muito baixa (desfechos: cura, melhora parcial dos sintomas/doença e efeitos adversos), conforme **Quadro 5**, especialmente influenciada pelos riscos de viés, heterogeneidade, intervalo de confiança e o pequeno número de participantes dos estudos incluídos. A falta de ensaios clínicos randomizamos, explicados também pela dificuldade de cegamento devido a grande diferença entre os tratamentos, somados ao fato de que os estudos existentes apresentam um número de participantes pequeno levam ao impacto direto no risco de viés assim como nos outros domínios que se associam para chegar qualidade da evidência gerada.

Destarte, apesar de serem técnicas difundidas clinicamente, a falta de pesquisas com número de participantes mais expressivo para comparação direta entre a duas técnicas e de publicações com melhor nível de evidência leva a tendência, como em outras áreas da saúde, de inclusão de estudos observacionais não randomizados em revisão sistemática.

Assim, estes resultados, apesar de preliminares e com suas limitações, podem ajudar a equipe médica a tomar decisões clínicas, independentemente da sua área de atuação, e orientar tanto paciente quanto sua família em relação à terapêutica ideal no tratamento do EHF primário.

6.1. Implicações para a prática clínica

Há evidências, de moderada a muito baixa qualidade, de que a MDV é uma terapia eficaz com maior probabilidade cura e menor risco de recorrência dos sintomas do que a BoNT. Contudo, ainda faltam evidências para determinar qual destas terapêuticas prevalece em relação à melhora parcial assim como quanto à segurança relacionada aos efeitos adversos.

6.2. Implicações para a pesquisa

São necessários mais estudos com boa qualidade metodológica para preencher as lacunas que não puderam ser supridas por esta revisão sistemática. Como há obstáculos quanto à realização de estudos clínicos randomizados devido às características inerentes à patologia

como risco cirúrgico, assim como devido à limitação do cegamento de grupos de comparação entre uma técnica cirúrgica e outra injetável, o aumento do número amostral em novos estudos podem diminuir a imprecisão dos achados, que avaliem especialmente cura, melhora parcial e os efeitos adversos.

CONCLUSÕES

7. *Conclusões*

De acordo com os resultados dessa revisão sistemática, podemos concluir que:

1. A MDV apresentou expressivamente maior probabilidade (21 vezes maior) de cura para o tratamento EHF primário do que à BoNT.
2. Em relação à melhora parcial dos sintomas/doença, não houve diferença significativa entre os dois tratamentos.
3. A MDV se mostrou um fator de proteção no que tange à recorrência dos sintomas/doença. Esta técnica demonstrou reduzir em 81% a incidência de recorrência em relação aos pacientes submetidos à BoNT.
4. As duas técnicas não apresentaram diferença significativa para o surgimento de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências bibliográficas

1. Barker II FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Shields PT, and Larkins MV. Microvascular decompression for hemifacial spasm. J Neurosurg 1995 Feb; 82(2): 201–10.

2. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. J Neurol Sci. 2015 Sep 15;356(1-2):27-31.

3. Lee JA, Kim KH, Park K. Natural history of untreated hemifacial spasm: a study of 104 consecutive patients over 5 years. Stereotact Funct Neurosurg 2017 Jan;95:21-25.

4. Niu X, Sun H, Yuan F, Chen X, Wei Z, Wang H, Ren J, Zhang J, Li W. Microvascular decompression in patients with hemifacial spasm. Brain Behav. 2019 Nov;9(11):e01432. doi: 10.1002/brb3.1432. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617334; PMCID: PMC6851818.

5. Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. J Neurosurg. 1977 Sep;47(3):321-8.

6. Banerjee P, Alam MS, Koka K, Pherwani R, Noronha OV, Mukherjee B. Role of neuroimaging in cases of primary and secondary hemifacial spasm. Indian J Ophthalmol 2021;69:253-6.

7. Schultze F. Linksseitiger facialiskrampf in folge eines aneurysma der arteria vertebralis sinistra. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1875. 65: 385–391.

8. Babinski J. Hémispasme facial périphérique. Rev Neurol (Paris) 1905. (XIII): 443-450.

9. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula RF Jr, Bulsara KR. Hemifacial spasm and neurovascular compression. ScientificWorldJournal 2014 Oct; 2014:3419319.

10. Nilsen B, Le KD, Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. Neurology. 2004 Oct 26;63(8):1532-3.

11. Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. Arch Neurol 1990 Nov;47(11):1233-4.

12. Wu Y, Davidson AL, Pan T, Jankovic J. Asian over-representation among patients with hemifacial spasm compared to patients with cranial-cervical dystonia. J Neurol Sci. 2010 Nov 15;298(1-2):61-3.

