



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM

CURSO DE ODONTOLOGIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BRYAN TABOZA GOMES ROCHA

**TRATAMENTO CLÍNICO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO
IDIOPÁTICA COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: REVISÃO
DE LITERATURA**

Fortaleza - CE

2020

BRYAN TABOZA GOMES ROCHA

TRATAMENTO CLÍNICO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO IDIOPÁTICA COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Lívia Maria Sales Pinto Fiamengui

Fortaleza - CE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R571t Rocha, Bryan Taboza Gomes.
TRATAMENTO CLÍNICO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO IDIOPÁTICA COM TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A : REVISÃO DE LITERATURA / Bryan Taboza Gomes Rocha. – 2020.
32 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2020.
Orientação: Profa. Dra. Lívia Maria Sales Pinto Fiamengui.

1. Neuralgia do Trigêmeo. 2. Toxinas Botulínicas Tipo A. I. Título.

CDD 617.6

Bryan Taboza Gomes Rocha

TRATAMENTO CLÍNICO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO IDIOPÁTICA COM TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lívia Maria Sales Pinto Fiamengui (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Prof. Jorge Francisco Fiamengui Filho
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Mestra Juliana Araújo Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus, por sempre estar ao meu lado, ter me incentivado a escolher esse curso, no qual eu pude me encontrar e por ter me ajudado nos momentos mais difíceis durante a faculdade.

Aos meus pais, Mariano e Vanusa Rocha, que sempre acreditaram no meu potencial e me incentivaram a buscar os meus sonhos, mesmo que eles parecessem impossíveis. Eles sempre deram o seu melhor por mim e finalmente, eu vou poder honrá-los.

Ao meu irmão, Erick Rocha, que sempre me apoiou e sempre me ajudou. Era ele quem percebia que as vezes eu estava abatido e íamos juntos tomar açaí ou assistir um filme no cinema. Uma amizade que eu não escolhi, mas que com certeza eu vou manter para o resto da vida.

Aos meus irmãos em Cristo, Gabriel Benevides e sua esposa Ravenna, Gabriel Lima, Pr. Gilson Nunes e sua esposa Pra. Aline, Juliana Pires e Franklin Vinícius, amigos que sempre estiveram ao meu lado e que ao longo dos anos, me ensinaram como eu poderia ser uma pessoa melhor.

Aos meus colegas de sala que foram meus amigos e companheiros durante essa jornada, em especial a minha dupla e amiga, Evilin Pontes e a Vanessa Lima, muito obrigado por sempre estarem ao meu lado, mesmo quando não sabíamos o que iríamos encontrar. Bem, chegamos no final e meus parabéns por vocês também terem chegado até aqui, não foi fácil, mas conseguimos.

Ao Grupo de Estudo de Dor Orofacial, que me mostrou como aliviar a dor do paciente é algo tão precioso, aprendi a lidar com muitos tipos de pessoas lá e cada paciente que saía com um sorriso no rosto, era uma vitória para mim. Obrigado por me proporcionar as melhores sextas-feiras de manhã que um aluno de odontologia poderia querer.

RESUMO

A Neuralgia do Trigêmeo (NT) é considerada a pior dor que o ser humano pode sentir e é, frequentemente, refratária a diversas modalidades de tratamento. A Toxina Botulínica Tipo A (BTX-A) é uma substância produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que se caracteriza por ser uma neurotoxina muito potente. BTX-A é uma neurotoxina que atua de diversas formas nas fibras nervosas, sendo uma delas, a redução na atividade dos neurotransmissores nociceptivos. Frente a isso, presente estudo objetivou avaliar a eficácia da utilização da BTX-A no tratamento da NT. Para tal, realizou-se uma busca nas bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os descritores “*Trigeminal Neuralgia*” AND “*Botulinum Toxins, Type A*” através da qual obteve-se 145 estudos. Foram utilizados como critérios de inclusão: estudos com pacientes diagnosticados com NT que foram tratados com BTX-A, intervenção clínica e medicamentosa em humanos e pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos sem metodologia detalhada, revisões de literatura e artigos duplicados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 10 artigos para a produção dessa revisão. A possibilidade de tratamento de NT com BTX-A apresenta-se como uma opção menos invasiva, para os pacientes refratários, no entanto, a falta de um protocolo adequado prejudica a eficácia do tratamento. Mesmo assim, altas taxas de sucesso têm sido reportadas utilizando diferentes técnicas de aplicações e dosagens. Efeitos colaterais que puderam ser observados foram, redução da força de contração muscular no masseter e no músculo orbicular do olho, assimetria facial, paralisia transitória do nervo bucal, edema, prurido e/ou dor nos locais de injeção. Efeitos tais, que em sua maioria, foram de resolução espontânea e que não afetaram a qualidade de vida dos pacientes. Pode-se concluir que tratamento de NT com BTX-A é um tratamento seguro, que oferece poucos riscos, confortável e eficaz, com altas taxas de sucesso por longos períodos de tempo com apenas uma aplicação, portanto deve ser uma opção prévia à técnicas invasivas como, a cirúrgica e a radiofrequência.

