

JULLYA CRISTINA BARROS DE ALMEIDA

LUCIANE FRANCO LIPORACI HILÁRIO

**TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA NEVRALGIA DO TRIGÊMEO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro, RJ

2023

JULLYA CRISTINA BARROS DE ALMEIDA

LUCIANE FRANCO LIPORACI HILÁRIO

**TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA NEVRALGIA DO TRIGÊMEO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Dr. Ricart Gil Macedo

Rio de Janeiro, RJ

2023

JULLYA CRISTINA BARROS DE ALMEIDA
LUCIANE FRANCO LIPORACI HILÁRIO

**TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA NEVRALGIA DO TRIGÊMEO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Professor José de
Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais
para obtenção do grau de bacharel em
Odontologia.

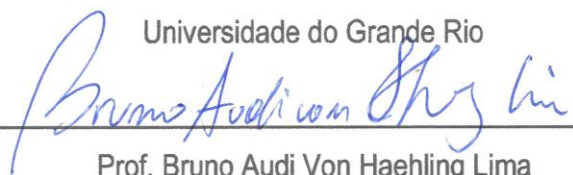
Aprovado em 28 de novembro de 2023.

Banca examinadora



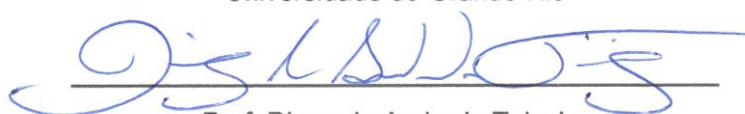
Prof. Ricart Gil Macedo

Universidade do Grande Rio



Prof. Bruno Audi Von Haehling Lima

Universidade do Grande Rio



Prof. Diego de Andrade Teixeira

Universidade do Grande Rio

RESUMO

O nervo trigêmeo conhecido como o quinto par de nervos craniano possui três divisões bem definidas. As nevralgias faciais são definidas como um tipo de dor que percorre ao longo do nervo, sendo a nevralgia do trigêmeo a mais grave e comum das nevralgias. A nevralgia do trigêmeo é um tipo de algia onde é considerada uma das piores dores que o ser humano pode sentir, sendo descrita como um choque elétrico ou lancinante que se dispõe ao longo do nervo, onde a etiologia ainda não é definida e geralmente é refratária a diferentes modalidades de tratamento. A toxina botulínica tipo A é uma potente neurotoxina, produzida através de uma bactéria gram-positiva anaeróbica conhecida como *Clostridium botulinum* que atua bloqueando a liberação de acetilcolina na terminação nervosa e suas proteínas intracelulares. Atualmente, estudos vêm avaliando o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da nevralgia do trigêmeo. Com isso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da utilização da Toxina Botulínica Tipo A no tratamento da nevralgia do trigêmeo.

Palavras-chaves: nevralgia do trigêmeo, toxina botulínica, eficácia, terapêutica e tratamento.

ABSTRACT

The trigeminal nerve, known as the fifth pair of cranial nerves, has three well-marked divisions. Facial neuralgia is defined as a type of pain that runs along the length of the nerve, with trigeminal neuralgia being its most serious and common kind. Trigeminal neuralgia is a type of pain considered one of the worst pains that humans can experience, being described as a searing electric shock along the trigeminal nerve, for which the etiology is not yet defined and generally being refractory to different modalities of treatment. Butolin Toxin Type A is a potent neurotoxin, produced by a gram-positive anaerobic bacterium known as *Clostridium botulinum*, which acts in different ways, including blocking the release of acetylcholine in the nerve ending and its intracellular proteins. Currently, studies have been evaluating the use of Butolin Toxin Type A in the treatment of trigeminal neuralgia. The present study aims to evaluate the effectiveness of using Butolin Toxin Type A in the treatment of trigeminal neuralgia.

Keywords: trigeminal neuralgia, botulinum toxin, efficacy, therapeutics and treatment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 METODOLOGIA	7
2.1 Critérios de inclusão	7
2.2 Critérios de exclusão	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Nevralgia do trigêmeo	8
3.2 Toxina botulínica	10
3.2.1 Mecanismo de ação da toxina botulínica	10
3.2.2 Reconstituição, preparo e armazenamento	11
3.2.3 Dosagem e método de aplicação da toxina botulínica para a nevralgia do trigêmeo	12
3.2.4 Durabilidade e eficácia.....	16
3.2.5 Indicações e contra-indicações da toxina botulínica	16
3.2.6 Efeitos adversos	17
3.3 Tratamento da nevralgia do trigêmeo	17
4 DISCUSSÃO.....	19
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1 INTRODUÇÃO

O nervo trigêmeo é o quinto par de nervos craniano e possui três divisões bem definidas, sendo elas, o ramo oftálmico (V1), ramo maxilar (V2) e ramo mandibular (V3). Considerando como uma importante diferença, os ramos oftálmico (V1) e maxilar (V2) possuem apenas fibras sensitivas enquanto que o ramo mandibular (V3), possui fibras tanto sensitivas quanto motoras^{1,2}.

As nevralgias faciais são definidas como um tipo de dor que percorre ao longo do nervo, nesse caso, o nervo trigêmeo, que é a mais grave e comum das nevralgias que é muitas vezes descrita pelo paciente como uma dor que se assemelha a origem odontogênica, se diferenciando por ser semelhante a um choque elétrico³.