13. Poungvarin N, Devahastin V, Viriyavejakul A. Treatment of various movement disorders with botulinum A toxin injection: an experience of 900 patients. J Med Assoc Thai. 1995 Jun;78(6):281-8.

14. Carter JB, Patrinely JR, Jankovic J, McCrary JA 3rd, Boniuk M. Familial hemifacial spasm. Arch Ophthalmol 1990 Feb;108(2):249-50.

15. Micheli F, Scorticati MC, Gatto E, Cersosimo G, Adi J. Familial hemifacial spasm. Mov Disord 1994 May;9(3):330-2.

16. Lefaucheur JP, Ben Daamer N, Sangla S, Le Guerinel C. Diagnosis of primary hemifacial spasm. Neurochirurgie. 2018 May;64(2):82-86.

17. Tan NC, Tan EK, Khin LW. Diagnosis and misdiagnosis of hemifacial spasm: a clinical and video study. J Clin Neurosci 2004 Feb;11(2):142-4.

18. Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation. Muscle Nerve 1985 Sep;8(7):545-55.

19. Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Fleck S, Schroeder H. Hemifacial spasm: conservative and surgical treatment options. Dtsch Arztebl Int 2012 Oct;109(41):667-73.

20. Campos-Benitez M, Kaufmann AM. Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. J Neurosurg 2008 Sep;109(3):416-20.

21. Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. J Neurosurg 1977 Sep;47(3):321-8.

22. Jannetta PJ. The cause of hemifacial spasm: definitive microsurgical treatment at the brainstem in 31 patients. Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.1975 May-Jun;80(3 Pt 1):319-22.

23. Hyun SJ, Kong DS, Park K. Microvascular decompression for treating hemifacial spasm: lessons learned from a prospective study of 1,174 operations. Neurosurg Rev. 2010 Jul;33(3):325-34; discussion 334.

24. Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. Neurology. 1984 Apr;34(4):418-26.

25. Ferguson JH. Hemifacial spasm and the facial nucleus. Ann Neurol 1978 Aug;4(2):97-103.

26. Dou NN, Zhong J, Zhou QM, Zhu J, Wang YN, Xia L et al. The mechanism of hemifacial spasm: a new understanding of the offending artery. Neurol Res 2015 Feb;37(2):184-8.

27. Zhou QM1, Zhong J, Jiao W, Zhu J, Yang XS, Ying TT et al. The role of autonomic nervous system in the pathophysiology of hemifacial spasm. Neurol Res 2012 Sep;34(7):643-8.

28. Park JS, Kong DS, Lee JA, Park K. Hemifacial spasm: neurovascular compressive patterns and surgical significance. Acta Neurochir (Wien) 2008 Mar;150(3):235-41; discussion 241.

29. Miller LE, Miller VM. Safety and effectiveness of microvascular decompression for treatment of hemifacial spasm: a systematic review. Br J Neurosurg 2012 Aug;26(4):438-44.

30. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve 1998 Dec;21(12):1740-7.

31. Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, Avanzino L, Marinelli L, Fabbrini G et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. Arch Neurol 2006 Mar;63(3):441-4.

32. Au WL, Tan LC, Tan AK. Hemifacial spasm in Singapore: clinical characteristics and patients ' perceptions. Ann Acad Med Singapore 2004 May;33(3):324-8.

33. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Lim E. Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30). J Neurol Sci 2004 Apr 15;219(1-2):151-5.

34. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. Mov Disord 2011 Aug 1;26(9):1582-92.

35. Bandini F1, Mazzella L. Gabapentin as treatment for hemifacial spasm. Eur Neurol 1999 Jul;42(1):49-51.

36. Cannon PS, MacKenzie KR, Cook AE, Leatherbarrow B. Difference in response to botulinum toxin type A treatment between patients with benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. Clin Exp Ophthalmol. 2010 Oct;38(7):688-91.

37. Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Currà A, De Salvia R et al. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study. Arch Neurol. 2002 Mar;59(3):418-20.

38. Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, Costa RM, Silveira-Moriyama L, Chien HF. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience. Arq Neuropsiquiatr 2010 Aug;68(4):502-5.

39. Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. Mov Disord 2002 Nov;17(6):1288-93.

40. Nugroho SW, Perkasa SAH, Gunawan K, Manuhutu YN, Rahman MA, Rizky A. Predicting outcome of hemifacial spasm after microvascular decompression with intraoperative monitoring: A systematic review. Heliyon. 2021 Feb 2;7(2):e06115.

41. Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum Toxin for the Treatment of Hemifacial Spasm: An Update on Clinical Studies. Toxins (Basel). 2021 Dec 9;13(12):881.

42. Sindou M, Fobé JL, Ciriano D, Fischer C. Hearing prognosis and intraoperative guidance of brainstem auditory evoked potential in microvascular decompression. Laryngoscope 1992 Jun;102(6):678-82.

43. Dannenbaum M, Lega BC, Suki D, Harper RL, Yoshor D. Microvascular decompression for hemifacial spasm: long-term results from 114 operations performed without neurophysiological monitoring. J Neurosurg 2008 Sep;109(3):410-5.

44. Kim P, Fukushima T. Observations on synkinesis in patients with hemifacial spasm. Effect of microvascular decompression and etiological considerations. J Neurosurg 1984 Apr;60(4):821-7.

45. Møller AR, Jannetta PJ. Microvascular decompression in hemifacial spasm: intraoperative electrophysiological observations. Neurosurgery 1985 May;16(5):612-8.

46. Møller AR, Jannetta PJ. On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: results of intracranial recordings. J Neurosurg. 1984 Sep;61(3):569-76.

47. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 27 2017;358:j4008.

48. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

49. Sorgun MH, Yilmaz R, Akin YA, Mercan FN, Akbostanci MC. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. J Clin Neurosci 2015 Aug;22(8):1319-25.

50. Xu L, Xu W, Wang J, Chong Y, Liang W, Jiang C. Persistent abnormal muscle response after microvascular decompression for hemifacial spasm. Sci Rep. 2020 Oct 28;10(1):18484.

51. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org.

52. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.

53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.

54. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64(4):407-15.

55. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283-93.

56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1294-302.

57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1303-10.

58. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1277-82.

59. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan) [programa de computador]. Versão 5.3.5. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2014.

60. Wang L, Hu X, Dong H, Wang W, Huang Y, Jin L, Luo Y, Zhang W, Lian Y, Liang Z, Shang H, Feng Y, Wu Y, Chen J, Luo W, Wan X. Clinical features and treatment status of hemifacial spasm in China. Chin Med J (Engl). 2014;127(5):845-9.

61. Wang X, Thirumala PD, Shah A, Gardner P, Habeych M, Crammond DJ, Balzer J, Horowitz M. Effect of previous botulinum neurotoxin treatment on microvascular decompression for hemifacial spasm. Neurosurg Focus. 2013 Mar;34(3):E3.

62. Blitzer AL, Phelps PO. Facial spasms. Dis Mon. 2020 Oct;66(10):101041.

63. Morsy, M.M., Foaud, W.A., Abu-Elenain, H.A. *et al.* Endoscopic assisted microvascular decompression versus new antiepileptics and BOTOX in treatment of hemifacial spasm: a clinical trial. *Egypt J Neurosurg* 35**,** 9 (2020).

64. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998 Dec;21(12):1740-7.

65. Mauriello JA Jr, Leone T, Dhillon S, Pakeman B, Mostafavi R, Yepez MC. Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years. Clin Neurol Neurosurg. 1996 Aug;98(3):213-6.

66. Miwa H, Mizuno Y, Kondo T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. J Neurol Sci. 2002 Jan 15;193(2):97-102.

67. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

68. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, Morgan RL, Gartlehner G, Kunz R, Katikireddi SV, Sterne J, Higgins JP, Guyatt G; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. J Clin Epidemiol. 2019 Jul;111:105-114. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29432858; PMCID: PMC6692166.

69. GRADE's software for Summary of Findings, tables, Health Technology Assessment and Guidelines (GRADEpro GDT). https://gradepro.org/

70. Tawfik GM, Dila KAS, Mohamed MYF, Tam DNH, Kien ND, Ahmed AM, Huy NT. A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. Trop Med Health. 2019 Aug 1;47:46.

71. Akulov M, Orlova O, Orlova A, Tanjashin S, Polina I, Zakharov V, et al. Prolonged botulinum toxin therapy in patients with hemifacial spasm. Toxicon. 2021 Jan 1; 190: S2.

72. Cui Z, Ling Z. Advances in microvascular decompression for hemifacial spasm. J Otol. 2015 Mar;10(1):1-6.

73. Mercier P, Sindou M. Introduction to primary hemifacial spasm: A neurosurgical disease. Neurochirurgie. 2018 May;64(2):79-81.

