

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF BOTULINIC TOXIN TO TREAT TRIGEMINAL NEURALGIA: A LITERATURE REVIEW

Ana Beatriz P. C. Nascimento¹; Agustin Rodrigues de Lima²

¹Discente do 5º ano do curso de odontologia do UNIFESO – 2021; ² Docente de Anatomia do curso de Odontologia do UNIFESO.

RESUMO

A Neuralgia do trigêmeo é uma condição patológica crônica caracterizada pela presença de surtos de dor lancinante e súbita, tipo choque, com duração de poucos segundos a minutos, na região de cabeça e pescoço. A sua etiopatogenia não é totalmente conhecida, mas sabe-se que diversos mecanismos contribuem para seu estabelecimento. É mais comum em idosos entre 60 a 70 anos e no ramo maxilar do nervo trigêmeo, apresentando-se na região anterior da face, próximo ao forame infra-orbitário, nariz e dentes. As diversas formas de tratamento descritas na literatura enfocam desde procedimentos clínicos medicamentosos às neurocirurgias descompressivas do glânglio trigeminal. Porém, estudos recentes vem avaliando o uso da toxina botulínica, de especial o tipo A, no tratamento da neuralgia do trigêmeo. A toxina botulínica do tipo A apresenta um grande papel no bloqueio da transmissão nervosa o que leva a perda sintomatologia dolorosa, principalmente em casos de neuropatias. Frente a isso, este estudo tem o objetivo de avaliar a eficácia da BTX-A no tratamento da neuralgia do trigêmeo, com base em busca de dados no Pubmed, Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Google acadêmico. Foram utilizados como critérios estudos de pacientes diagnosticados com neuralgia do trigêmeo e intervenções medicas e clínicas. Através dessa análise, pode-se perceber que mesmo não havendo um protocolo adequado e que alguns efeitos adversos estão presentes, a utilização de BTX-A se mostrou um tratamento menos invasivo e com resultados consideráveis.

Descritores: Neuralgia; Nervo trigêmeo; Toxinas Botulínicas Tipo A.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia is a chronic pathological condition characterized by the presence of outbreaks of sudden, excruciating pain, like shock, lasting from a few seconds to minutes, in the head and neck region. Its etiopathogenesis is not fully known, but it is known that several mechanisms contribute to its establishment. It is more common in the elderly between 60 and 70 years old and in the maxillary branch of the trigeminal nerve, it changes in the anterior region of the face, close to the infraorbital foramen, nose and teeth. The different forms of treatment in the literature focus on drug procedures to decompressive neurosurgery of the trigeminal gland. However, recent studies have evaluated the use of botulinum toxin, especially type A, in the treatment of trigeminal neuralgia. Botulinum toxin type A plays a great role without blocking nerve transmission or leading to loss of painful symptoms, especially in cases of neuropathies. In view of this, this study aims to evaluate the effectiveness of BTX-A in the treatment of trigeminal neuralgia, based on a data search in Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and academic Google. The criteria used were studies of patients diagnosed with trigeminal neuralgia and medical and clinical interventions. Through this analysis, it can be seen that even without an adequate protocol and that some adverse effects are present, the use of BTX-A proved to be a less invasive treatment and with considerable results.

Keywords: Neuralgia; Trigeminal Nerve; Botulinum Toxins, Type A.

INTRODUÇÃO

O nervo trigêmeo é o quinto nervo craniano e possui três divisões bem definidas: o ramo oftálmico, o ramo maxilar e o ramo mandibular. Os ramos oftálmico e maxilar contém apenas fibras sensitivas, enquanto o ramo mandibular possui tanto fibras sensitivas quanto fibras motoras. As duas raízes do V par têm origem aparente na face anterior (ântero-lateral) da ponte, no nível da união do terços inferiores e no limite com os pedúnculos cerebrales médios. As raiz sensitiva é a mais lateral e volumosa das duas, formada pela união de 40 a 50 filetes muitos delgados, apresenta um aspecto achatado e tem espessura aproximadamente de 5 mm. A raiz motora, situada medialmente compõe-se de 8 a 10 filetes que se fundem num tronco arredondado de 2 mm de espessura. Em relação a

inervação motora, este é responsável pelos movimentos dos músculos da mastigação, do tensor do tímpano, tensor do véu palatino, do músculo milo-hióideo e pelo ventre anterior do músculo digástrico. Já em relação a inervação sensitiva este é responsável pela face, boca e articulação temporomandibular (MACHADO, 2000).