A etiologia, ainda não definida para a nevralgia do trigêmeo, é constantemente associada à compressão desse nervo por conta do envelhecimento de vasos sanguíneos ocorrendo uma suscetibilidade à desmielinização localizada do mesmo³.

Com base no tratamento, a primeira escolha é o tratamento medicamentoso com o uso de carbamazepina 200mg classificada como anticonvulsivante que apresenta boa eficácia no controle da dor e na quantidade de episódios durante o dia, além de ser menos invasivo. Porém, por não ser satisfatório em alguns casos, há a possibilidade de outros tratamentos, como os tratamentos invasivos³.

A toxina botulínica é considerada uma neurotoxina potente extraída da *Clostridium botulinum*, bactéria gram-positiva anaeróbica, como possui diversos sorotipos, a mais utilizada e recomendada para fins estéticos, é o sorotipo A visto que é o mais potente e atua na inibição da acetilcolina⁴.

Mesmo que há mais de duas décadas a toxina botulínica vem sendo utilizada com finalidade estética, por conta do seu efeito ser a paralisação do músculo, estudos foram e são desenvolvidos para que o uso da toxina botulínica se estenda promovendo saúde e bem-estar em diversos tratamentos nas mais diferentes áreas⁴.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da utilização da toxina botulínica para tratamento da nevralgia do trigêmeo, avaliando a eficácia da utilização da toxina botulínica tipo A para o tratamento da nevralgia do trigêmeo.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho está sendo realizado através de uma revisão sistemática de literatura tendo como base artigos científicos das bases de dados, como PubMed, Scielo e Google Scholar, e livros baseados no assunto, em uma forma qualitativa e quantitativa descritiva. A pesquisa foi conduzida incluindo estudos de nevralgia do trigêmeo usando como tratamento a aplicação de toxina botulínica tipo A. As palavras chaves utilizadas para as buscas dos artigos foram “nevralgia do trigêmeo”, “toxina botulínica”, “eficácia”, “terapêutica” e “tratamento”.

2.1 Critérios de inclusão

Seguiu-se os seguintes critérios: 1) Estudos com pacientes diagnosticados com nevralgia do trigêmeo que usaram como tratamento a aplicação de toxina botulínica; 2) Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos; 3) Estudos no intervalo de 25 anos.

2.2 Critérios de exclusão

Seguiu-se os seguintes critérios: 1) Artigos sem metodologia detalhada; 2) Artigos duplicados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Nevralgia do trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo “a mais grave e a mais comum das nevralgias faciais, caracteriza-se por uma dor semelhante a um choque elétrico ou lancinante” (NEVILLE³). Pode-se considerar ainda que o paciente apresente dor aguda e limitada a um ou mais ramos do nervo trigêmeo, sendo mais comum encontrar nos ramos maxilares (V2) ou mandibulares (V3), sendo ainda vista como a condição mais dolorosa entre todas as conhecidas, podendo até mesmo citar que tal condição apresenta um dos índices mais elevados de suicídio quando comparado a outras doenças ^{3,5}.

Embora não haja uma etiologia definida para a nevralgia clássica do trigêmeo, é bastante associada à compressão do nervo trigêmeo por meio do envelhecimento dos vasos sanguíneos fazendo com que o nervo fique suscetível à desmielinização localizada. Já a nevralgia sintomática do trigêmeo, também chamada de secundária, pode ser desenvolvida ainda em pacientes portadores de esclerose múltipla ou até mesmo vir a manifestar depois da compressão do nervo por conta de neoplasias ou malformações arteriovenosas^{3,6}.

Segundo Neville et al.,2016, a incidência apresentada nos Estados Unidos é de 4 a 5 casos em uma população de 100 mil pessoas a cada ano e na Europa essa incidência é mais alta, tendo de 26,8 a 28,9 a cada 100 mil pessoas. Vale salientar ainda que em torno de 2% a 4% acontecem em pacientes portadores de esclerose múltipla, além de saber que em torno de 2% a 4% dos pacientes portadores de esclerose múltipla poderão desencadear nevralgia do trigêmeo³.

Nas características clínicas podemos enfatizar que é mais comum em pacientes com mais de 50 anos, mulheres em uma razão de 1,5:1, além de afetar um ou mais ramos do nervo trigêmeo (ramo oftálmico é pouco afetado, cerca de 4% dos casos apenas) e o envolvimento bilateral ser extremamente raro, podendo apontar esclerose múltipla subjacente o que pode se apresentar mais precocemente³.

“A dor é provocada pela estimulação de uma zona específica de desencadeamento ao longo da distribuição do nervo trigêmeo, em geral na dobra

nasolabial ou região intraoral” (NEVILLE³). A algia geralmente é iniciada através de gatilhos, como lavar o rosto, se barbear, comer, escovar os dentes ou se expor a uma brisa, e cada episódio dura em torno de 2 minutos, não ultrapassando esse tempo³.

As zonas de gatilho, mais observadas na região nasal e perioral, possuem dimensões variáveis e geralmente são provocadas por um toque ou uma ação muscular, frequentemente os pacientes acometidos pontuam o ato de falar e mastigar sendo os principais gatilhos que acarretam a dor, de acordo com Stefano et al.,2018⁷.

A princípio a dor começa a se desenvolver de maneira mais branda sendo relatada como uma pontada, dor contínua e imprecisa ou até mesmo sensação de queimação e, por conta disso, pode-se levar a um tratamento inadequado visto que inicialmente se pensa em distúrbios nos dentes, maxilares e no seio maxilar. Com o passar do tempo, a incidência da dor passa a ser mais freqüente e com uma intensidade mais elevada, podendo ser relatada como sensação de choque elétrico^{3,7,8}.