ANEXOS

9. Anexos

Anexo 1 – Estratégia utilizada para as buscas eletrônicas.	
Base de dados	**Estratégia de busca**
Lilacs	(Cirurgia de Descompressão Microvascular OR Microvascular Decompression Surgery OR Cirugía para Descompresión Microvascular OR Cirurgia para Descompressão Microvascular OR Toxinas Botulínicas Tipo A OR Botulinum Toxins, Type A OR Onabotulinumtoxina A OR OnabotulinumtoxinaA OR Toxina Botulínica Tipo A OR Toxina de Clostridium botulinum Tipo A OR Vistabel OR Vistabex) AND (Espasmo Hemifacial OR Hemifacial Spasm OR Espasmo Hemifacial OR Espasmo Facial Unilateral OR Mioquimia Hemifacial)
Pubmed, Scopus, Embase, Cochrane Library e Web of Science	("Microvascular Decompression Surgery" OR "Decompression Surgeries, Microvascular" OR "Decompression Surgery, Microvascular" OR "Microvascular Decompression Surgeries" OR "Surgeries, Microvascular Decompression" OR "Surgery, Microvascular Decompression" OR "Microvascular Decompression" OR "Decompression, Microvascular" OR "Decompressions, Microvascular" OR "Microvascular Decompressions" OR "Botulinum Toxins, Type A" OR "Clostridium botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin A" OR "Toxin A, Botulinum" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Neurotoxin A, Botulinum" OR "Botulinum A Toxin" OR "Toxin, Botulinum A" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Botulinum Neurotoxin Type A" OR "Clostridium Botulinum Toxin Type A" OR Meditoxin OR Botox OR Neuronox OR Oculinum OR Vistabex OR "OnabotulinumtoxinA" OR "Onabotulinumtoxin A" OR Vistabel) AND ("Hemifacial Spasm" OR "Spasm, Hemifacial" OR "Hemifacial Spasms" OR "Spasms, Hemifacial" OR "Facial Spasm, Unilateral" OR "Facial Spasms, Unilateral" OR "Spasm, Unilateral Facial"

	OR “Spasms, Unilateral Facial” OR “Unilateral Facial Spasm” OR “Unilateral Facial Spasms” OR “Hemifacial Myokymia” OR “Myokymia, Hemifacial”)

Anexo 2 – Julgamento do risco de viés		
Risco de viés – ROBINS-I	**WANG, 1998**	
Viés	**Julgamento do autor**	**Suporte para o julgamento**
Viés por confundimento	Sério risco de viés	A confiabilidade ou validade da medição do domínio importante foi baixa o suficiente para esperarmos sérios fatores de confusão residuais. Os participantes de um grupo não foram detalhados acerca da causa da doença.
Viés na seleção dos participantes	Baixo risco de viés	Todos os participantes que eram elegíveis para o estudo foram incluídos no estudo e, para cada paciente, o início do follow-up e início da intervenção coincidem.
Viés na classificação da intervenção	Moderado risco de viés	A intervenção foi bem definida e alguns aspectos da intervenção foi determinada retrospectivamente.
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco de viés	Nenhum desvio das intervenções pretendidas foi reportado.
Viés por dados faltantes	Baixo risco de viés	Os dados estavam completos. Pacientes que estavam com dados faltantes após a checagem foram retirados do estudo.
Viés na medida dos desfechos	Sério risco de viés	Os métodos de avaliação dos desfechos não eram comparáveis através dos grupos de intervenção. Para o grupo de MDV, foram relatados apenas complicações permanentes. O grau de

		melhora foi relatado apenas para o grupo BoNT.
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco de viés	Há evidências de que os resultados relatados surgem dos resultados pretendidos, análises baseadas na intervenção.
Outro viés		Nenhum reportado
Risco de viés no geral		Sério risco de viés - grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico. Estudo com importantes problemas em alguns domínios.
Risco de viés – ROBINS-I	**MORSY, 2020**	
Viés	**Julgamento do autor**	**Suporte para o julgamento**
Viés por confundimento	Moderado risco de viés	Potencial para confundimento (grupos não controlados pelos fatores dos pacientes).
Viés na seleção dos participantes	Baixo risco de viés	Todos os participantes que eram elegíveis para o estudo foram incluídos no estudo e, para cada paciente, o início do follow-up e início da intervenção coincidem.
Viés na classificação da intervenção	Moderado risco de viés	A intervenção foi bem definida e alguns aspectos da intervenção foi determinada retrospectivamente como a definição dos grupos pelo risco cirúrgico.
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco de viés	Nenhum desvio das intervenções pretendidas foi reportado.
Viés por dados faltantes	Baixo risco de viés	Os dados estavam completos. Sem perdas no follow-up.
Viés na medida dos desfechos	Baixo risco de viés	Os métodos de avaliação dos desfechos são comparáveis entre os grupos. Os desfechos não são

		influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida.
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco de viés	Há evidências de que os resultados relatados surgem dos resultados pretendidos, análises baseadas na intervenção.
Outro viés		Nenhum reportado
Risco de viés no geral		Moderado risco de viés - estudo de acordo, mas não pode ser comparável a um ensaio clínico randomizado bem conduzido