ABSTRACT

Trigeminal Neuralgia (NT) is considered the worst pain that humans can experience and is often refractory to different treatment modalities. Botulinum Toxin Type A (BTX-A) is a substance produced by the bacterium *Clostridium botulinum* which is characterized by being a very potent neurotoxin. BTX-A is a neurotoxin that acts in several ways on nerve fibers, one of which is the reduction in the activity of nociceptive neurotransmitters. In view of this, this study aimed to evaluate the effectiveness of using BTX-A in the treatment of NT. For this, a search was carried out in the databases Pubmed and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) using the descriptors "Trigeminal Neuralgia" AND "Botulinum Toxins, Type A" through which 145 studies were obtained. The following inclusion criteria were used: studies with patients diagnosed with NT who were treated with BTX-A, clinical and drug intervention in humans and patients aged 18 years or older. Exclusion criteria were: articles without detailed methodology, literature reviews and duplicate articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected for the production of this review. The possibility of treating NT with BTX-A presents itself as a less invasive option for refractory patients, however, the lack of an adequate protocol impairs the treatment's effectiveness. Even so, high success rates have been reported using different application techniques and dosages. Side effects that could be observed were, reduced muscle contraction force in the masseter and orbicularis oculi muscle, facial asymmetry, transient buccal nerve paralysis, edema, itching and / or pain at the injection sites. Such effects, which for the most part, were spontaneous and did not affect the patients' quality of life. It can be concluded that treatment of NT with BTX-A is a safe treatment, offering few risks, comfortable and effective, with high success rates for long periods of time with just one application, so it must be an option prior to invasive techniques such as surgery and radiofrequency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma dos resultados obtidos após aplicação da estratégia de busca nas bases de dados BVS e Pubmed.....	18
---	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 – Representando todos os artigos pesquisados e incluídos na revisão de literatura.....	19
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BTX-A	Toxina Botulínica Tipo A
CD	Cirurgião-dentista
EAV	Escala Analógica Visual
ECN	Escala de Classificação Numérica
GEP	Gânglio Esfenopalatino
ND	Não Determinado
NT	Neuralgia do Nervo Trigêmeo
R2	Ramo Maxilar
R3	Ramo Mandibular

LISTA DE SÍMBOLOS

U	Unidades internacionais de toxina botulínica tipo A
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
cm	Centímetro

Sumário

1	Introdução.....	13
1.1	Neuralgia do trigêmeo.....	13
1.2	Toxina Botulínica Tipo A.....	13
1.2.1	Diluição, preparo, armazenamento e efeitos colaterais.....	14
1.2.2	Mecanismo de ação da Toxina Botulínica Tipo A.....	15
2	Objetivos.....	16
2.1	Objetivos Gerais.....	16
3	Materiais e Métodos.....	17
3.1	Estratégia de Pesquisa.....	17
3.2	Crítérios de Inclusão.....	17
3.3	Crítérios de Exclusão.....	17
4	Resultados.....	18
4.1	Resultados de Busca.....	18
4.2	Motivos das Exclusões.....	18
4.3	Artigos Selecionados para a Revisão de Literatura.....	18
5	Revisão de Literatura.....	21
5.1	Divergências na Literatura.....	21
5.2	Dosagem da BTX-A.....	21
5.3	Método de Aplicação.....	22
5.4	Grupos Testes em Comparação com os Placebos.....	23
5.5	Efeitos Adversos.....	24
6	Discussão.....	27
7	Considerações Finais.....	30
	Referências.....	31

1 Introdução

1.1 Neuralgia do Trigêmeo

A neuralgia do trigêmeo (NT) é caracterizada por paroxismos de dor intensa na distribuição dos ramos mandibular, maxilar ou oftálmico, acometendo um ou mais ramos. Se trata de uma doença de difícil diagnóstico, sendo sua prevalência anual em torno de 4,3 a 28,9 pessoas por 100.000 habitantes, afetando, principalmente mulheres, acima de 75 anos. É considerada o tipo de dor mais intensa que pode ser sentida pelo ser humano (OLESEN, et al., 2013; LIU et al., 2018).

A NT é uma doença antiga, tendo sido descrita pela primeira vez que se tem registro por 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. Depois de Arateus, o próximo a descrever essa neuralgia foi Avicenna, era um médico e filósofo persa, que viveu nos séculos IX e X, porém, ele ainda não sabia o tratamento para a enfermidade e a considerava uma doença de difícil diagnóstico, mas percebeu que a doença se manifestava, comumente em pessoas desdentadas e propôs que os nervos poderiam estar acometidos (SIQUEIRA e TEIXEIRA, 2009).