Como em Teixeira e Reher (2001), é visto que o ramo oftálmico, que inerva a área oftálmica, emite os ramos nasais interno e externo, os nervos supratroclear e infratroclear, o nervo supraorbital, os nervos ciliares curto e longo, que contém fibras pós-ganglionares do gânglio ciliar, o nervo frontal e o nervo lacrimal. É um ramo aferente somático geral e segue o seguinte trajeto: gânglio trigeminal, seio cavernoso, fissura orbitária superior, ramos trigeminais e estruturas respectivas, como olhos, cavidade

nasal, células etmoidais e fossa craniana. Já os ramos do nervo maxilar, que inervam a área maxilar, incluem o zigomático, infra-orbital e pterigopalatino e todos realizam sinapses no gânglio pterigopalatino. É responsável pela inervação da área abaixo da ponta do nariz, as narinas, o lábio superior, a área zigomático-facial e uma parte da área temporal. Este ramo segue o seguinte trajeto: gânglio trigeminal, seio cavernoso, forame redondo, fossa pterigopalatina, fossa infratemporal, fissura orbitária inferior e ramos trigeminais. A terceira divisão do nervo trigêmeo é o nervo mandibular. Esta divisão veicula informação sensitiva do terço inferior da face (incluindo o lábio inferior, mandíbula, área pré-auricular, área temporal e meninges das fossas cranianas anterior e média). Também é responsável pela inervação motora dos músculos da mastigação, músculo milo-hioide e ventre anterior do músculo digástrico, através dos ramos massetérico, pterigoideo medial, pterigoideo lateral e temporal profundo anterior e posterior. Além de emitir os ramos bucal, alveolar inferior e lingual. Origina-se da ponte entre o pedúnculo cerebral médio, passa pelo forame oval até a fossa temporal e então se ramifica.

Contexto histórico da neuralgia do trigêmeo e aspectos clínicos

Como em Oliveira (2009), é reconhecido que a neuralgia do trigêmeo é uma das apresentações patológicas que envolvem o nervo trigêmeo, sendo geralmente causada por desmielinização do nervo, levando à transmissão enfática de impulsos. Caracterizada por ataques paroxísticos e recorrentes de dor lancinante e súbita, tipo choque, que geralmente dura de poucos segundos a minutos, envolvendo mais frequentemente o ramo maxilar, em alguns casos, a dor é tão intensa que ocorrem alterações psicológicas, causando depressão e até mesmo tentativas de suicídio. Os paroxismos de dor súbita costumam ser desencadeados ao tocar a face, escovar os dentes, fazer a barba, beber ou mastigar. Muitas vezes a dor é iniciada tocando-se uma zona de gatilho mais sensível, que frequentemente está localizada em torno da ponta do nariz ou na bochecha. Possui prevalência pelo sexo feminino, com pico de aparecimento entre os 60 a 70 anos de idade e em raros casos é bilateral, mas quase sempre é unilateral sendo o lado direito mais comumente acometido que o esquerdo, pois há estreitamento dos forames redondo e oval deste lado. Em geral, a neuralgia do trigêmeo é unilateral acometendo, em ordem de frequência, o ramo maxilar (35%), o mandibular (30%), os ramos maxilar e mandibular (20%), os ramos oftálmico e maxilar (10%), o ramo oftálmico (4%) e todos os ramos trigeminais (1%). Existem três tipos diferentes de neuralgia do trigêmeo: típica (ou idiopática), atípica e sintomática. A variante típica é a mais comum, não sendo possível identificar uma causa. A neuralgia sintomática do trigêmeo ocorre secundária a outras condições, ex.: esclerose múltipla, tumores, pós-infecciosa ou pós-traumática. Paciente hipertensos tem maiores chance de apresentar a patologia e casos que são classificados como idiopáticos são causados por compressão do próprio nervo imediatamente na sua saída do tronco encefálico por uma alça aberrante arterial ou venosa, como a artéria cerebelar superior.

Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na sintomatologia reportada pelo paciente. Para um diagnóstico da neuralgia, como definido pela sociedade internacional de cefaleia o paciente deve apresentar os seguintes termos, ataques paroxísticos de dor com duração de uma fração de segundo a dois minutos, afetando uma ou mais divisões do nervo trigêmeo, a dor tem pelo menos uma das seguintes características: intensa, súbita, superficial ou em facada e é precipitada por fatores-gatilho, além de nenhum distúrbio neurológico ser apresentado e não ser atribuída nenhuma outra desordem. A anestesia da zona-de-gatilho é uma manobra útil, para se estabelecer um diagnóstico diferencial. Contudo, nada substitui uma boa anamnese e exame clínico, que através deste o profissional deve avaliar criteriosamente o estado de dor do paciente e estar atento sinais e sintomas atípicos, anormalidades sensoriais na área trigeminal, perda do reflexo corneano ou qualquer fraqueza nos músculos faciais e a diferenciação da neuralgia para odontalgias, como é visto no quadro 1 (BORBOLATO e AMBIEL, 2009).