Risco de viés – ROBINS-I	**MAURIELLO JR, 1996**	
Viés	**Julgamento do autor**	**Suporte para o julgamento**
Viés por confundimento	Sério risco de viés	A confiabilidade ou validade da medição de um domínio importante foi baixa o suficiente para esperarmos sérios fatores de confusão residuais.
Viés na seleção dos participantes	Moderado risco de viés	Início do follow-up e início da intervenção não coincidem para todos os participantes e a proporção dos participantes em um dos grupos foi baixa para induzir viés importante.
Viés na classificação da intervenção	Moderado risco de viés	A intervenção foi bem definida e alguns aspectos da intervenção foi determinada retrospectivamente, como há opção pela cirurgia em pacientes que não responderam a BoNT.
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco de viés	Nenhum desvio das intervenções pretendidas foi reportado.
Viés por dados faltantes	Baixo risco de viés	Os dados estavam razoavelmente completos. As perdas no follow-up foram detalhadas e desconsideradas para análise.

Viés na medida dos desfechos	Moderado risco de viés	Os métodos de avaliação dos desfechos são comparáveis entre os grupos. A medida dos desfechos de melhora foi reportado para os grupos. Qualquer erro na medida do desfecho é minimamente relacionada à intervenção.
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco de viés	Há evidências de que os resultados relatados surgem dos resultados pretendidos, análises baseadas na intervenção.
Outro viés		Nenhum reportado
Risco de viés no geral		Sério risco de viés - grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico. Estudo com importantes problemas em um domínio.
Risco de viés – ROBINS-I	**MIWA, 2002**	
Viés	**Julgamento do autor**	**Suporte para o julgamento**
Viés por confundimento	Sem informação	Sem informações suficientes para o julgamento
Viés na seleção dos participantes	Sério risco de viés	A confiabilidade ou validade da medição do domínio importante foi baixa o suficiente para esperarmos sérios fatores de confusão residuais.
Viés na classificação da intervenção	Moderado risco de viés	A intervenção foi bem definida e alguns aspectos da intervenção foi determinada retrospectivamente. O início da intervenção não coincide.
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Baixo risco de viés	Nenhum desvio das intervenções pretendidas foi reportado.

Viés por dados faltantes	Baixo risco de viés	Os dados estavam razoavelmente completos.
Viés na medida dos desfechos	Sério risco de viés	Os métodos de avaliação dos desfechos foram subjetivos.
Viés na seleção dos resultados reportados	Baixo risco de viés	Há evidências de que os resultados relatados surgem dos resultados pretendidos, análises baseadas na intervenção.
Outro viés		Nenhum reportado
Risco de viés no geral		Sério risco de viés - grave risco de viés em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico. Estudo com importantes problemas em alguns domínios.

APÊNDICES

10. Apêndices

Apêndice 1 – Dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609
E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br/graziela.nogueira@unesp.br
Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP
CEP: 18618-970

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
20 anos
Registrado na CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 046/2019 – CEP-FMB-UNESP

Botucatu, 20 de setembro de 2019

Prezado Senhor

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: **"Eficácia, durabilidade e segurança da descompressão microvascular versus infiltração de toxina botulínica no tratamento de espasmo hemifacial: revisão sistemática e metanálise."**, que será conduzido pelo pesquisador Carlos Alberto dos Santos Filho, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão sistemática de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,

Profa. Associada Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Marco Antonio Zanini
Departamento de Neurologia, Psicologia e Psquiatria
Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

Apêndice 2 – Estudos excluídos e as razões para exclusão

Autor, ano	Motivo da exclusão
Wang L, 2014	Paciente cirúrgicos envolvidos no estudo foram ao serviço devido a recorrência ou ineficácia da cirurgia em outro centro, buscando novos métodos
Wang S, 2013	Apesar de um grupo incluir pacientes com BoNT, desfechos do estudo foram avaliados após procedimento cirúrgico nos pacientes
Blitzer, 2020	Artigo de revisão de literatura
Lee J-A, 2017	Pacientes que foram submetidos ao tratamento no decorrer do tempo foram excluídos da avaliação dos desfechos