



THAIS KEIKO MATSUMOTO AMARAL

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA DO TRIGÊMEO

SETE LAGOAS

2021

THAIS KEIKO MATSUMOTO AMARAL

Monografia apresentada ao curso de especialização da Faculdade Sete Lagoas como exigência parcial à obtenção do título de Especialista em Harmonização OroFacial.

Orientador: Prof. Dr.Elifas Levy Nunes

Área de concentração: Estética Orofacial - Odontologia

SETE LAGOAS

2021

Amaral, Thais Keiko Matsumoto.

Uso da toxina botulínica na neuralgia do trigêmeo/ Thais Keiko Matsumoto Amaral. 2021.

24 f.

Orientador: Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

Monografia (especialização) Faculdade Sete Lagoas. Minas Gerais, 2021.

1. neuralgia do trigêmeo 2. toxina botulínica 3. eficácia 4. terapêutica



Monografia intitulada “**USO DA TOXINA BOTULINICA NA NEURALGIA DO TRIGÊMEO**” de autoria da aluna Thais Keiko Matsumoto Amaral, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Orientador Dr. Elifas Levy Nunes

Profa. Miscia Martins Moraes

Profa. Nicole Barbosa Bettiol

RESUMO

A neuralgia do trigêmeo é caracterizada por ataques de dor facial paroxística. A terapia medicamentosa é frequentemente limitada pela falta de eficácia e intolerância devido aos efeitos colaterais do sistema nervoso central. O uso da neurotoxina botulínica, derivada do *Clostridium botulinum*, tem sido usado terapêuticamente para distonia focal, espasticidade e enxaqueca crônica, e no tratamento de dor neuropática. A toxina botulínica do tipo A tem sido frequentemente utilizada, e vem sendo considerada uma opção de tratamento promissora para pacientes com resposta insatisfatória à terapia medicamentosa ou intervenção neurocirúrgica. O objetivo dessa pesquisa teve como base a revisão da literatura sobre o uso da toxina botulínica como terapêutica da neuralgia do trigêmeo e recorrendo a biblioteca virtual da área de saúde para sua realização. Os resultados apresentados demonstraram que se espera que o efeito do tratamento dure pelo menos três meses, mas, há ainda, a necessidade de pesquisas voltadas ao estabelecimento da eficácia da toxina botulínica tipo A em distúrbios dolorosos crônicos e seu mecanismo exato no alívio da dor, bem como seu potencial em tratamentos multifatoriais. Opiniões recentes sobre o mecanismo por trás dos efeitos antinociceptivos da toxina botulínica tipo A sugerem que ela inibe a liberação de neurotransmissores e mediadores inflamatórios dos nervos sensoriais.

Palavras-chave: neuralgia do trigêmeo; toxina botulínica; eficácia; terapêutica.

ABSTRAT

Trigeminal neuralgia is characterized by paroxysmal facial pain attacks. Drug therapy is often limited by lack of efficacy and intolerance due to central nervous system side effects. The use of botulinum neurotoxin, derived from *Clostridium botulinum*, has been used therapeutically for focal dystonia, spasticity and chronic migraine, and in the treatment of neuropathic pain, botulinum toxin type A (BTX-A) has been frequently used, and is being considered a promising treatment option for patients with poor response to drug therapy or neurosurgical intervention. The object of this monograph was based on a review of the literature on the use of botulinum toxin as a therapeutic for trigeminal neuralgia and using the virtual library in the health area for its realization. The results presented demonstrate that the treatment effect is expected to last for at least 3 months, but there is still a need for research aimed at establishing the efficacy of BTX-A in chronic pain disorders and its exact mechanism for pain relief as well. as its potential in multifactorial treatments. Recent views on the mechanism behind the antinociceptive effects of BTX-A suggest that it inhibits the release of neurotransmitters and inflammatory mediators from sensory nerves.

Keywords: trigeminal neuralgia; botulinum toxin; efficiency; therapy.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	PROPOSIÇÃO	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Definindo a neuralgia do trigêmeo	11
3.2	Tratamento da neuralgia do trigêmeo	14
3.3	Uso da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da neuralgia do trigêmeo	15
3.4	Benefícios, contraindicações e efeitos adversos	17
4.	DISCUSSÃO	18
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1. INTRODUÇÃO

Estamos nos deparando com uma sociedade cada vez mais envelhecida, com dores provenientes de um cansaço físico/celular mais frequente, e sendo que a taxa de incidência das mesmas se situa em idades superiores aos 50 anos (PEREIRA, 2019).