Um seguidor de Arateus, chamado Jurjani, sugeriu tratar-se de uma compressão vascular nas raízes dentárias. Alguns séculos depois, o próximo a descrever essa neuropatia foi John Locke, em 1677, ele fez uma descrição bem definida clinicamente e em 1756, Nicolaus Andre, sugeriu o termo *tic douloureux*, devido à sua semelhança com a epilepsia, observou, também, que a dor era desencadeada pelo toque na face, mastigação ou até mesmo tosse (SIQUEIRA e TEIXEIRA, 2009).

De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3 Beta), existem dois tipos de NT, a dolorosa, que pode ser causada por um trauma, uma lesão, uma infecção viral e a clássica, que normalmente, não possui uma causa aparente, para que a NT seja descrita como clássica, a dor precisa ocorrer apenas na região inervada pelo nervo trigêmeo; apresentar, pelo menos, três das quatro seguintes características: dor recorrente e em paroxísmos, duração de uma fração de segundo a 2 minutos; intensidade grave; tipo choque elétrico, fisgada, facada ou guinada; desencadeada por estímulos inócuos no lado afetado da face.

Possui como alternativas de tratamento, medicamentoso, o qual consiste na utilização de fármacos como a carbamazepina possuindo uma boa eficácia no controle da dor e do número de ataques por dia; quando o tratamento medicamentoso não é efetivo, a alternativa são os tratamentos invasivos como a utilização de BTX-A; a cirurgia de descompressão microvascular; procedimentos ablativos que incluem: rizotomia com radiofrequência (termocoagulação), compressão mecânica com balão e ablação com glicerol; radiocirurgia e bloqueio periférico, a aplicação de BTX-A também têm sido utilizada.

1.2 Toxina Botulínica Tipo A

A Toxina Botulínica Tipo A (BTX-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*. Por se tratar de uma toxina muito potente, foi utilizada como arma biológica no Século XX e ainda é considerada uma possível arma para terrorismo biológico moderno, ao infectar alimentos e fontes de água, não há como purificar e de 12 a 36 horas, provoca sintomas de paralisia progressiva, principalmente paralisia dos músculos da respiração, levando á falta de ar. Não tem tratamento e a mortalidade é alta. Também é amplamente utilizada na área estética e em tratamento para espasticidade muscular (DE MELLO SPOSITO et al., 2009; BÖRÜ et al., 2017).

Em 1978, Alan Scott conduziu os primeiros testes com BTX-A injetada em seres humanos para o tratamento de estrabismo. Posteriormente, sua indicação se estendeu para as distonias segmentares, tremores e outros movimentos anormais. O uso da BTX-A no tratamento da espasticidade foi feito pela primeira vez em 1989, onde os neurologistas perceberam a potencial utilidade da BTX-A em desordens neurológicas envolvendo excessiva contração ou tônus muscular (COLHADO et al., 2019, p.367).

Em 2002, foi relatado um tratamento bem-sucedido de um paciente com espasmo hemifacial associado à NT com BTX-A. Esse relatório abriu novas possibilidades para o uso de BTX-A, pois através do tratamento, tanto os mioespasmos, quanto as dores foram aliviadas, algumas dessas dores não estavam diretamente relacionadas aos músculos, percebendo assim, que provavelmente a BTX-A possuía algum mecanismo de ação antinociceptiva. Através de mais estudos sobre a ação antinociceptiva da aplicação de BTX-A, foi concluído que a mesma possuía outros mecanismos de ação, sendo eficaz no tratamento da enxaqueca crônica e possivelmente um promissor tratamento da cefaléia tipo tensão. A partir disso, outros pesquisadores iniciaram estudos experimentais examinando a ação antinociceptiva da BTX-A em pacientes com NT. Os resultados se mostraram promissores (MICHELI et al., 2002; WU et al.; 2012).

1.2.1 Mecanismo de ação da Toxina Botulínica Tipo A

O sorotipo A é o mais amplamente estudado para o propósito terapêutico. Ao ser injetada bloqueia a liberação de acetilcolina na terminação nervosa e suas proteínas intracelulares, seus mecanismos de ação e suas potências variam substancialmente.

BTX-A é uma neurotoxina que age através da redução da atividade dos neurotransmissores, possuindo quatro ações, sendo estas: 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; 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 Central (DE MELLO SPOSITO et al., 2009).

Sua ação antinociceptiva ainda não é totalmente compreendida, mas possivelmente a BTX-A possua ações pré-ganglionar e pós-ganglionar, respectivamente, reduzindo o fenômeno de sensibilização periférica (glutamato,

substância P, prostaglandinas, bradiquinina, adenosina, óxido nítrico e serotonina) e central (glutamato e substância P) reduzindo a sensação de dor (COLHADO et al., 2019; KOWACS et al., 2015; SPÁTOLA, 2010).