O diagnóstico é feito através de critérios rígidos e, se os padrões da dor não respeitarem tais critérios, é dado um diagnóstico diferente, porém quando atendem parcialmente esses critérios, ganham o termo alternativo de ‘nevralgia do trigêmeo atípica’, ‘dor facial idiopática persistente’ e ‘nevralgia facial atípica’⁸. O diagnóstico da nevralgia do trigêmeo é principalmente clínico, sendo fundamentado no histórico do paciente e nos critérios diagnósticos da IASP e da International Headache Society (IHS)⁸.

Vale enfatizar que sinais objetivos de perda sensorial não devem ser apontados no exame físico, sendo assim, uma característica diferencial da nevralgia do trigêmeo³. Além disso, é de extrema importância ressaltar que de acordo com Maarbjer et al.,2017, não há testes laboratoriais ou de diagnósticos nítidos para definir a nevralgia do trigêmeo⁹.

Segundo Bendtsen et al.,2019, deve-se frisar ainda que o exame de ressonância magnética pode ser aplicado para pesquisar a etiologia da nevralgia do

trigêmeo visto que nenhuma sintomatologia pode eliminar a forma secundária dessa doença¹⁰.

3.2 Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma potente neurotoxina, produzida através de uma bactéria gram-positiva anaeróbica conhecida como *Clostridium botulinum*. Esta toxina possui vários tipos de soro, sendo eles: A, B, C (c¹ e c²), D, E, F e G, chamados sorotipos de toxina, tendo como principal ação a inibição da liberação de acetilcolina, dentre eles o mais utilizado e potente esteticamente, é o sorotipo A⁴.

Assim como há quase duas décadas a toxina botulínica vem sendo utilizada com finalidade estética, muitos estudos foram e são desenvolvidos para que a mesma seja utilizada em tratamentos ligados ao bem-estar e saúde em si. Mediante aos inúmeros mecanismos de ação que a substância, ao ser aplicada, responde no organismo, pode-se ressaltar a atuação no sistema nervoso autônomo e a inibição da acetilcolina estando envolvida na hiperatividade dos músculos lisos, nos tecidos exócrinos glandulares, efetor e ganglionar, na quebra da cascata de formação do suor, entre outras⁴.

Hoje no mercado existem inúmeras marcas, valores, capacidades de unidades e excipientes diferentes, por isso a importância de uma reconstituição, aplicação e refinamento (retoque ou ajuste de dose) de forma segura e com vasto conhecimento em anatomia. A aplicação deve ser feita através de um profissional habilitado, para a melhora, segurança e eficácia, visto que esse profissional irá avaliar individualmente o paciente e desenvolver o melhor plano de tratamento para o mesmo, seja ele estético ou não.

3.2.1 Mecanismo de ação da toxina botulínica

Vale evidenciar que o sorotipo A é o mais estudado no sentido terapêutico visto que, ao ser aplicada, bloqueia a liberação de acetilcolina na terminação nervosa e suas proteínas intracelulares, desencadeando uma diminuição da contração muscular, além do seu mecanismo de ação e suas potências variam consideravelmente⁴.

Segundo De Mello et al., 2009, a Toxina Botulínica Tipo A (BTX-A) age através da redução da atividade dos neurotransmissores, possuindo quatro ações, sendo elas: o relaxamento muscular, atuando sobre músculos estriados e sobre o reflexo de estiramento medular; a ação antinociceptiva, através do bloqueio da liberação de peptídeos relacionados com a dor; a ação sobre sistema nervoso autônomo, atuando sobre as glândulas (salivar, sudorípara e lacrimal) e sobre a bexiga e a próstata; e por fim, ação direta e indireta sobre o Sistema Nervoso Central⁴.

Ainda de acordo De Mello et al., 2009, os mecanismos de ação possivelmente associados a ação antinociceptiva da BTX-A referem-se a sua capacidade de bloqueio da inervação colinérgica, normalização da atividade de fuso muscular, transporte retrógrados para o sistema nervoso central, inibição da inflamação estéril e eliminação dos pontos gatilhos musculares⁴.

A ação antinociceptiva da BTX-A, ainda não compreendida integralmente, eventualmente possui ações pré-ganglionar e pós-ganglionar reduz o fenômeno de sensibilização periférica e central acarretando a diminuição da sensação de dor^{11,12,13}.

3.2.2 Reconstituição, preparo e armazenamento

Atualmente se encontra diversas marcas da BTX-A salientando que cada marca tem seu padrão de fornecimento ao consumidor, além de existir marcas que nos proporcionam frascos com 50u, 100u, 300u ou 500u, onde 'u' significa a unidade internacional de toxina botulínica tipo A para indicar a potência biológica das preparações¹⁴.

Por conta da toxina botulínica ser distribuída em pó, se faz necessário fazer a reconstituição com soro fisiológico estéril 0,9% a fim de torná-la uma solução líquida para posteriormente ser injetada, preconizando 1 ml de soro fisiológico para cada 50u de toxina botulínica^{15,16}.

A reconstituição deve ser feita cuidadosamente, após retirar o vácuo, injetando o soro fisiológico 0,9% lentamente com o bisel da agulha estando encostado levemente na parede interna do vidro. Após colocar toda a quantidade de soro desejada para o determinado frasco, é indicado agitar cuidadosamente o frasco

em movimentos circulares e aguardar cerca de quatro minutos depois de homogeneizada^{15,16}.