Essas dores acabam afetando a qualidade de vida dos indivíduos que delas sofrem e influenciando em seu estado emocional, físico, comportamental e também laboral (LUNDE et al. 2016).

Uma das muitas dores associadas ao envelhecimento da sociedade é a neuralgia do trigêmeo (NT) caracterizada por paroxismos de dor intensa na distribuição dos ramos mandibular, maxilar ou oftálmico, acometendo um ou mais ramos. Trata-se de doença de difícil diagnóstico, sendo sua prevalência anual em torno de 4,3 a 28,9 pessoas por 100.000 habitantes. Ela afeta principalmente mulheres, acima de 50 anos (OLENS, et al 2013; LIU, et al 2018).

A sintomatologia foi relatada de forma semelhante por diversos pacientes, sendo que 60% deles apresentaram dor na região mandibular e 30% na região nervo maxilar. O local da dor é essencial para o diagnóstico, pois o paciente pode apontar a “zona gatilho” ou indicar a localização da mesma (JACOB, ROTHON 1996 apud LUNA et al. 2010).

Para Piovezan (2010) a NT pode ser considerada como a pior dor facial já experimentada pelo ser humano, e ela pode passar em segundos ou minutos, mas a sensação é dilacerante.

A NT é um processo degenerativo do nervo trigêmeo que gera dor intensa na face, caracterizada como descargas elétricas, choques ou pontadas na distribuição dos ramos da face para a mandíbula, no maxilar e na região acima dos olhos (FARAJ, et al. 2020).

Cerca de 95% dos casos, desconhece-se as causas, mas 5% podem estar associadas a tumor, malformação de vasos, esclerose múltipla, ou ainda algumas

hipóteses vêm indicando que tratamentos dentários podem causar sensibilização central dos nervos. Em relação às crises podem ocorrer várias vezes ao dia ou esporadicamente (FARAJ, et al. 2020).

A terapêutica para a NT consiste no uso de fármacos como a carbamazepina, que possui boa eficácia no controle da dor e do número de ataques por dia. Quando o tratamento medicamentoso não é efetivo, outras alternativas terapêuticas são destacadas, como por exemplo a cirurgia de descompressão microvascular, procedimentos ablativos que incluem a rizotomia com radiofrequência (termo coagulação), compressão mecânica com balão e ablação com glicerol, radiocirurgia e bloqueio periférico e a utilização da toxina botulínica tipo A (TB tipo A), que vem ganhando atenção especial na odontologia (OLENS, et al 2013; LIU, et al 2018).

Em relação ao uso da TB tipo A para o tratamento da NT, o objetivo dessa monografia a qual foi baseada na revisão da literatura, aponta a comprovação do controle da dor pelo enfraquecimento seletivo da musculatura dolorosa e interrupção do ciclo espasmo-dor, permitindo o alívio sustentado da dor.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo desse trabalho foi realizar revisão da literatura para obter dados sobre a utilização da TB tipo A para tratamento da NT.

Para a realização desta revisão narrativa, foram pesquisados artigos e demais publicações nacionais e internacionais em sites para busca de literatura em saúde. Os sites visitados foram: Portal Capes, Scielo, PubMed, Bireme e Google Acadêmico, sendo que a maioria dessas publicadas a partir do ano de 2010.

Para a realização desta revisão bibliográfica foram utilizadas as normas e critérios estabelecidos pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Empregou-se os seguintes descritores para a coleta das publicações: neuralgia do trigêmeo, toxina botulínica, eficácia e terapêutica.

Assim, esse trabalho foi classificado como exploratório descritivo, que procurou proporcionar maior esclarecimento sobre o tratamento da NT pelo uso de toxina botulínica como alternativa terapêutica, os benefícios, as contraindicações e os efeitos adversos que poderão ocorrer com o procedimento.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Neuralgia do Trigêmeo

O nervo trigêmeo constitui, como homólogo contralateral, o quinto (V) par de nervos cranianos. É assim chamado por possuir três ramos: oftálmico, mandibular e nervo maxilar (FARAJ, et al. 2020).

É um nervo com função mista, motor e sensitivo, com predomínio das suas funções sensitivas, controlando principalmente, a musculatura da mastigação e a sensibilidade facial (FARAJ, et al. 2020). Na Figura 1 é apresentada a distribuição sensitiva dos três ramos neurais que compõem no nervo trigêmeo.