Os mecanismos 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 musculares (DE MELLO SPOSITO et al., 2009).

1.2.2 Diluição, preparo, armazenamento e efeitos colaterais

Utiliza-se a unidades internacionais de toxina botulínica tipo A (U) para definir a potência biológica de todas as preparações de BTX-A. Cada frasco contém 50 ou 100 U de BTX-A, 5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose. Dilui-se com soro estéril 0,9%. Essa diluição deve ser feita cuidadosamente com base na real necessidade de quanto vai ser utilizado pelo profissional. A mistura deve ser feita 0,1 ml de diluente para cada U.

Deve-se agitar o frasco cuidadosamente após a colocação da solução salina até que se dissolva por completo. O BTX-A deve ser usado imediatamente ou guardado no frigorífico a 2°C e para ser usado dentro de 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 solução.

Quando aplicada a região orofacial os possíveis efeitos colaterais são ptose temporária da pálpebra, que é o abatimento da pálpebra inferior, diminuição das piscadas, pálpebra fechada incompletamente e redução da força de contração dos músculos faciais. Raramente, pode ocorrer a midríase, que se relaciona à difusão da toxina para os músculos adjacentes, o que ocorre com mais frequência em pacientes que receberam terapia com BTX-A para estrabismo. No entanto, na maioria dos casos os sintomas desaparecerem sem a necessidade de qualquer terapia dentro de 3 a 8 semanas.

2 Objetivos

2.1 Objetivos Gerais:

Avaliar a eficácia da utilização da BTX-A no tratamento da NT.

3 Metodologia

3.1 Estratégia de Pesquisa

A pesquisa literária foi conduzida incluindo estudos de NT com tratamento medicamentoso de BTX-A. A pesquisa foi conduzida eletronicamente na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Foram pesquisados artigos do dia 15 de setembro de 2010 até 15 de setembro de 2020. Não houve restrição linguística.

3.2 Critério de Inclusão

Os seguintes critérios foram seguidos: 1) Estudos com pacientes diagnosticados com NT que foram tratados com BTX-A; 2) Intervenção clínica e medicamentosa em humanos; 3) Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos.

3.3 Critérios de Exclusão

Os seguintes critérios foram seguidos: 1) Artigos sem metodologia detalhada. 2) Revisões de literatura. 3) Artigos duplicados.

4 Resultados

4.1 Resultados de Busca

Os dados foram coletados utilizando os descritores Neuralgia do Trigêmeo e Toxinas Botulínicas Tipo A. Na BVS, foram encontrados 78 artigos e na PubMed, 67 artigos. Conforme apresentado na figura 1.