Levando em consideração toda assepsia e segurança, o profissional habilitado deverá pegar o frasco, ainda fechado e refrigerado a - 5°C, com cuidado e sem movimentos bruscos, para que não haja a “quebra” ou “perda” dessas unidades antes mesmo da reconstituição⁴.

A BTX-A deve ser usada imediatamente ou guardado no refrigerador de 2°C a 8°C e para ser usada dentro de no máximo 4 horas. O recipiente e a seringa usados com o medicamento, bem como a solução residual de BTX-A, devem ser descartados em caso de perda da esterilidade da solução¹⁴.

3.2.3 Dosagem e método de aplicação da toxina botulínica para a nevralgia do trigêmeo

A dosagem nas aplicações de toxina botulínica tem uma vasta variedade de dosagens variando de 20 a 200u, modificando-se principalmente por estudo. Diferentemente da dosagem, o método de aplicação é determinante para se ter o sucesso do tratamento, além de possuir algumas variações, deve-se preencher requisitos mínimos para não ocorrer falhas no tratamento^{17,18,19,20,21,22}.

Zúñiga et al.¹⁷ elaborou um estudo com 12 pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo que não obtiveram melhora com o tratamento medicamentoso, variando a dose da BTX-A entre 20 e 50u. A aplicação de toxina botulínica foi dada por via subcutânea em doses divididas em diversas zonas de gatilho por toda extensão do nervo trigêmeo, sendo recomendado ainda uma aplicação adicional no músculo masseter. Surpreendentemente, os pacientes demonstraram alívio da dor após poucos segundos da aplicação, sendo reavaliados em intervalos semanais por 8 semanas. A escala visual analógica (VAS) foi utilizada para quantificar a dor antes da aplicação de BTX-A e após a aplicação durante as visitas de acompanhamento. Na 8ª semana, a pontuação média de dor na VAS saiu de 8,83 para 4,08, além de apresentar redução de ataques paroxísticos por 24 horas de 23,42 para 8,67. Dessa forma, o estudo constatou a melhora da algia em 10 dos 12 pacientes, possuindo apenas 2 pacientes sem melhora. Além disso, foi constatado que os pacientes

permaneceram cerca de 60 dias sem apresentar dor, tendo como única desvantagem a assimetria facial transitória.

Já Crespi et al.¹⁸, elaborou um estudo com 12 pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo que não obtiveram melhora com o tratamento medicamentoso, porém apenas 9 pacientes concluíram o estudo. Nesse estudo houve auxílio de um aparelho de injeção com navegação assistida, os pacientes ficavam em posição supina e com a mucosa e estruturas da fossa esfenopalatina anestesiadas por meio de uma incisão de 1 a 2 mm, sendo injetado 25u de BTX-A suspensa em 0,5 ml de solução salina justamente no gânglio esfenopalatino em apenas um local de aplicação. O acompanhamento foi realizado de 5 a 8 semanas com os pacientes sendo avaliados pelo score de comprometimento neuropático (ECN) e identificou-se uma melhora de 50%, no qual 6 pacientes obtiveram efeitos adversos variados como diplopia, disfagia, desconforto na mandíbula e assimetria nasolabial. Dessa forma, mesmo exibindo resultados positivos no qual 9 pacientes responderam ao tratamento e apenas 1 teve a remissão total dos sintomas desde a primeira aplicação, o estudo não mostra ser tão seguro por conta dos variados efeitos adversos.

Liu et al.¹⁹, por sua vez também elaborou um estudo, porém diferentemente dos outros, avaliou dois grupos de faixas etárias diferentes, além de ter 43 pacientes. Os critérios de inclusão escolhidos foram pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo clássica sem exposição anterior ao tratamento com toxina botulínica e falha de intervenções médicas e cirúrgicas aceitas. O primeiro grupo sendo composto por 14 pacientes maiores de 80 anos obtiveram a dose entre 45 a 150u de BTX-A, e o segundo grupo composto por 29 indivíduos menores de 60 anos obtiveram a dose entre 30 a 200u de BTX-A. As aplicações tiveram como base a sintomatologia dos pacientes, sendo submucosas ou intradérmicas nas zonas de gatilho. Dentre todos os pacientes, apenas 4 apresentaram efeitos adversos, sendo o mais comum a assimetria facial e o hematoma, ambos de caráter transitório. Já a sintomatologia dolorosa foi quantificada através da escala visual de dor (VAS) em que foi constatado a melhora de cerca de 50% dos pacientes em ambos os grupos. Os pacientes foram acompanhados por um mês e observaram a melhora clínica em aproximadamente 3 semanas. Portanto, salienta-se que o tratamento é seguro tanto para jovens, quanto para idosos, no qual as diferentes dosagens não apresentaram

diferenças relevantes dos efeitos, sendo preconizado sempre a menor dose possível.