Figura 1: Distribuição sensitiva dos três ramos neurais que compõem no nervo trigêmeo: nervo oftalmológico (verde); ramo maxilar (azul); ramo mandibular (vermelho)



Fonte: JONES JR (2006) apud BORBOLATO, AMBIEL (2009).

Os neurônios sensitivos formam os três ramos ou divisões do nervo trigêmeo, sendo estes responsáveis pela sensibilidade somática geral da face. As fibras aferentes somáticas gerais conduzem impulsos exteroceptivos e proprioceptivos. O

nervo oftalmológico supre a pele do terço superior da face, o nervo maxilar o terço médio e o nervo mandibular o terço inferior da face (LUNA et al. 2010).

A pequena raiz motora provém motricidade aos músculos da mastigação derivados do primeiro arco faríngeo (LUNA et al. 2010).

Para a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – International Association for the Study of Pain) a dor neuropática é aquela “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfuncional no sistema nervoso central” (MERSKEY, BOGDUK 1994 apud LUNA et al. 2010).

A dor neuropática é caracterizada por durar longo período de tempo após o evento primário e pode ser episódica, temporária ou crônica. Este tipo de manifestação pode estar relacionado às doenças degenerativas que levam a compressão ou a lesões de tecidos nervosos. São exemplos deste tipo de dor a NT (HAANPAA et al. 2009 apud QUEIROZ, 2018).

Para Bortolato, Ambiel (2009) a NT é a mais conhecida e debilitante forma de neuralgia facial. Também conhecida por doença de Fortherghill e prosopalgia dolorosa, ou ainda pela expressão francesa *tic douloureux* (tique doloroso), devido aos ataques de dor que são geralmente acompanhados por breve espasmo facial ou tique.

Trata-se de doença antiga, tendo sido descrita pela primeira vez em registro de Arateus no 1º século depois de Cristo, mas até o final da Antiguidade, se tratava de uma doença bastante rara, devido à baixa expectativa de vida (ROCHA, 2020).

O próximo a descrever essa neuralgia foi Avicenna, médico e filósofo persa, que viveu nos séculos IX e X, mas, ele ainda não sabia o tratamento para a enfermidade e a considerava uma doença de difícil diagnóstico. Percebeu que ela se manifestava, comumente em pessoas desdentadas e propôs que os nervos poderiam estar acometidos (SIQUEIRA, TEIXEIRA 2009 apud ROCHA 2020).

A NT é descrita como uma das dores mais graves e insuportáveis na medicina e pertence ao grupo das condições álgicas crônicas (BORBOLATO, AMBIEL 2009).

Para Rubis, Juodzbaly (2020) a NT representa um distúrbio do sistema nervoso central que afeta o nervo trigêmeo. É uma das doenças que se apresenta

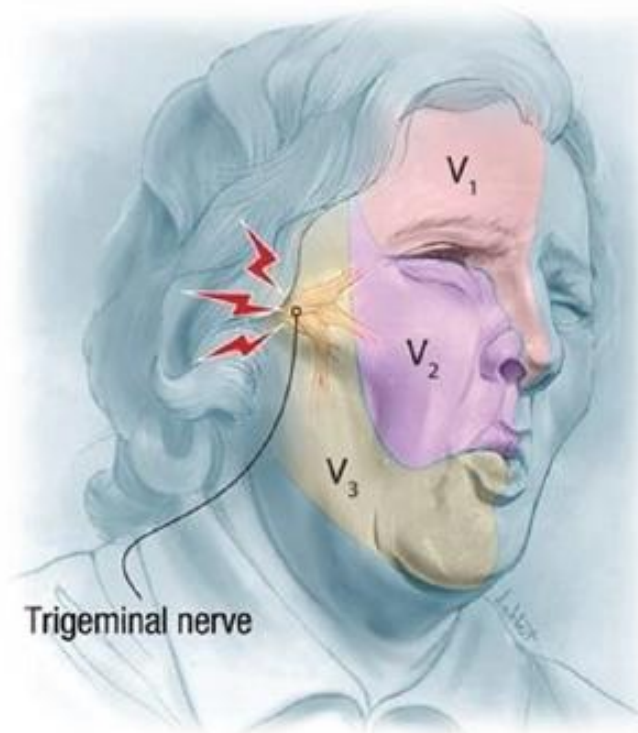
como dores recorrentes, unilaterais, breves, intensas, semelhantes a choques elétricos, de início rápido e curta duração (até 2 minutos) na distribuição do nervo trigêmeo.