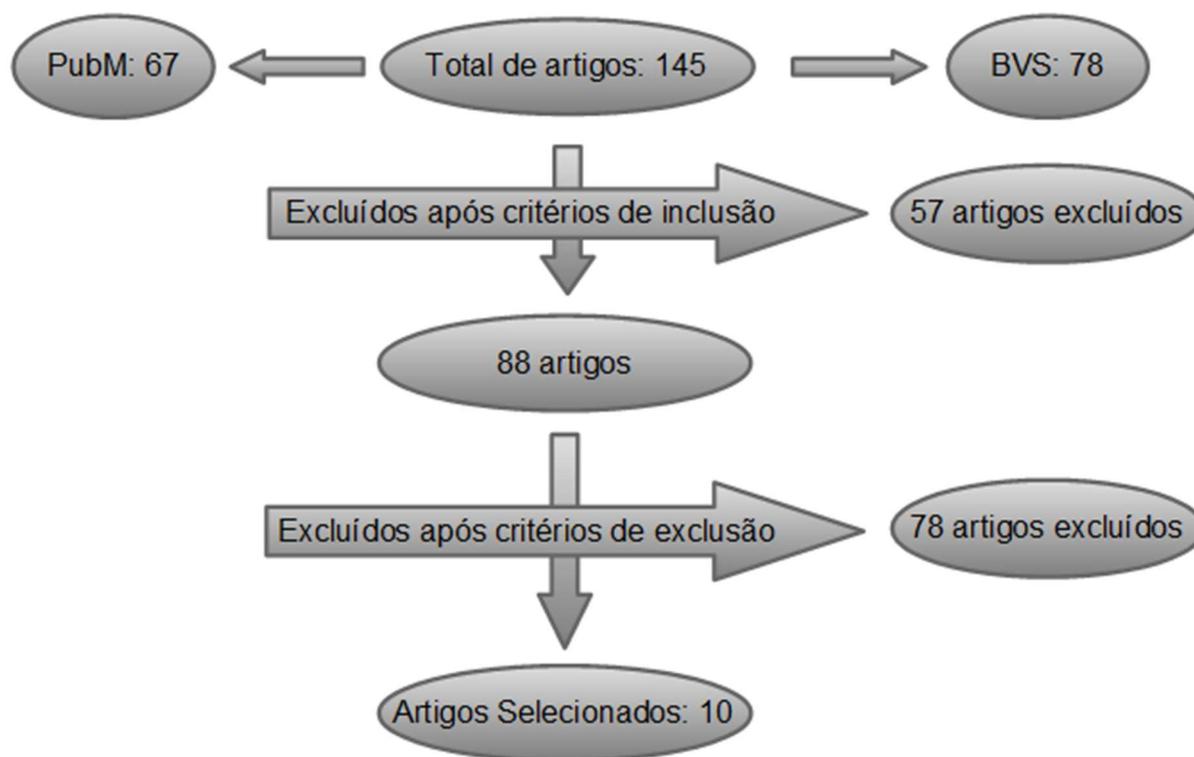


Figura 1 – Fluxograma dos resultados obtidos pela aplicação da estratégia de busca nas bases de dados BVS e Pubmed.

4.2 Motivos de Exclusão

As quantidades de artigos excluídos por cada motivo estão listadas abaixo:

- Sem metodologia: 7
- Revisão de literatura: 33
- Protocolo de estudo: 2
- Estudo em Animais: 4
- Artigo de opinião: 2
- Artigos repetidos: 13
- Não relacionados com o tema: 17

4.3 Artigos Seleccionados para a Revisão de Literatura

Todos os artigos recuperados estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características e achados principais dos estudos incluídos.

Título do Artigo	Tipo de Estudo	Autor (ano)	Tempo de avaliação	Quantidade de BTX-A	Lugar das injeções	Número de injeções	Quantidade de pacientes	Principais Achados	
<i>Pilot Study of Injection of Onabotulinumtoxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia.</i>	Estudo Piloto	Joan Crespi (2019)	2 meses	25 U	Diretamente no gânglio esfenopalatino.	1	Início: n = 12 Final: n = 9	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (ECN) Efeitos Colaterais: n = 6 Conclusão: Seguro, mas não foi eficiente	Resultado: O tratamento de NT com esse método não foi eficaz apesar de ter apresentado efeitos positivos em alguns pacientes.
<i>Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia.</i>	Ensaio clínico	Jing Liu (2018)	1 mês	Grupos: - >80: 45 a 150U (n = 14) - <60: 30 a 200U (n = 29)	Guiada pela sintomatologia do paciente Local ND	ND	Início: n = 43 Final: n = 43	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 4 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: Pode ser usado tanto para pacientes acima de 80 anos quanto para pacientes abaixo dos 60, nas mesmas dosagens sem maiores riscos. Os efeitos colaterais foram bem toleráveis para os idosos.
<i>Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up.</i>	Ensaio clínico	Ülkü Türk Börü (2017)	6 Meses	Grupos: -50 U: 1 ramo afetado (n = 10) -100 U: 2 ramos afetados (n = 17)	R2: Acima do arco zigomático R3: Abaixo do arco zigomático	1 ponto por ramo afetado	Início: n = 27 Final: n = 27	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 3 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: A aplicação em um único ponto pode ser extremamente eficiente
<i>Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study.</i>	Estudo Piloto	Haifeng Zhang (2017)	6 Meses	Grupos: - Dose Única: 70-100U (n = 44) - Doses Repetidas: 50-70U(2x) (n = 37)	Intradermal e Submucoso Local ND	15-25 (2x)	Início: n= 100 Final: n = 81	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 14 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: Mostrou que a dosagem repetida generalizada não teve contribuição clínica
<i>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.</i>	Estudo duplo-cego randomizado com placebo	Haifeng Zhang (2014)	2 meses	Grupos: - Placebo (n = 28) - 25 U (n = 27) - 75 U (n = 29)	Intradermal e Submucoso Local ND	20	Início: n = 84 Final: n = 80	Placebo: Sim Grupo Controle: Sim Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 3 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: Não há diferença estatística entre as doses 25 e 75 U. Pacientes do grupo placebo também tiveram uma leve melhora das dores.
<i>Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up.</i>	Ensaio clínico	Shuang Li (2014)	14 Meses	Grupos: - ≤50 U: n = 43p - 50-100 U: n = 32 - ≥100 U: n = 13	Intradermal e Submucoso Local ND	ID = 15-20 SM = 4-10	Início: n = 88 Final: n = 88	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 13 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: desde a primeira injeção de BTX-A os efeitos de alívio já podem ser sentidos pelo paciente, sendo a maior eficácia com 2 meses, mas 25% se mantendo sem dor até 14 meses com 1 aplicação.