Quadro 1- Sinais e sintomas da neuralgia do trigêmeo x odontalgias

NEURALGIA TÍPICA DO TRIGÊMIO	ODONTALGIAS
Ausência de doenças dentárias clínicas e/ou radiográficas.	Dor normalmente desencadeada durante a mastigação ou ingestão de líquidos ou alguns minutos depois.
Insensibilidade dentária à percussão.	Dor em pontada ou latejante durando minutos ou horas.
Polpa viva com resposta normal ao frio ou calor.	Nos estágios iniciais, podem inexistir sinais clínicos e/ou radiográficos de patologias dentárias.
Dor referida ao dente com zona gatilho nas proximidades (gengiva ou tecidos adjacentes).	Normalmente tem dentes doloridos à percussão e/ou mastigação.
A zona gatilho pode ser o dente: crise desencadeada por toque, escovação ou contato com tecidos subjacentes.	Crises precipitadas por alimentos com diferentes temperaturas.
Dor paroxística, em choque, duração de segundos.	A dor pode acordar o paciente durante o sono. Neste caso latejante, podendo acalmar com água fria e piorar com água quente.
Teste terapêutico: anticonvulsivante pode melhorar ou eliminar a dor. Tratamento dentário, exodontias ou endodontias não eliminam a dor.	Tratamento dentário como endodontia ou extrações eliminam a dor.

Fonte: Sharav (1994 apud QUESADA et al, 2005)

Fonte: BORBOLATO, R.; AMBIEL, Celia. Neuralgia do trigêmeo: Aspectos importantes na clínica odontológica. Revista Saúde e Pesquisa, v. 2, n. 2, p. 201-208, mai./ago. 2009.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Esse estudo tem o objetivo de caracterizar e explicar a neuralgia do trigêmeo, bem como demonstrar o

uso da Toxina Botulínica para o tratamento desta patologia.

Objetivo secundário

Analisar as técnicas empregadas com a toxina botulínica no tratamento da neuralgia do trigêmeo.

REVISÃO DE LITERATURA

Aproximadamente 90% dos casos de neuralgia do trigêmeo clássica são causados por compressão ou distorção da raiz do nervo trigêmeo por um vaso sanguíneo, o que resulta na desmielinização da raiz na área de entrada na ponte e 5% a 10% são secundários a outros processos como tumores ou esclerose múltipla que distorcem ou lesionam as vias do trigêmeo no nível central ou periférico. Em todos os casos, o mecanismo subjacente é a hiperexcitabilidade das fibras do nervo trigêmeo e a transmissão de impulsos enfáticos das fibras que transmitem informações táteis para aqueles que transmitem estímulos dolorosos (SANTOS-LASAOSA et al., 2017)

Tratamento farmacológico

O tratamento da neuralgia do trigêmeo, como indicado pela American Academy of Neurology (AAN) e pela European Federation of Neurological Societies (EFNS) é realizado com a terapia farmacológica e a cirurgia. Para o tratamento farmacológico, os medicamentos anticonvulsivantes, que foram inicialmente muito eficazes no tratamento médico da epilepsia, têm sido usados no tratamento da dor desde 1960. Hoje, são usados para o tratamento de dores neuropáticas, como neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma e neuropatologia diabética dolorosa. Os mecanismos precisos de ação dos anticonvulsivantes em relação ao alívio da dor neuropática permanecem incertos, mas reduzem a capacidade do neurônio de disparar em alta frequência, podendo atuar no bloqueio dos canais de sódio, sensíveis a voltagem. A carbamazepina é o medicamento clássico de escolha para esse fim, além da oxcarbazepina e Baclofen. Estudos de longo prazo, entretanto, mostraram uma diminuição gradual em sua eficácia ao longo do tempo. A resposta inicial a este medicamento é de 80%. Após 10 anos, entretanto, sua eficácia diminui para 50%. Não há evidências de que a carbamazepina seja eficaz na dor aguda estabelecida. Apesar disso, a carbamazepina tem sido usada com bons resultados em muitos pacientes que sofrem de dor neuropática crônica. Como efeitos adversos, a carbamazepina apresenta indução de uma forte associação genética entre HLAB * 1502 e síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, onde populações asiáticas em geral podem ser mais suscetíveis. Existe também uma interação entre a carbamazepina e o metabolismo da varfarina, que pode ser de grande importância clínica. Se o tratamento com carbamazepina não puder ser evitado, os pacientes em uso de varfarina devem ser monitorados com frequência, especialmente ao iniciar ou interromper a terapia com carbamazepina. Sobre tudo o alívio eficaz da dor está associado a grandes melhorias nos sintomas