Camargo (2001) apud Luna et al. (2010) também afirmou que a doença pode ser unilateral ou bilateral e quando estritamente unilateral, maioria dos casos, o lado direito foi o mais afetado em uma frequência cinco vezes maior que o lado esquerdo.

A NT tem maior incidência do lado direito da face (60%) e geralmente envolve o ramo maxilar (33% na região naso-orbital) e o ramo mandibular (62% na região situada entre a boca e a orelha) do nervo trigêmeo. São raros os casos de neuralgia envolvendo o ramo oftálmico trigeminal (QUESADA et al 2005 apud BORBOLATO, AMBIEL 2009).

De acordo com Lunde et al. (2016) apud Pereira (2019) a dor que é normalmente no lado direito da face, é sentida à volta da maxila (V2) e da mandíbula (V3) e, menos comum, na área frontal da cabeça e da órbita (V1) (Fig. 2).

Figura 2: Ramos afetados na nevrálgia do trigêmeo



Fonte: PEREIRA (2019)

A NT pode ser classificada em:

- Neuralgia do Trigêmeo tipo I (dor lancinante tipo choque elétrico);
- Neuralgia do Trigêmeo tipo II com dor concomitante (dor contínua por mais tempo);
- Neuralgia do Trigêmeo associada a outras patologias (tumores; esclerose múltipla);
- Neuralgia do Trigêmeo pós-traumática (após trauma, por exemplo, protético);
e
- Neuralgia do Trigêmeo pós-herpética (após o surgimento do vírus do herpes) (LUNDE et al. 2016).

De acordo com a classificação do Comitê de Classificação de Cefaleia da Sociedade Internacional de Cefaleia, a NT apresenta três subtipos, distinguindo-se entre si de acordo com sua fisiopatologia:

- Neuralgia do trigêmeo clássica (NTC), causada pela compressão vascular da raiz do nervo trigeminal;
- Neuralgia do trigêmeo secundária (NTS), consequente de uma doença neurológica subjacente identificável; e
- Neuralgia do trigêmeo idiopática (NTI), que ocorre sem causa aparente (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, 2013).

Os critérios diagnósticos para os subtipos de NT baseiam-se em uma revisão completa das suas características clínicas e etiológicas (CRUCCU, 2016). Se houver déficit neurológico associado ou em casos de suspeita de outras causas associadas, exame complementares devem ser solicitados.

Vários estudos publicados em literatura e apresentados na revisão de Luna et al. (2010) mencionaram que a maioria dos casos de NT causada por compressão neurovascular encontrou-se alterações patológicas em vasos sanguíneos, tais como degeneração e apoptose de células musculares lisas e endoteliais bem como fibrose em camada adventícia dos vasos.

O mesmo autor ainda apresentou que tais alterações podem provocar uma redução na produção de agentes vasoativos e redução da capacidade contrátil dos vasos. Assim, o efeito final de todos esses processos patológicos é a redução do fluxo sanguíneo na região da compressão da raiz do nervo trigêmeo.

3.2 Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo

Existem duas grandes estratégias terapêuticas empregada no tratamento do NT: a farmacoterapia e a neurocirurgia.

De acordo com as guidelines do EFNS os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, foram considerados o tratamento de 1ª linha para a neuralgia do trigêmeo (LUNDE et al. 2016).

Estes possuem como efeitos colaterais sonolência, diplopia e instabilidade, podendo resultar também em comprometimento hepático, sendo necessário acompanhamento periódico através de exames laboratoriais como hemogramas e provas de função hepática (FRIZZO, HASSE, VERONESE 2004).

Outras medicações também se mostraram eficazes no tratamento das neuralgias do trigêmeo clássica e, caso haja necessidade, podem ser utilizados em situações específica de forma isolada ou em associação (TEIXEIRA, KOIKE, FRAGA, 2018).

Além da carbamazepina, os fármacos utilizados na NTC incluem: oxcarbazepina, difenil-hidantoína, lamotrigina e ácido valpróico (tratamento epilepsia), baclofeno (relaxante muscular), clonazepam, gabapentina e topiramato (anticonvulsivante), e pimozida (antipsicótico).

Por ser paroxística, a NTC apresenta uma tendência de responder melhor ao uso de anticonvulsivantes quando comparado ao uso de outras drogas como antidepressivos e neurolépticos (TEIXEIRA, KOIKE, FRAGA, 2018).