Börü et al.²⁰, elaborou um ensaio clínico com 27 pacientes no qual 10 possuíam 1 ramo do trigêmeo afetado. Os critérios de inclusão escolhidos foram pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo com fracasso do tratamento medicamentoso, intensidade basal da dor ≥ 4 e frequência de episódios diários ≥ 4 . Foi utilizado uma aplicação apenas no ramo afetado de 50u. Já para os outros 17 pacientes, onde possuíam dois ramos do trigêmeo afetado, foram aplicados 50u em cada ramo, totalizando 100u. No ramo maxilar do nervo trigêmeo o ponto de aplicação foi no arco zigomático e, no ramo mandibular, foi abaixo do arco zigomático. Tais pacientes foram acompanhados por cerca de 6 meses, onde demonstrou um significativo diminuição de 50% na escala de dor (VAS) no final dos 6 meses e 44,4% demonstrou remissão total dos sintomas. Apenas 3 pacientes dispuseram de efeitos colaterais, sendo um com fraqueza facial do lado injetado, com remissão em 2 meses e, os outros 2 pacientes, apresentaram fraqueza do masseter de caráter permanente, segundo relatos.

Já Zhang et al.²¹, evidenciou em seu estudo piloto a aplicação de BTX-A em 100 pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo clássica, porém apenas 81 concluíram o estudo. Todos os pacientes apresentavam informações detalhadas das particularidades clínico-patológicas disponíveis, assim, foram submetidos a uma ressonância magnética ou tomografia computadorizada para eliminar a existência de patologia estrutural, assim como outros exames (hemograma completo, eletrocardiograma, testes de função hepática, testes de função renal, entre outros) a fim de excluir quaisquer coagulopatia e disfunção dos principais órgãos, sendo eles coração, fígado e rim. Neste estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, onde o primeiro grupo era composto por 44 pacientes que obtiveram a dose entre 70 a 100u em dose única e, o segundo grupo, composto por 37 pacientes obtiveram a dose entre 50 a 70u em duas doses. As aplicações em ambos os grupos foram executadas via intradérmica, submucosa e local. Foi evidenciado apenas 14 pacientes com efeito colateral, citado apenas como leves ou moderados, sem identificar quais foram os efeitos, além de demonstrar que os resultados não modificaram durante a segunda aplicação, ou seja, mostrando que apenas uma

dose é eficiente. Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses, onde houve uma melhora significativa.

Por último, Wu et al.²², resolveu comparar a aplicação de toxina botulínica em pacientes de diferentes faixas etárias (jovens e idosos), variando de 33 a 93 anos, obtendo 104 pacientes para o estudo onde todos eram portadores de nevralgia do trigêmeo clássica com fracasso no tratamento médico visto que não responde a um dos dois medicamentos, como a carbamazepina 400-1.200 mg/dia e a oxcarbamazepina 900-1.800 mg/dia. Neste estudo, a BTX-A de 100u foi reconstituída em 2 ml de solução salina 0,9%, ou seja, 50u/ml, de acordo com orientações do fabricante. No ato da aplicação, é preconizado que o paciente fique em posição supina e a solução seja aplicada via intradérmica no local da dor e na zona de gatilho utilizando uma seringa de 1 ml com agulha 0,45 x 16 mm, em contrapartida, nas aplicações múltiplas locais, deve-se haver uma distância de 15 mm entre os locais de aplicação, com apenas 5u em cada local. Se o paciente apresentar algia em mucosa oral, aplicações eram realizadas na submucosa com 2,5u em cada local da mesma forma descrita acima. Ao longo do procedimento, as aplicações mais profundas, em músculos, por exemplo, foram evitadas a fim de prevenir efeitos indesejáveis. Após a aplicação, 87 pacientes demonstraram resultados efetivos após o período de latência mediana de 8 dias. Cerca de 41 pacientes declararam que a algia estava completamente controlada, porém 46 declararam alívio adequado da dor, ou seja, 83,7%. Aproximadamente 17 pacientes expuseram falha no tratamento, 9 relataram apenas uma leve melhora, 7 pacientes não apresentaram alteração e apenas 1 paciente relatou piora, totalizando 7,7%. Dentre os 87 pacientes que apresentaram redução completa ou adequada da dor o tempo para atingir o pico de eficácia variou de 7 a 112 dias. Portanto, esse estudo sugere que a faixa etária pode estar relacionada ao resultado final do tratamento com a BTX-A visto que as taxas de sucesso foram maiores em pacientes com mais de 50 anos. No grupo em que os pacientes eram mais jovens, o tempo médio para início dos efeitos foi de 11,76 dias e 32,29 dias para efeito de pico. Em contrapartida, no grupo em que os pacientes eram mais idosos, esse tempo médio para início dos efeitos foi de 10,05 dias e 34 dias para efeito de pico. Dessa forma, após o período de latência mediana de 7,5 dias, 17 pacientes apresentaram assimetria facial nos locais de aplicação e essa assimetria, de caráter transitório, durando de 21 a

120 dias. Já no grupo mais jovem, o tempo antes da assimetria facial foi de 14,5 dias e sua duração foi de 54,25 dias e, no grupo mais velho, o tempo antes da assimetria facial foi de 11,78 dias e sua duração foi de 40 dias.

3.2.4 Durabilidade e eficácia

É de extrema importância avaliar o público antes de adquirir certa quantidade de frasco, visto que a qualidade do produto é avaliada na armazenagem de origem e na chegada até o local, mantendo a sua eficácia na clínica ou consultório onde será reconstruído e aplicado, até porque a má administração e armazenamento afetam na durabilidade do produto¹⁴.

Após todo o protocolo de avaliação e preparo da BTX-A, deve ser feita a marcação correta na pele do paciente e posteriormente, com uma seringa estéril, aplicar a solução nos pontos e na quantidade definida no planejamento visto que a quantidade deve-se levar em consideração a musculatura de cada paciente. Vale destacar ainda que a toxina botulínica têm início da sua ação de 2 a 5 dias até 15 dias, tendo uma duração média de 3 a 4 meses, o que pode chegar à 6 meses^{23,24}.