associados, como depressão, fadiga, problemas de sono, qualidade de vida e trabalho (ALVES, AZEVEDO e CARVALHO, 2004).

Tratamento cirúrgico

De acordo com Costa e Leite (2015), é indicado o o tratamento cirúrgico quando o paciente não responde aos tratamentos clínicos convencionais, ou quando, através de exames radiográficos, pode-se observar a compressão vascular do nervo trigêmeo. O procedimento cirúrgico mais simples é a avulsão ou secção dos ramos do nervo no forame infraorbital. Outros tratamentos empregaram ablação seletiva por radio-frequência de partes do gânglio trigeminal por um eletrodo de agulha que atravessa a bochecha e o forame oval. Em alguns casos, é necessário seccionar a raiz sensitiva para obter alívio da dor. Para evitar a regeneração de fibras nervosas, a raiz sensitiva do nervo trigêmeo pode ser parcialmente seccionada entre o gânglio e o tronco encefálico (rizotomia). Embora os axônios possam se regenerar, isso não ocorre no tronco encefálico. O mesmo resultado pode ser obtido por secção do trato espinal do NC V (tratotomia). Depois dessa cirurgia, há perda da sensibilidade à dor, temperatura e tato na área de pele e mucosa suprida pelo componente afetado do NC V. Essa perda de sensibilidade perturba o paciente, que não reconhece a presença de alimento no lábio e na bochecha ou pode não senti-lo na boca no lado da secção do nervo, mas essas incapacidades geralmente são preferíveis à dor excruciante. A alcoolização de ramos periféricos também é uma alternativa viável em casos refratários e consiste na injeção de álcool nos ramos periféricos do nervo trigêmeo.

Tratamento com Toxina Botulínica

De acordo com Marciano et al. (2014) é sabido que a toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, é uma substância muito conhecida por sua utilização na medicina estética, aplicada por meio de injeções intramusculares para a diminuição de sinais de envelhecimento, entende-se que sua principal utilização diz respeito ao uso em propriedades terapêuticas. Considerada letal por muitos séculos, seus sintomas clínicos e musculares foram descritos com detalhes no início do século XIX pelo médico Justinus Kerner. No entanto, o *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), só foi identificado em 1895, na Bélgica, por Emile Pierre Marie Van Ermengem. Porém só a partir da década de 1980, com o uso da TBA por Alan Scott, para correção de estrabismo em macacos, teve início sua aplicação clínica para uso terapêutico. A aplicação da mesma em procedimentos cosméticos foi aprovada pela ANVISA no Brasil no ano 2000 e nos EUA, pela FDA, no ano de 2002. E atualmente, a utilização da Toxina Botulínica (TB) em Odontologia vem ganhando maiores indicações, compondo o arsenal terapêutico do cirurgião dentista no tratamento de diversas patologias e condições do Sistema Estomatognático. Sendo que os efeitos analgésicos do onabotA em pacientes com neuralgia do trigêmeo foram descritos pela primeira vez em 1998. No entanto, a Onabotulinumtoxin A (onabotA) foi aprovado em 2012 como um tratamento preventivo para enxaqueca crônica em pacientes que apresentam resposta pobre ou intolerân-

cia à terapia medicamentosa oral preventiva. De acordo com Romero, Pedras e Leite (2020), é dito que:

A BoNT do tipo A (BoNT / A) inibe a liberação de acetilcolina (ACh) nas terminações nervosas colinérgicas dos nervos motores, impedindo que as vesículas de ACh se liguem à membrana para liberação do conteúdo e subsequente ligação aos receptores na membrana pós-sináptica. Esse bloqueio leva ao efeito estético e terapêutico desejado, pois enfraquece o músculo por um período de três a quatro meses. Além desse mecanismo, foi sugerido que a BoNT / A poderia inibir a liberação de neuropeptídeos locais, como a substância P, um peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e o glutamato. A BoNT / A também pode inibir a inflamação neurogênica e a sensibilização periférica, embora o mecanismo de ação específica ainda não esteja completamente esclarecido. Devido a essas características, o uso de BoNT / A é um potencial tratamento para a dor.