Piovezan (2010) apresentou vários estudos indicando opções cirúrgicas quando existir refratariedade ao tratamento clínico, destacando aqui o bloqueio ou destruição distal do nervo trigêmeo, a rizotomia percutânea química ou mecânica, a cirurgia pela técnica de “Gama Knefe” e a descompressão microvascular.

Sendo assim, o tratamento inicial da NT é farmacológico a menos que sejam casos de farmacoresistência e que induzam a procura de novas estratégias, como tem sido o novo surgimento da técnica com o uso de TB tipo A como terapêutica, com resultados prometedores.

3.3 Uso da toxina botulínica no tratamento da neuralgia do trigêmeo

A TB tipo A é um dos sorotipos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) da neurotoxina botulínica e suas proteínas intracelulares, seus mecanismos de ação e suas potências variam substancialmente. É produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (LORA, et al 2019).

Na terapêutica de espasmos, dor e tratamentos estéticos, o mais utilizado é o tipo A, que possui ação mais potente que os demais tipos, podendo ser utilizados em doses menores (COSTA, XAVIER, CARDOSO 2017).

Seu uso para fins estéticos teve seu início na década de 1990, quando se percebeu a melhora de algumas rugas em pacientes que eram tratados contra blefaroespasmos. Também foi relatada melhora na atenuação das linhas de expressão unilateral em pacientes submetidos a tratamento para espasmo hemifaciais. E, o uso da BTX-A, mostrou-se um método seguro e consagrado para tratamento estético de rugas (COSTA, XAVIER, CARDOSO 2017).

Ao ser injetada seu principal mecanismo de ação está relacionado ao bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos, e sem alterar a produção e armazenamento da acetilcolina, de modo que este mecanismo é capaz de causar a paralisia muscular (LORA et al 2019; COSTA, XAVIER, CARDOSO 2017).

Outros trabalhos citados em literatura e indicados por Costa, Xavier, Cardoso (2017) revelam que a TB tipo A age no bloqueio de outras substâncias, como o glutamato, substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Tais substâncias estão envolvidas em processos inflamatórios e causam sensibilização nervosa, culminando em quadros dolorosos. São tais mecanismos de bloqueio que explicam sua ação na redução e ou eliminação dos quadros dolorosos.

TB tipo A é uma neurotoxina que age através da redução da atividade dos neurotransmissores, possuindo quatro ações segundo De Mello, Matilde (2009), sendo estas:

- a) Relaxamento muscular, atuando sobre músculos estriados e sobre o reflexo de estiramento medular,
- b) Ação antinociceptiva, através do bloqueio da liberação de peptídeos relacionados com a dor,
- c) Ação sobre sistema nervoso autônomo, atuando sobre as glândulas: salivar, sudorípara e lacrimal e sobre a bexiga e a próstata, e
- d) Ação direta e indireta sobre o Sistema Nervoso Central.

3.4 Contraindicações, e efeitos adversos

As contraindicações da utilização da TB são a gestação, lactação, hipersensibilidade à própria TB, lactose, albumina, doenças musculares e neurodegenerativas (miastenia gravis e doença de Charcot); e uso simultâneo de antibiótico aminoglicosídico, que pode potencializar a ação da toxina (JASPER, PIJPE, JANSMA 2011).

Costa, Xavier, Cardoso (2017) mencionaram que a partir da literatura científica consultada, observou-se que o uso da TB se revela bastante eficaz no tratamento das síndromes dolorosas. Quando comparada aos tratamentos convencionais de tais síndromes, a TB é uma alternativa segura, com menos efeito colateral e com impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Os mesmos autores relataram que os efeitos colaterais são raros, e ainda que existam, são transitórios, não acarretando problemas aos pacientes portadores de dores crônicas. Mais pesquisas a respeito da aplicação da TB no tratamento da dor são necessárias, uma vez que existem poucos estudos discutindo a utilização da mesma.

Romero et al. (2020) apresentou um comparativo dos estudos abertos entres as principais características sobre o uso da TB tipo A no tratamento da NT, e em relação aos efeitos adversos indicados nesses estudos tem-se a assimetria facial,

edema, relaxamento muscular, parestesia transitória do nervo facial, ptose palpebral e fraqueza muscular.

4. DISCUSSÃO

Zhang et al. (2014) apontaram que embora o tratamento farmacológico profilático seja a primeira escolha para a terapêutica da NT, é considerado muitas vezes com efeito insuficiente ou efeitos colaterais inaceitáveis e portanto o tratamento neurocirúrgico ou o tratamento da lesão devem ser considerados.