Dessa forma, estudos mostram a eficácia da BTX-A quando comparada ao tratamento convencional farmacológico nos pacientes portadores de nevralgia do trigêmeo, onde há remissão da algia e do número de episódios diários, além de apresentar vasta vantagem por sua longa duração e facilidade de administração^{17,18,19,20,21,22}.

3.2.5 Indicações e contra-indicações da toxina botulínica

Assim como toda e qualquer substância, existem indicações, mesmo que estéticas para o uso da BTX-A. Algumas das indicações seria o espasmo hemifacial, blefarospasmo, torcicolo espasmódico, dor crônica, hipertrofia, linhas faciais hiper funcionais, correções de assimetrias faciais, tratamento estético de rugas hiper cinéticas e hiperidrose focal palmar, plantar e axial²⁵.

Já as contra-indicações seriam gravidez ou amamentação, infecção ativa na área, alergias aos constituintes da toxina, expectativas irrealistas, cicatrização hipertrófica ou queloidiana, atrofia cutânea (uso de esteróides orais crônicos ou síndromes genéticas), dermatoses ativas (psoríase ou eczema), fraqueza motora

(poliomielite ou paralisia de Bell), transtornos muscular (ELA, miastenias graves, miopatias), medicamentos inibidores de sinalização neuromuscular (aminoglicosídeos, penicilamina, quinina, bloqueadores de cálcio), condição sistêmica não controlada e ocupação que exija expressão facial²⁵.

3.2.6 Efeitos adversos

Os efeitos adversos provenientes do tratamento da nevralgia do trigêmeo com a aplicação de toxina botulínica são diversos, a assimetria facial transitória sendo a mais comum. Zúñiga et al.¹⁷, classificou como efeito adverso a assimetria facial transitória devido à fraqueza dos músculos faciais. Já Crespi et al.¹⁸, apresentou efeitos adversos variando de disfagia, assimetria facial nasolabial, desconforto na mandíbula até diplopia.

Liu et al.¹⁹ por sua vez destacou a assimetria facial e o hematoma, ambos transitórios, em apenas 4 dos 43 pacientes de seu estudo. Börü et al.²⁰ evidenciou apenas 3 pacientes com efeito colateral, sendo apenas um paciente com fraqueza facial do lado aplicado com remissão em 2 meses e 2 pacientes relataram fraqueza do masseter de caráter permanente.

Zhang et al.²¹, afirmou que 14 dos 100 pacientes apresentaram efeito colateral e, por último, Wu et al.²², destacou em seu estudo que os efeitos adversos encontrados foi apenas a assimetria facial no local da aplicação com caráter transitório.

Portando, ressalta-se que o risco de efeitos colaterais vindos do tratamento com a toxina botulínica não devem ser eliminados ou ignorados visto que a quantidade de efeitos colaterais associado com o aumento da prevalência da nevralgia do trigêmeo com a faixa etária nos mostra a necessidade de novas abordagens minimamente invasivas e bem toleradas^{17,18,19,20,21,22}.

3.3 Tratamento da nevralgia do trigêmeo

Com base no tratamento, é de extrema importância destacar que há raros casos de remissão permanente espontânea da nevralgia do trigêmeo, além de ter uma evolução clínica prolongada³. Inicialmente, o tratamento é medicamentoso que tem como primeira escolha a carbamazepina 200mg (anticonvulsivante)

apresentando boa eficácia no controle da dor e no número de episódios por dia, salientando que técnicas menos invasivas se reservam à destruição de partes acometidas do nervo trigêmeo^{3,5}.

Quando o tratamento medicamentoso não for satisfatório, as possibilidades são os tratamentos invasivos (cirúrgicos), como a descompressão microvascular, rizotomia por glicerol, remoção das irregularidades ósseas na base do crânio localizadas sobre o nervo trigêmeo (descompressão), microcompressão do glângliogasseriano com balão, rizotomia percutânea por radiofrequência e neurectomia³.

Atualmente, tem se discutido sobre a aplicação de BTX-A para a nevralgia do trigêmeo, quando há o fracasso do tratamento farmacológico visto que além de ser uma potente neurotoxina, inibe a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas o que enfraquece o músculo por um período de 3 a 4 meses, podendo se estender até 6 meses^{23,24}. Além disso, há ainda a inibição da inflamação neurogênica e a sensibilização periférica, sendo considerado um potencial tratamento para a dor, apresentando excelentes resultados, com remissão da dor e da quantidade de episódios diários^{17,18,19,20,21,22}.

4 DISCUSSÃO

Inicialmente pode-se perceber que todos os estudos citados possuem resultados e técnicas similares, entretanto há divergências na dosagem, acompanhamento e local de aplicação^{17,18,19,20,21,22}. Podemos citar ainda que a maior parte dos pacientes selecionados não obtiveram sucesso com o tratamento farmacológico utilizando anticonvulsivantes^{17,18,19}.

Com relação ao parâmetro utilizado na avaliação da nevralgia do trigêmeo, pode-se afirmar que Wu et al.²², Zhang et al.²¹ e Börü et al.²⁰ usaram como parâmetro a classificação internacional de cefaléia, mesmo que Zhang et al.²¹ tenha como diferencial a solicitação de exames como ressonância magnética, tomografia computadorizada, hemograma completo e coagulograma para eliminar outras doenças. Já Börü et al.²⁰ acrescentou a avaliação da intensidade e frequência da dor a classificação internacional de cefaléia.