Assim Zúñiga et al. (2008), realizou um estudo com 12 pacientes com neuralgia do trigêmeo que não respondem ao tratamento medicamentoso. Neste estudo, a dose de toxina botulínica tipo A (BTX-A) variou entre 20 e 50 U. A toxina botulínica é injetada por via subcutânea em doses divididas em várias zonas de gatilho ao longo do ramo envolvido do nervo trigêmeo. Para a divisão mandibular, eles recomendaram injeção adicional no músculo masseter. Curiosamente, eles relataram alívio da dor poucos segundos após a injeção, em contraste com outros estudos que afirmaram que demorou algum tempo para desenvolver efeitos de pico. Os pacientes foram avaliados em intervalos semanais por 8 semanas. Escala visual analógica (VAS) foi usada para avaliar a dor antes da terapia de injeção e após as injeções de toxina botulínica nas visitas de acompanhamento. A pontuação média cumulativa de dor na VAS antes da injeção de BTX-A foi de 8,83 e reduziu para 4,08 na 8ª semana. Da mesma forma, o número cumulativo de ataques paroxísticos por 24 horas reduziu de 23,42 para 8,67 na 8ª semana. Os autores relataram alívio significativo da dor em 10 pacientes, enquanto 2 pacientes não se beneficiaram com BTX-A. Os pacientes permanecem sem dor por um período médio de 60 dias. A única desvantagem é a assimetria facial transitória devido à fraqueza dos músculos faciais.

Um estudo piloto realizado por Crespi et al. (2019), participaram 12 pacientes relatando neuralgia do trigêmeo que não apresentaram solução com tratamentos farmacológicos, apenas 9 concluíram o estudo, com auxílio de um aparelho de injeção com navegação assistida, os pacientes em posição supina e mucosa e estruturas pro-

fundas da fossa esfenopalatina devidamente anestesiados e através de uma incisão de 1 a 2mm, foram aplicadas 25U de toxina botulínica suspensa em 0,5ml de solução salina diretamente no gânglio esfenopalatino, totalizando 1 injeção. Com o acompanhamento de 5 a 8 semanas, os pacientes foram avaliados pelo score de comprometimento neuropático (ECN) e pode-se perceber melhora de 50%, onde 6 pacientes apresentaram efeitos adversos variando de disfagia, assimetria nasolabial, desconforto na mandíbula até diplopia. Apesar de ter apresentado sinais positivos, onde 9 responderam ao tratamento e 1 paciente teve a remissão completa dos sintomas desde a primeira aplicação, parece não ter sido tão seguro, devido a presença de variados efeitos adversos.

Diferentemente, em um ensaio clínico realizado por Liu et al. (2018), foram avaliados 2 grupos de faixas etárias diferentes, com 43 pacientes. Os critérios de inclusão foram o diagnóstico de Neuralgia do trigêmeo clássico, conforme estipulado na versão atual do International Classificação das Cefaleias, nenhuma exposição anterior ao tratamento com BTX-A e falha de intervenções médicas e cirúrgicas aceitas. 1 grupo com pessoas maiores de 80 anos (14 indivíduos) receberam entre 45 a 150U de toxina botulínica e outro grupo, com pessoas menos de 60 anos (29 indivíduos), receberam doses entre 30 e 200U. As aplicações foram guiadas pela sintomatologia dos pacientes, sendo intradérmicas ou submucosas nos pontos de gatilho. Destes paciente apenas em 4 foram observados efeitos adversos, os mais comuns foram a assimetria facial e hematoma, ambos transitórios e a sintomatologia dolorosa foi avaliada com a escala visual de dor (VAS) com melhora de aproximadamente 50% para os dois grupos avaliados. Os pacientes foram acompanhados durante 1 mês e como resultado os pacientes relataram melhora clínica em torno de 3 semanas. Pode-se observar que o tratamento é seguro tanto para jovens, quanto para idosos, onde as diferentes dosagens não demonstrou diferenças de efeitos relevantes, sendo preferível a menor dose.