<i>Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia.</i>	Estudo duplo-cego randomizado com placebo	Hatem S Shehata (2013)	3 meses	Grupos: - 5 U BTX-A em cada local (n = 10) Mín.: 40 U. Máx.: 60 U. - Placebo (n = 10)	Guiada pela sintomatologia do paciente, principalmente nos Zonas Gatilhos Local ND	8 a 12	Início: n = 24 Final: n = 20	Placebo: Sim Grupo Controle: Sim Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 3 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: Eficácia alta com pouco efeitos colaterais. Níveis médios de dor de 8 para 1,8. Grupo placebo apresentou leve melhora dos níveis de dor indo de 8,5 para 8,2.
<i>Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A.</i>	Estudo duplo-cego randomizado com placebo	Carlos Zúñiga (2013)	3 Meses	Grupos: -Placebo: n = 16 -50 U: n=20	Subcutânea e Intramuscular Local ND	20 no R2 16 no R3	Início: n = 36 Final: n = 36	Placebo: Sim Grupo Controle: Sim Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 4 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: Melhora significativa nos níveis médios de dor do grupo teste. Grupo placebo apresentou leve melhora dos níveis de dor. Possui um risco de as dores voltarem após 110 dias, sendo observado mais em homens.
<i>Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</i>	Estudo duplo-cego randomizado com placebo	Chuan-Jie Wu (2012)	3 meses	Grupos: - Placebo: n = 19 - 75 U: n = 21	Intramucoso e Intradermal Local ND	15	Início: n = 42 Final: n = 40	Placebo: Sim Grupo Controle: Sim Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 8 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: 2 pacientes saíram do teste por falta de eficácia, 6 tiveram piora dos sintomas, sendo 3 do grupo teste e 3 do grupo placebo. Mesmo assim, os pacientes do grupo teste tiveram melhora significativa nos níveis médios de dor do grupo teste. Grupo placebo apresentou leve melhora dos níveis de dor.
<i>Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report.</i>	Estudo Preliminar	Behnam Bohluli (2011)	6 Meses	50 U	Zonas gatilhos Local ND	ND	Início: n = 15 Final: n = 15	Placebo: Não Grupo Controle: Não Método de avaliação: (EAV) Efeitos Colaterais: n = 3 Conclusão: Seguro e eficiente	Resultado: A reaplicação da BTX-A sempre que necessário é uma boa opção de tratamento. Mais de 50% dos pacientes se mantiveram sem dor por mais de 6 meses.

Fonte: Autoria própria. EAV: Escala analógica visual; ECN: Escala de classificação numérica; ND: Não determinado; R2: Ramo Maxilar; R3: Ramo Mandibular; n: número de pacientes.

5 Revisão de Literatura

5.1 Divergências na Literatura

Até o presente momento, a utilização de BTX-A no tratamento da NT parece promissor, no entanto, não há uma aceitação quanto ao protocolo para sua utilização.

Não há um consenso em relação ao local de aplicação, a dose que deve ser administrada, o tempo de observação do paciente após sua aplicação, o tempo de duração relativo ao efeito da toxina, nem em relação a quais efeitos colaterais podem ser encontrados após as injeções de BTX-A no tratamento da NT. O uso da BTX-A se mostrou uma forma muito eficiente para tratar NT, porém, enquanto alguns autores relatam 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 (LI et al., 2014; CRESPI et al., 2019).

A perda de eficácia da BTX-A a partir do terceiro mês foi relatada por LI et al. (2014), o qual, acompanhou seus pacientes por 14 meses e logo no terceiro mês, alguns pacientes já relataram a volta das dores, aumentando gradualmente a quantidade de pessoas que não estavam mais sob o efeito da BTX-A ao longo dos meses. Enquanto isso em outro estudo feito por BÖRÜ et al. (2017), com uma metodologia bem diferente, foram acompanhados por 6 meses e fizeram reaplicações sempre que se achava necessário, foi possível observar que houve um prolongamento tempo de eficácia do tratamento até o 6º mês, eles realizaram testes na primeira semana, no segundo mês e no sexto mês, sendo possível observar que esse método se mostrou viável a curto prazo.

Em outro artigo foi escolhido um local de aplicação bem específico, o gânglio esfenopalatino (GEP) com uma dosagem de 25 U, o que foi bem incomum, pois a maioria dos autores escolheu de 15 a 25 pontos na face, ou escolheu se basear pela sensibilidade do paciente, podendo ser diretamente nos pontos gatilhos de dor ou não. Com isso, o tratamento com o método de aplicação no GEP obteve um resultado divergente dos outros autores, obtendo eficácia insignificante estatisticamente para o tratamento de NT (CRESPI et al., 2019).

5.2 Dosagem da BTX-A

Há uma grande variedade de dosagens que são utilizadas nas aplicações de BTX-A. ZHANG et al. (2014), buscando avaliar se há uma diferença entre as dosagens, utilizou 20 injeções em cada paciente, sendo um grupo controle, com injeções contendo apenas soro, outro grupo com doses totais de 25 U e outro grupo com 75 U. As diferentes quantidades de Unidades Internacionais de BTX-A (U) utilizadas não apresentaram diferenças significativas na eficácia do tratamento e nem na quantidade de efeitos colaterais.