Compreendeu-se ainda que houve uma variação extensa na dosagem de toxina botulínica utilizada, variando entre 20u e 200u^{17,18,19,20,21,22}. Zúñiga et al.¹⁷, usou a menor variação dentre os estudos correspondente entre 20u e 50u, assim como Crespi et al.¹⁸ que se limitou a 25u, Wu et al.²² também se limitou a uma dose, nesse caso de 100u. Já Liu et al.¹⁹ utilizou entre 45u a 150u e Börü et al.²⁰ entre 50u a 100u, ou seja, usaram doses similares, porém vale salientar que Liu et al.¹⁹ separou seu estudo em dois grupos, onde o outro grupo utilizou dose entre 30u a 200u. Vale salientar ainda sobre a dosagem que Zhang et al.²¹, foi o único estudo que aplicou mais de uma dose, onde um grupo utilizou entre 70u a 100u em dose única e o outro grupo recebeu entre 50u a 70u em duas doses.

Constaram ainda que há semelhanças no local de aplicação entre a maioria dos autores onde foi utilizado pontos de gatilho e sintomatologia, ou seja, local da dor do paciente como guia de aplicação, sendo ainda aplicadas por via intradérmica ou submucosa^{17,19,21}. Crespi et al.¹⁸, aplicou a toxina botulínica na fossa esfenopalatina e Börü et al.²⁰, uma dose no ramo afetado, sendo ele, maxilar e/ou mandibular. Diferentemente, Wu et al.²², determinou um “protocolo” de aplicação onde há uma distância de aplicação da toxina botulínica em intervalos de 15 mm entre as doses, além de ter apenas 5u em cada local.

Com relação ao acompanhamento, este variou de 4 semanas a 6 meses, onde Zúñiga et al.¹⁷ e Crespi et al.¹⁸ fizeram acompanhamento dos pacientes por até 8 semanas, Liu et al.¹⁹ por 4 semanas, Börü et al.²⁰ e Zhang et al.²¹ por 6 meses e, por último, Wu et al.²² acompanhou por 13 semanas. Dessa forma, percebeu-se que quanto maior o acompanhamento, maior é a redução contínua dos sintomas^{17,18,19,20,21,22}.

Pode-se salientar, dessa maneira, que os resultados finais dos estudos foram similares entre si onde os pacientes evoluíram como o esperado até a remissão completa dos sintomas^{17,19,21}, porém, no estudo de Wu et al.²², houveram pacientes que apresentaram dor controlada dentro de 8 dias, Börü et al.²⁰ relatou que 44,4% dos pacientes evoluíram como o esperado até a remissão completa dos sintomas e Crespi et al.¹⁸, por relatar muitos efeitos adversos, não foi considerado um estudo seguro e apresentou apenas um paciente com remissão completa dos sintomas.

Com relação aos resultados, foram usados para comparar a escala visual de dor (VAS)^{17,19,20,21}, exceto Wu et al.²² e Crespi et al.¹⁸ que usaram o escore de comprometimento neuropático.

Ressalta-se ainda que os estudos obtiveram poucos efeitos adversos, sendo de maneira geral transitórios, Zúñiga et al.¹⁷ e Wu et al.²² relataram assimetria facial, Liu et al.¹⁹ além de relatar assimetria facial também relatou hematoma no local da aplicação. Börü et al.²⁰ relatou fraqueza facial do lado injetado apenas por 2 meses e fraqueza do masseter permanente. Por último, Crespi et al.¹⁸ foi considerado o estudo que mais apresentou efeitos adversos, sendo eles, disfagia, assimetria nasolabial, desconforto na mandíbula e diplopia. Convém enfatizar ainda, que Zhang et al.²¹ citou apenas os efeitos colaterais como leves ou moderados, sem identificar quais foram os efeitos.

O estudo de Wu et al.²² se mostrou o mais efetivo visto que evidenciou que os efeitos positivos da toxina botulínica em idosos portadores de nevralgia do trigêmeo foram mais rápidos quando comparados aos pacientes jovens, além de destacar a melhora dos sintomas quando comparado aos pacientes jovens, porém assim como os efeitos positivos foram mais rápidos nos pacientes mais idosos, os efeitos adversos também foram.

Porém, pontua-se ainda que o estudo menos efetivo foi o de Crespi et al.¹⁸ por apresentar muitos efeitos adversos, além de ser o estudo que apresentou a menor quantidade de pacientes dentre todos eles, tendo apenas 9 pacientes que concluíram o tratamento proposto.