Ja Börü et al. (2017), realizou um ensaio clínico com 27 pacientes, onde 10 apresentavam 1 ramo do trigêmeo afetado. Os critérios de entrada para o estudo foram o fracasso do atual tratamento farmacológico, a intensidade basal da dor ≥ 4 e frequência de episódios ≥ 4 por dia. Nesses pacientes foi utilizada 1 aplicação no ramo afetado de 50U. Para os outros 17 pacientes, que apresentavam 2 ramos do trigêmeo afetados, foram realizadas 1 aplicação em cada ramo de 100U. Para o ramo maxilar do trigêmeo afetado, a aplicação foi realizada sobre o arco zigomático e para o ramo mandibular afetado foi realizada a aplicação abaixo do arco zigomático. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses, apresentando redução significativa de 50% na escala de dor (VAS) no final dos 6 meses e 44,4% apresentaram uma remissão total dos sintomas. Em geral, uma única aplicação foi eficiente e apenas 3 pacientes apresentaram efeitos colateral, 1 com fraqueza facial do lado injetado, com remissão em 2 meses e 2 com fraqueza do masseter, sendo relatada permanente.

Zhang et al. (2017), avaliou, em um estudo pilo-

to, a aplicação da toxina botulínica em 100 pacientes apresentando neuralgia do trigêmeo, apenas 81 pacientes concluíram o estudo. Todos os indivíduos inscritos na análise foram diagnosticados com neuralgia do trigêmeo clássica de acordo com a versão atual da Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaléia e informações detalhadas sobre as características clínico-patológicas estavam disponíveis. Cada paciente foi submetido a ressonância magnética ou computadorizado tomografia para excluir a presença de patologia estrutural, assim como de hemograma completo, eletrocardiograma, testes de função hepática, testes de função renal e outros testes de diagnóstico foram realizados antes do ensaio para excluir coagulopatia e disfunção grave dos principais órgãos, incluindo coração, fígado e rim. Este foi dividido em 2 grupos, o primeiro grupo, 44 pessoas, recebeu entre 70 a 100U em uma única dose e o segundo grupo, 37 pessoas, recebeu entre 50 e 70U em duas doses. As aplicações foram realizadas via intradérmica, submucosa e local. Apenas 14 pacientes apresentaram efeito colateral e esse estudo mostrou que os resultados não variaram durante a 2 aplicação, mostrando que apenas 1 dose é eficiente. O acompanhamento total dos pacientes foi de um período de 6 meses e pode-se observar uma melhora significativa como é visto na figura 1.

Figura 1- Valores na escala VAS dos pacientes acompanhados por 6 meses.

Table 4 VAS scores at baseline and during the 6-month fo

Time	Dose group	VAS
0w	Single	7.99 ± 1.60
	Repeated	8.27 ± 1.69
1w	Single	4.40 ± 2.21
	Repeated	5.45 ± 3.08
1mo	Single	2.54 ± 2.37
	Repeated	2.52 ± 2.72
2mo	Single	1.66 ± 2.11
	Repeated	2.15 ± 2.69
3mo	Single	1.59 ± 2.17
	Repeated	2.36 ± 3.01
4mo	Single	2.02 ± 2.53
	Repeated	3.23 ± 3.49
5mo	Single	2.42 ± 2.84
	Repeated	3.48 ± 3.58
6mo	Single	3.02 ± 3.29

Fonte: 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, v. 18, n. 1, p. 81.

Wu et al. (2019), pode-se comparar a aplicação de de BTX-A em pacientes jovens e idosos. Um total de

104 pacientes foram incluídos no estudo, onde os pacientes foram diagnosticados com neuralgia do trigêmeo clássica de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleia, versão 3-beta, e seu tratamento médico falhou porque o paciente não responde a um dos dois medicamentos, como carbamazepina 400-1.200 mg / dia oxcarbazepina 900-1.800 mg / dia. A idade entre 33-93. BTX-A de 100 U foi dissolvido em 2 mL de solução salina (0,9%) a 50 U / mL, conforme recomendação do fabricante. Durante as injeções, os pacientes ficam em uma cama em posição supina. Depois disso, de acordo com a descrição do paciente, BTX-A foi injetado por via intradérmica no local da dor e no ponto de gatilho usando uma seringa de 1 mL com uma agulha de 0,45 × 16 mm, enquanto para injeções em múltiplos locais, intervalos de 15 mm, medido entre os locais de injeção, com 5 U em cada local. Se a dor envolvesse a mucosa oral, as injeções eram conduzidas na submucosa com 2,5 U em cada local da maneira descrita acima. Durante o procedimento, as injeções em estruturas mais profundas, como os músculos, foram evitadas para prevenir efeitos indesejáveis nos músculos subjacentes. Um total de 87 pacientes relataram resultados bem sucedidos após um período de latência mediana de 8 dias. 41 afirmaram que a dor estava totalmente controlada, enquanto 46 relataram alívio adequado da dor, totalizando 83,7%. Cerca de 17 relataram falha no tratamento; 9 relataram apenas melhora leve, 7 sem alteração, enquanto 1 relatou piora, totalizando 7,7%. Entre os 87 pacientes que experimentaram alívio completo ou adequado da dor, o tempo para atingir o pico de eficácia variou de 7 a 112 dias. Este estudo sugere que a idade dos pacientes pode estar associada ao resultado do tratamento com BTX-A, onde as taxas de sucesso do tratamento foram maiores em pacientes com 50 anos ou mais. No grupo mais jovem, o tempo médio de início foi de 11,76 dias, enquanto o tempo para o efeito de pico foi de 32,29 dias. Em contraste, o tempo médio de efeito para o grupo mais velho foi de 10,05 dias, enquanto o tempo de pico do efeito foi de 34 dias. Após um período de latência mediana de 7,5 dias (variação: 7–42 dias), 17 pacientes (16,3%) demonstraram assimetria facial nos locais de injeção e essa assimetria foi resolvida em uma variação de 21–120 dias. No grupo mais jovem, o tempo antes da assimetria facial foi de 14,5 dias, enquanto a duração da assimetria facial foi de 54,25 dias. Para o grupo mais velho, o tempo antes da assimetria facial foi de 11,78 dias, enquanto a duração da assimetria facial foi de 40 dias.