Outro estudo utilizou três grupos de teste, um grupo com dosagens máximas <50 U com 43 pacientes, outro com dosagens entre 50 e 100 U com 32 pacientes e outro com dosagens máximas >100 U com 13 pacientes; sendo o paciente que

recebeu a injeção com dose mínima, recebendo um total de 25 U e o que recebeu a dose máxima recebendo um total de 170 U e observou-se que pacientes que utilizaram doses entre 25 e 100 U tiveram os melhores resultados, não sendo significativa a diferença, entre o primeiro e o segundo grupo (LI et al., 2014).

Estudo realizado por LIU et al. (2018), avaliou a segurança e a eficácia em um grupo com pacientes de idades menores que 60 anos e em outro grupo com pacientes com idades maiores que 80 anos, com 43 pacientes em cada grupo, e utilizou dosagens máximas de BTX-A entre 30 e 200 U. Obtiveram grande eficácia na maioria dos pacientes, com apenas quatro relatando efeitos colaterais, sendo eles, hematomas nos lugares de aplicação e assimetria facial, confirmando a hipótese de que o tratamento é seguro e eficiente para pacientes acima de 80 anos.

Uma abordagem diferente pôde ser observada através do estudo de BÖRÜ et al. (2017), que consistia na aplicação da injeção de BTX-A em um único ponto por ramo afetado se utilizando de 50 U e realizando reaplicações nesses mesmos pontos sempre que necessário em 15 pacientes, o que se mostrou bastante eficiente, aliviando muito a dor dos pacientes que não foram sensíveis à primeira ou à segunda aplicação, se mantendo com resultados satisfatórios em todos os casos, com melhora da intensidade da dor e no número de ataques por dia. Através dessa técnica, 7 dos 15 pacientes se mantiveram sem nenhuma dor por seis meses, não tendo sido observados maiores efeitos colaterais.

5.3 Método de Aplicação

O método de aplicação, se mostrou ser determinante no sucesso do tratamento, apesar de possuir uma grande variedade de métodos na literatura, sendo em sua maioria eficazes para o tratamento, se a aplicação não seguir requisitos mínimos, há um risco de falha no tratamento. Como evidenciou CRESPI et al. (2019), pois, em seus estudos, o tratamento foi considerado não eficaz. O autor tinha como objetivo investigar a segurança da utilização da BTX-A no GEP usando o *MultiGuide*® em dez pacientes com NT e coletar os dados preliminares sobre a sua eficácia. Através do estudo, verificou-se que as injeções de BTX-A no GEP usando o *MultiGuide*®, eram seguras e bem toleradas, porém não atingiu o objetivo de reduzir o número de ataques de forma significativa nas 5 a 8 semanas, as quais, em outros estudos foram as semanas mais efetivas do tratamento com BTX-A. Dos nove pacientes, um paciente teve resolução total da dor, dois pacientes tiveram uma melhora significativa, dois pacientes tiveram uma melhora parcial, dois não sentiram diferença, enquanto três sentiram uma leve piora dos sintomas após a injeção, representando estatisticamente um fracasso no tratamento dos pacientes com essa metodologia.

Porém, através de métodos de aplicação como o de ZHANG et al. (2017), que escolheu de 15 a 25 pontos, intradermais, submucosos ou ambos, se mostrou eficaz no tratamento de NT com BTX-A. A posição escolhida foi padronizada durante todo o tratamento, os pacientes ficavam deitados na posição supina em uma sala especializada para garantir a padronização da quantidade injetada e das regiões escolhidas para todos os pacientes. Oitenta e um pacientes receberam injeções que foram administradas nos locais de dor, por meio de uma seringa de 1

mL com agulha de 0,45 por 16 mm. A profundidade da injeção foi de quase 0,1 cm e para injeção em múltiplos locais, foi estabelecida uma distância de 15 mm entre os locais de aplicação. Foi administrado de 1,25 a 5 U em cada local, obtendo resultados positivos.

No entanto, LIU et al. (2018), já citado anteriormente preferiu basear-se pela sintomatologia do paciente, o que também apresentou resultados positivos para os dois grupos, teste e controle. Escolhendo uma abordagem semelhante, SHEHATA et al. (2013), escolheu os pontos de injeção detectados através da sintomatologia dolorosa do paciente, porém, escolheu priorizar as zonas de gatilho e cada local escolhido recebeu 5 U de BTX-A ou 0,1 ml de soro, de acordo com o grupo o qual o paciente pertencia, por via subcutânea. As dosagens variando entre 40 U com 8 locais de eleição, até 60 U com 12 locais de eleição. Em pacientes com comprometimento do ramo mandibular, uma dose maior da toxina foi injetada posteriormente no masseter para evitar efeitos colaterais relacionados a estética, uma abordagem promissora a curto prazo, não sabendo ainda quais efeitos colaterais podem ser causados a longo prazo com essas aplicações repetidas diretamente no masseter.