Convém sinalizar que as injeções de toxina botulínica possibilitam mais conforto, menos riscos de efeitos colaterais e efeitos colaterais mais leves quando em comparação com abordagens cirúrgicas, principalmente em pacientes com mais idade. Dessa forma, a toxina botulínica é utilizada em pacientes com sintomatologia dolorosa em zonas de gatilho, além de apresentar poucos efeitos adversos que não são considerados graves, sendo ainda de caráter transitório, ou seja, apresentam remissão em poucas semanas sem necessidade de tratamento adicionais^{17,18,19,20,21,22}.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, pode-se concluir que a toxina botulínica é uma peça altamente eficiente no tratamento da nevralgia do trigêmeo onde pacientes não possuem remissão com o tratamento medicamentoso. Vale frisar ainda a importância de uma padronização de técnica e dose a ser usadas visando uma maior segurança, tanto para o profissional quanto para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Teixeira LMS, Reher P, Reher VGS. Anatomia aplicada à odontologia. 3th Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020. 8, Inervação motora da cabeça e do pescoço: Nervos cranianos; p. 126.
- ² Teixeira LMS, Reher P, Reher VGS. Anatomia aplicada à odontologia. 3th Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020. 9, Inervação sensitiva da cabeça e do pescoço: Sentidos especiais; p. 143-153.
- ³ Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi ACC. Patologia oral e maxilofacial. Trad. 4th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 18, Dor facial e doenças neuromusculares: Nevralgia do trigêmeo; p. 803-806.
- ⁴ De Mello Sposito MM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. Revista Acta Fisiátrica. 2009;16:25-37. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037/101317>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- ⁵ Olesen, Jes et al. The international classification of headache disorders, (bet version). 3th ed. Cephalalgia; 2013. 33(9):629-808. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102413485658>. Acesso em: 6 mar. 2023.
- ⁶ Santos-Lasaosa S, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2020;35(8):568-578. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485317303195?token=48AAE48810FD3307D9EAEDD86FB9F429F35AD2D4A0ACBB7F4D5E6C94EC5B4F259CA5042597EDB458F82C6F236234700D&originRegion=us-east-1&originCreation=20230505161408>. Acesso em: 6 mar. 2023.
- ⁷ Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Desencadeando neuralgia do trigêmeo. Cefaléia. 2018;38(6):1049-1056. doi: 10.1177/0333102417721677. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417721677>. Acesso em: 8 out. 2023.

- ⁸ Cruccu, Giorgio. "Trigeminal Neuralgia." *Continuum (Minneapolis, Minn.)* vol. 23,2, Selected Topics in Outpatient Neurology 2017: 396-420. doi:10.1212/CON.0000000000000451. PMID: 28375911. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375911/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ⁹ Maarbjerg, Stine et al. "Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment." *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2017; v.37: 648-657. doi:10.1177/0333102416687280. PMID: 28076964. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076964/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹⁰ Bendtsen, L. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European journal of neurology*. 2019; v. 26 (n. 6): p. 831-849. doi: 10.1111/ene.13950. PMID: 30860637. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13950>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹¹ Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2009May;59(3):366–81. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942009000300013>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹² Kowacs PA, Utiumi MAT, Nascimento FA, Piovesan EJ, Teive HAG. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2015Oct;73(10):877–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150109>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹³ Oliveira CA de, Castro APCR de, Miyahira SA. Post-herpetic neuralgia. *Rev dor* [Internet]. 2016;17:52–5. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160048>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹⁴ De Sa Earp AP, Marmur ES. The five D's of botulinum toxin: doses, dilution, diffusion, duration and dogma. *J Cosmet Laser Ther*. 2008;10:93-102. doi: 10.1080/14764170701883660. PMID: 18569262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18569262/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ¹⁵ Hsu TSJ, Dover JS, Arndt KA. Efeito do volume e da concentração na difusão da exotoxina botulínica A. *Arch Dermatol*. 2004;140(11):1351–1354. doi:10.1001/archderm.140.11.1351. PMID: 15545544. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545544/>. Acesso em: 9 out. 2023.

- ¹⁶ Carruthers, Alastair et al. "Dilution volume of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides: does it matter?." *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery. Spec No. 2007: 97-104. doi:10.1111/j.1524-4725.2006.32339.x. PMID: 17241422. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17241422/>. Acesso em: 9 out. 2023.
- ¹⁷ Zúñiga, C. et al. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq. Neuro-Psiquiatr. Set.* 2008; v.66 (n.3a): 500-503. doi: 10.1590/s0004-282x2008000400012. PMID: 18813708. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18813708/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹⁸ Crespi, Joan et al. Pilot Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2019; v. 59 (n. 8): 1229-1239. doi: 10.1111/head.13608. PMID: 31342515. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342515/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ¹⁹ Liu, Jing et al. "Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia." *Pain research & management.* Apr. 2018; v. 2018. doi:10.1155/2018/7365148. PMID: 29849847. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849847/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ²⁰ Türk Börü, Ülkü et al. "Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up." *Medicine.* 2017; v. 96 (n.39): e8133. doi:10.1097/MD.00000000000008133. PMID: 28953646. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953646/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ²¹ Zhang, Haifeng et al. "Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study." *The journal of headache and pain.* Aug. 2017; v. 18 (n.81). doi:10.1186/s10194-017-0793-3. PMID: 28799056. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799056/>. Acesso em: 8 out. 2023.
- ²² Wu, Chuan-Jie et al. "Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2012; v. 32 (n.6): 443-50. doi:10.1177/0333102412441721. PMID: 22492424. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492424/>. Acesso em: 8 out. 2023.

- ²³ De Paiva, A; A. Meunier, F; Molgó, J; Aoki, KR; DOLLY, JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999;96:3200-3205. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.96.6.3200>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ²⁴ Koshy JC, Sharabi SE, Feldman EM, Hollier LH Jr, Patrinely JR, Soparkar CN. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. J Drugs Dermatol. 2012;507-12. PMID: 22453589. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453589/>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- ²⁵ Mattos A. Toxina botulínica tipo A: recomendações, contraindicações e mais! [Internet]. [place unknown]; 2018 Jul 30 [cited 2023 Mar 20]. Disponível em: <https://pebmed.com.br/toxina-botulinica-tipo-a-recomendacoes-contraindicacoes-e-mais/>. Acesso em: 20 mar.2023