METODOLOGIA

Este trabalho está sendo feito por uma revisão sistemática de literatura, em uma forma qualitativa e quantitativa descritiva, de artigos científicos, livros baseados no assunto, e monografias que remetam ao tema a ser trabalhado.

DISCUSSÃO

Todos os estudos avaliados possuíam técnicas e

resultados semelhantes, porém com algumas diferenças de dosagem, acompanhamento e local de aplicação. Em relação ao critério de escolha dos indivíduos a maioria dos estudos selecionou pacientes que possuíam neuralgia do trigêmeo clássica e que já haviam realizado tratamento farmacológico com anticonvulsivantes, porém estes não apresentaram resultados significativos, como descrito em Zúñiga et al. (2008), Liu et al. (2018) e Crespi et al. (2019). Onde já foi comprovado que a carbamazepina, por exemplo, apresenta uma resolução dos sintomas em 80%, porém com o passar do tempo reduz seu efeito para 50%. Em Wu et al. (2019) e Zhang et al. (2017) foi utilizada a classificação internacional de cefaléia como parâmetro na avaliação da NT. Apesar de que em Zhang et al. (2017) os pacientes realizaram outros exames para excluir outras possibilidades de doenças, como a ressonância magnética e tomografia, além do hemograma completo e coagulograma para exclusão de coagulopatias. Em Börü et al. (2017) também foi utilizado o mesmo critério com acréscimo da avaliação da intensidade e frequência da dor.

Em relação as doses utilizadas nos estudos houve uma grande variação, entre 20U e 200U. Zúñiga et al. (2008) utilizou uma das menores variações de doses, equivalente entre 20U e 50U, Crespi et al. (2019) também utilizou uma dose menor, limitando-se a 25U. Liu et al. (2018) e Börü et al. (2017) utilizaram doses semelhantes, entre 45U a 150U e 50U a 100U, respectivamente, porém Liu et al. (2018) avaliou 2 grupos onde em outro grupo utilizou uma dose com maior variação, de 30U a 200U. Wu et al. (2019) se limitou a uma dose de 100U. O único estudo que utilizou mais de uma dose foi o estudo de Zhang et al. (2017), onde os pacientes de 1 grupo receberam entre 70 a 100U em uma única dose e o segundo grupo, 37 pessoas, recebeu entre 50 e 70U em duas doses. E na aplicação das doses a maioria dos autores utilizou os pontos de gatilho e sintomatologia dos pacientes como guia de aplicação da toxina botulínica, aplicada de forma intradérmica ou submucosa. Wu et al. (2019), portanto, estabeleceu uma regra de distância de aplicação do medicamento, com intervalo de 15mm entre as doses, sendo 5U em cada local. Diferentemente, Crespi et al. (2019) e Börü et al. (2017) utilizaram outra técnica na aplicação da toxina botulínica, foram aplicadas injeções na fossa esfenoalpalatina e 1 dose nos nervos maxilar e mandibular, respectivamente. O acompanhamento variou de 4 semanas a 6 meses. Zúñiga e Crespi et al. (2019) acompanharam os pacientes por até 8 semanas, Liu et al. (2018) por 4 semanas e Börü et al. (2017) e Zhang et al. (2017) por 6 meses. Entretanto observando os resultados pode-se perceber que em um acompanhamento maior observou a redução contínua dos sintomas.