Os autores ainda mencionam que além desses procedimentos, uma abordagem que deve ser considerada é com base em injeções intradérmicas e/ou submucosas locais de TB tipo A.

Até o presente momento, a utilização de TB tipo A no tratamento da NT parece promissor, no entanto, não há protocolo quanto a sua utilização (LIU et al. 2018).

Na aplicação da TB tipo A não há protocolos clínicos validados e a padronização de dosagem e diluição entre marcas comerciais contribuem para aumentar a controvérsia em torno do tratamento (BORÜ et al. 2017).

De acordo com Khawaja et al. (2017) existe uma diversidade de protocolos de tratamento, com doses variando entre 10 e 150 U para dor miofascial mastigatória e 15 e 200U para a NT, um fato que certamente poderia influenciar o desenvolvimento da avaliação de efeitos adversos.

Os mesmos autores relataram que o efeito neuromuscular da TB tipo A é dependente da dose e do tamanho do músculo, que significa que músculos mais volumosos requerem doses mais altas para alcançar um efeito terapêutico satisfatório, fato que torna ainda mais difícil de estabelecer protocolos, uma vez que existe uma variedade de tamanho dos músculos.

No tratamento da NT, utilizando a TB tipo A não há um consenso quanto ao local de aplicação, sobre a dose que deve ser administrada, sobre o tempo de observação do paciente após sua aplicação, sobre o tempo de duração relativo ao

efeito da toxina e nem em relação a quais efeitos colaterais podem ser encontrados após as injeções de TB tipo A (LIU et al. 2018; CRESPI et al. 2017).

O uso da TB tipo A mostrou-se muito eficiente para tratar NT, porém, enquanto alguns autores relataram índices de melhora em até 100% dos pacientes no segundo mês, outros autores fizeram o acompanhamento de seus pacientes por apenas 2 meses e não obtiveram resultados tão favoráveis (LIU et al. 2018; CRESPI et al. 2017).

Uma pesquisa conduzida por Zhang et al. (2014), representou um estudo randomizado duplo cego, controlado com placebo, tendo adotado injeção multiponto local com diferentes doses (25 e 75U) de TB tipo A em 84 pacientes com NT clássica. Esses pacientes foram randomizados nos seguintes grupos: placebo (n = 28); TB tipo A 25U (n = 27); TB tipo A 75U (n = 29). Os pacientes foram acompanhados semanalmente após a injeção durante oito semanas, procurando observar a intensidade da dor, eficácia e reações adversas no ponto final.

Os resultados dessa pesquisa demonstraram que as pontuações da escala visual analógica (VAS) dos grupos 25U e 75U reduziram em comparação com o placebo já na semana 1 e se sustentaram até a semana 8 ao longo do estudo.

Não houve diferença significativa na VAS entre os grupos 25U e 75U ao longo do estudo. As taxas de resposta do grupo 25U (70,4%) e do grupo 75U (86,2%) foram significativamente maiores do que o grupo placebo (32,1%) na semana 8, e não houve diferença significativa entre os grupos 25U e 75U.

A avaliação da Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC) demonstrou que 66,7% (grupo 25U) e 75,9% (grupo 75U) dos pacientes relataram que seus sintomas de dor "melhoraram muito" ou "melhoraram muito" versus 32,1% do grupo placebo e não houve diferença significativa entre os grupos 25U e 75U.

Borü et al. (2017) conduziram pesquisa sobre uso de TB tipo A no tratamento da NT. Participaram 27 pacientes, sendo injetado 100U de TB tipo A nos nervos maxilar e mandibular. Os resultados demonstraram que a TB tipo A reduziu significativamente a intensidade da dor e a frequência dos ataques de dor na primeira semana, segundo mês e sexto mês após o tratamento. No segundo mês, 74,1% dos pacientes, no sexto mês, 88,9% dos pacientes responderam ao tratamento. Quarenta e quatro por cento dos pacientes não sentiram nenhuma dor no sexto mês.

Os mesmos autores indicaram que a injeção nas raízes maxilares e mandibulares parece ser um método altamente eficaz. Em caso de recorrência, após cada injeção, a intensidade da dor e a frequência dos ataques diminuiram.

Outro estudo, o de Türk et al. (2005) apud Romero et al. (2020) foi realizado em grupo de oito pacientes (dois homens e seis mulheres), aplicaram na raiz mandibular e dosagem de 100U. Foram monitorados no dia 1, 1 semana e 1 e 6 meses, e em relação aos efeitos adversos demonstraram fraqueza muscular. Os resultados demonstraram que todos relataram diminuição da intensidade e da frequência da dor ocasionada pela NT.