Os resultados dos estudos foram semelhantes, em todos eles os pacientes apresentam remissão completa dos sintomas, com exceção de Wu et al. (2019) onde alguns pacientes apresentaram dor completamente controlada dentro de 8 dias, em Börü et al. (2017) que 44,4% dos pacientes apresentaram remissão completa dos sintomas e em Crespi et al. (2019) que um paciente apresentou remis-

são completa dos sintomas, apesar de que o estudo não foi relativamente seguro por apresentar muitos efeitos adversos. A escala de avaliação de dor utilizada para comparar os resultados na maioria dos estudos foi a escala visual de dor (VAS), com exceção de Wu et al. (2019) e Crespi et al. (2019) que utilizou o escore de comprometimento neuropático. Todos os estudos apresentaram poucos efeitos adversos e a maioria deles sendo transitórios, em Zúñiga et al. (2008) e Wu et al. (2019) as aplicações de toxina botulínica apresentaram assimetria facial, em Liu et al. (2018) pode-se observar assimetria facial e hematoma nos locais de aplicação. Em Börü et al. (2017) por não realizar as injeções em pontos de gatilho mas sim diretamente nos ramos do nervo trigêmeo, 1 paciente apresentou fraqueza muscular do lado afetado e 2 pacientes apresentaram fraqueza do masseter, sendo relatada permanente. O estudo realizado por Crespi et al. (2019) foi o que apresentou mais efeitos adversos, dentre eles a disfagia, diplopia, assimetria nasolabial e desconforto mandibular. E assim como analisado por Wu et al. (2019), os efeitos positivos da toxina botulínica em idosos apresentado neuralgia do trigêmeo foi mais rápido do que quando aplicada em jovens, assim como os pacientes idosos também relataram melhora dos sintomas, mais do que os pacientes jovens. Em compensação assim como os efeitos positivos foram mais rápidos em pessoas de maior idade, os efeitos adversos também seguiram a mesma proporção.

CONCLUSÃO

A toxina botulínica é um grande aliado no tratamento da neuralgia do trigêmeo, onde são realizadas aplicações em pacientes com a sintomatologia dolorosa, em pontos de gatilho, apresentando poucos efeitos adversos e os que estão presentes não são considerados graves e apresentam remissão em poucas semanas. Entretanto, há a necessidade de uma padronização da técnica e doses a serem utilizadas.

REFERÊNCIAS

1. MACHADO, Angelo. Neuroanatomia Funcional. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
2. ALVES, T.; AZEVEDO, G.; CARVALHO, E; Tratamento farmacológico da neuralgia do trigêmeo: revisão sistemática e metanálise. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 54, n. 6, nov. /Dez. 2004
3. BORBOLATO, R.; AMBIEL, Celia. Neuralgia do trigêmeo: Aspectos importantes na clínica odontológica. Revista Saúde e Pesquisa, v. 2, n. 2, p. 201-208, mai./ago. 2009.
4. TEIXEIRA, L. M. ; REHER, V. G. S. Anatomia aplicada à Odontologia. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S. A., 2001.
5. OLIVEIRA, C. M. Neuralgia do trigêmeo bilateral. Relato de caso. Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas, v.59 n.4, jul./ago. 2009.

6. COSTA, G. M.; LEITE, C. M. Trigeminal neuralgia: peripheral and central mechanisms. *Revista dor, São Paulo*, v.16 n.4, out./dez. 2015.
7. ROMERO, J. G.; PEDRAS, R. B.; LEITE C. M. Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review. *BrJP, São Paulo*, v.3, n.4 ,out./dez. 2020.
8. ZÚÑIGA, C. et al. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.66 n.3a, São Paulo, set. 2008.
9. 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*, v. 35, p 568-578, October 2017.
10. ZHANG, Haifeng et al. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeateddose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *The journal of headache and Pain*, v. 18, n. 1, p. 81, 2017.
11. 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*, v. 32, n.6, p. 443-450, 2012.
12. 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*, v. 59, n. 8, p. 1229-1239, 2019.
13. ÜLKÜ TÜRK BÖRÜ, M. D. et al. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Medicine*, 2017.
14. LIU, J. et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia. *Pain Research and Management*, 2018.
15. Marciano, A. et al. TOXINA BOTULÍNICA E SUA APLICAÇÃO NA ODONTOLOGIA. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 4, n. 1, p. 65-75, 2014.