Em um estudo realizado por Zúniga et al. (2008) apud Romero et al. (2020) com 12 pacientes portadores da NT. O local e via de administração foi zonas de gatilho e masseter, por via subcutânea e a dose de TB tipo A 20-50U. Os pacientes foram avaliados semanalmente pelo período de 8 semanas. Os resultados demonstraram redução dos episódios paroxísticos e intensidade da dor, e 10 deles obtiveram alívio imediato da dor após a aplicação da toxina. Quanto aos efeitos adversos encontrados observou a assimetria facial. Concluíram que que a TB pode beneficiar o tratamento da dor na NT.

Estudos já evidenciaram os efeitos benéficos da toxina em reduzir a frequência e a intensidade da dor em pacientes com NT. O mecanismo ainda não é bem definido, mas alguns estudos sugerem que o alívio se dá pela inibição da acetilcolina, ou que a toxina impeça a secreção de neuropeptídeos nociceptivos, o que alivia a sensação de dor (COSTA, XAVIER, CARDOSO 2017).

A toxina atinge seu efeito muscular máximo entre os dias 14 e 21 após ação, e é sustentado por cerca de 90 dias antes de diminuir gradualmente. Isso significa que os efeitos de uma única aplicação de da toxina botulínica na função muscular parece para ser temporário (KHAWAJA et al. 2017).

Por outro lado, uma redução no tamanho dos músculos mastigatórios após duas aplicações de TB tipo A foi relatada em Khawaja et al. (2017) e Lee et al. (2017) que também identificaram uma diminuição em espessura do músculo masseter e áreas transversais após 6 meses de tratamento com TB tipo A com altas doses. Infelizmente, devido à falta de ensaios clínicos avaliando injeções repetidas ou doses mais altas de TB tipo A, há dúvida se injeções repetidas poderiam estender o efeito adverso por um longo período de tempo.

Argoff (2002, 2010) investigou o potencial benefício terapêutico da TB tipo A no tratamento da dor neuropática e observou que ela demonstrou diminuir em alguns casos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de injeções de TB tipo A proporcionam mais conforto, menos riscos de efeitos colaterais e efeitos colaterais mais leves do que quando comparados com abordagens cirúrgicas, principalmente para o público idoso, o qual normalmente possui outros fatores associados que podem aumentar o risco de um procedimento cirúrgico, como diabetes ou hipertensão.

As dosagens totais que mostraram ser mais eficazes foram entre 25 e 100U.

A sua aplicação pode ser em pontos únicos, em múltiplos pontos pré-determinados ou em múltiplos pontos de acordo com a sintomatologia de dor do paciente; ainda é necessária a realização de mais estudos para encontrar a forma mais eficaz.

O tempo de duração dos efeitos da TB tipo A que se mostrou mais prevalente, com a maior eficiência foi de 8 a 12 semanas após a aplicação da primeira injeção, podendo se prolongar até 56 semanas em até 25% dos casos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ARGOFF C. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. **Clin J Pain.** 18:SJ77-SJ81. 2002.

ARGOFF C. The emerging use of botulinum toxins for the treatment of neuropathic pain. **Pain Med.** 11:1750-1752. 2010.

BORBOLATO RM, AMBIEL CR. Neuralgia do trigêmeo: aspectos importantes na clínica odontológica. **Revista Saúde e Pesquisa.** 2(2): 201-208.

BÖRÜ UT, DUMAN A, BÖLÜK C, DUMAN SC, TASDEMİR M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. **Medicine.** 2017; 96(39). 2009.

COSTA ETS, XAVIER GLS, CARDOSO AM. Utilização da toxina botulínica no tratamento de síndromes dolorosas. **Ver Ciênc Escol Saud Publ Candido Santiago-RESAP.** 3(2) 97-110. 2017.

CRESPI J, BRATBAK D, DODICK DW, MATHRU M, JAMTOY KA, TRONVIK E. Pilot Study of Injection of Onabotulinum toxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. **Headache: The Journal of Head and Face Pain.** 59(8): 1229-1239. 2019.

CRUCCU C, FINNERUP NB, JENSEN TS, SCHOLZ J, SINDOU M, SVENSSON P, TREEDE R-D, ZAKRZEWSKA J, NURMIKKO T. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. **Neurology.** 87(2):220-228. 2016.

DE MELLO S, MATILDE M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Rev Acta Fis.** 16(1): 25-37. 2009.

FARAJ KOA, SILVA GG, SILVA LFB, LIMA JGC, RIBEIRO NETO AF, FRANÇA GM, PINHEIRO JC. Relação do nervo trigêmeo com a Odontologia: Revisão de Literatura. **RvACBO.** 9(2):11-14. 2020.

FRIZZO HM, HASSE PN, VERONESE RM. Neuralgia do trigêmeo: revisão bibliográfica analítica. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.** 4(4):212-17. 2004.

IHS. HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia.** 33(9):629-808. 2013.

JASPERS GWCJ, PIJPE J. JANSMA J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** 40: 127–133. 2011.

KHAWAJA SN, SCRIVANI SJ, HOLLAND N, KEITH DA Eficácia, segurança e preditores de resposta à toxina botulínica tipo A na mialgia mastigatória refratária: um estudo retrospectivo. **J Oral Maxillofac Surg.** 75(11): 2307–2315. 2017.

LEE HJ, KIM SJ, LEE KJ, YU HS, BAIK HS. Injeção repetidações de toxina botulínica no músculo masseter induzem mudanças em humanos adultos: um ESTUDO LONGITUDINAL. **Coreano J Orthod.** 47(4): 222-228. 2017.

LIU J, XU Y-Y, ZHANG Q-L, LUO W-F. Efficacy and safety of botulinum toxin type a in treating patients of advanced age with idiopathic trigeminal neuralgia. **Pain Research and Management.** 1-5. 2018.

LORA VRMM, CURY AAB, JABBARI B, LACKOVIC Z. Toxina botulínica tipo A em medicina dentária. **J Dental Res.** 98(13):1450–1457. 2019.

LUNA EB, GRAÇA LFA, SILVA DCO, BERZIN F, SILVA Z, SOUZA GC, MITRI FF. Aspectos anatômicos e patológicos da neuralgia do trigêmeo: uma revisão de literatura para estudantes e profissionais da saúde. **Biosci. J.** 26(4): 661-674. 2010.

LUNDE HMB, TORKILDSEN O, BO L, BERTELSEN AK. Botulinum toxin as monotherapy in symptomatic trigeminal neuralgia. **Headache: the journal of head and face pain.** 56(6), pp. 1035-1039. 2016.

OLESEN JES et al. The international classification of headache disorders, (beta version). 3ª ed. **Cephalalgia.** 33(9): 629-808. 2013.

PEREIRA CT. O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigêmio. Mestrado em Medicina Dentária. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2019. 25p.

PIOVESAN EJ. Efeito da Toxina Botulínica Tipo-A Sobre Um Modelo de Nocicepção Trigeminal. Tese de Doutorado em Medicina Interna. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2010. 231p.

QUEIROZ EFB. Sistema canabinoide: um possível caminho para o tratamento da Neuraugia do Trigêmeo. Monografia de Conclusão de Curso de Especialização em Farmacologia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2018. 81p.

ROCHA BTG. Tratamento clínico da neuralgia do trigêmeo idiopática com toxina botulínica tipo A: revisão de Literatura. Monografia de conclusão de curso de graduação em Odontologia. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2020. 32p.

RUBIS A, JUODZBALYS G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. **J Oral Maxillofac Res.** 11(2): 1-14. 2020.

ROMERO JGAJ, PEDRAS RBN, ALMEIDA-LEITE CM. Toxina botulínica no tratamento da dor na neuralgia trigeminal: revisão de literatura. *Br JP.* 3(4): 366-73. 2020.

SIROIS D, EPLER M, TOUFANI M, BLITZER A. Botulinum toxin-A in trigeminal neuralgia: outcome of placebo-controlled RCT. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio/ Endod.** 112:e130. 2011.

TEIXEIRA F, KOIKE MI, FRAGA MG. Tratamento farmacológico da neuralgia trigeminal clássica: Uma revisão da literatura. Monografia de Especialização em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. Faculdade Sete Lagoas, Belo Horizonte. 2018. 47p.

WU C-J, LIAN Y-J, ZHENG Y-K, ZHANG H-F, CHEN Y, XIE N-C, WANG L-J. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Cephalgia.** 32:443-450. 2012.

ZHANG H, LIAN Y, MA Y, CHEN Y, HE C, XIE N, WU C. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Headache and Pain.** 15:65. 2014.