Também se obteve resultados positivos, escolhendo um ponto característico para o ramo maxilar e outro para o ramo mandibular do nervo trigêmeo, utilizando uma agulha odontológica de 0,40 por 50 mm para injeção. Para a injeção no ramo maxilar, utilizava a borda superior do arco zigomático como referência, o paciente ficava sentado e com a cabeça apoiada em um encosto. Na borda superior do arco zigomático, a meio caminho entre o pavilhão auditivo e a borda orbital, a agulha era apontada em direção ao osso zigomático no outro lado do crânio (formando ângulos obtusos para a frente e abaixo) a uma altura de 50 mm ao redor do gânglio pterigopalatino. Para a injeção no ramo mandibular, pela borda inferior do arco zigomático, a posição foi a mesma. Os pacientes permaneciam com a boca estavam ligeiramente aberta. A agulha foi apontada transversalmente ao longo da base do crânio em direção ao meio e inserida abaixo do meio do arco zigomático. Após atingir o processo pterigóide, a agulha foi ligeiramente retirada e girada craniodorsalmente cerca de 5 a 10 mm e a solução foi administrada ao redor do gânglio trigeminal. Uma abordagem bem detalhada, possível de ser replicada e é em apenas um ponto, o que possivelmente, facilita a adesão do paciente ao tratamento, porém, é necessário que sejam feitos mais estudos, visto que não foi comum nos achados na literatura esse tipo de abordagem (BÖRÜ et al., 2017).

5.4 Grupos Testes em Comparação com os Grupos Placebos

Três estudos apresentaram grupos placebos e apresentaram uma característica similar, que se tratou de uma queda na média de dor na primeira semana nos grupos placebos e testes. No estudo de WU et al. (2012) os pacientes estavam com a média de dor dos grupos teste e controle, de acordo com a EAV, em aproximadamente sete antes das aplicações; os pacientes que receberam o placebo puderam sentir melhora significativa na primeira semana, caindo para média quatro, entretanto o nível de dor se elevou na segunda e se mantém estável, em torno de cinco, mas crescente até o final do teste, onde apresentou dor média em seis.

Enquanto isso, o grupo teste que também desceu para quatro na primeira semana, se manteve uma melhora gradual do quadro a cada semana, mostrando assim que a BTX-A tende a ser mais eficiente de uma semana para a outra até a 12ª semana, a qual houve uma discreta elevação na média de dor.

No entanto, como mostra ZÚÑIGA et al. (2013), seus pacientes com 2 meses de acompanhamento não obtiveram diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo teste na percepção da dor, porém, o número de ataques por dia diminuiu no grupo teste. Apenas no terceiro mês puderam ser observadas diminuição da dor e do número de ataques com maior relevância no grupo teste. Ele afirma também que a BTX-A funciona como um aditivo para minimizar as sensações de dor sentidas pela maioria dos pacientes, atuando de maneira sinérgica com outros tratamentos medicamentosos já existentes, o que é muito importante, pois a maioria dos pacientes com NT já utilizam formas de tratamento medicamentoso antes de iniciar tratamentos mais invasivos, potencializando assim o tratamento nesses pacientes que não responderem tão bem apenas ao tratamento medicamentoso.

No grupo de pesquisa de Zhang, o qual já foi citado anteriormente, fizeram a separação em três grupos. Os dois grupos testes e controle estavam com a média de dor em aproximadamente sete na escala EAV; os pacientes que receberam o placebo puderam sentir melhora significativa na primeira semana, caindo para média cinco e então, o nível de dor se manteve caindo gradualmente nas semanas seguintes, se mantendo estável, em torno de quatro. Nos grupos teste, há uma redução da média de dor até a terceira semana, ficando em torno de um a dois até a oitava semana, a qual teve um leve aumento, o que pode significar a perda de eficácia da BTX-A a partir da oitava semana. Entre os grupos teste, o grupo que apresentou resposta mais rápida foi o grupo que estava utilizando uma dose máxima de 25 U, porém, a partir da quarta semana o grupo que estava utilizando a dose máxima de 75 U foi mais eficiente, no entanto, os dados não mostraram significância estatística entre os 2 grupos (ZHANG et al., 2014).

5.5 Efeitos Adversos

Foram encontrados vários efeitos adversos provenientes do tratamento com BTX-A e, aparentemente, em sua maioria, estes se relacionaram com erros no procedimento de injeção, visto que alguns efeitos colaterais também ocorreram nos grupos placebos. Como foi o caso dos pacientes de WU et al. (2012) em que cinco pacientes apresentaram assimetria facial de curto prazo na área de injeção, sabe-se que esse efeito colateral pertence a lista de efeitos provenientes da BTX-A, porém em outros três pacientes foi observado edema transitório na área de injeção (dois no grupo BTX-A, um no grupo placebo. A assimetria facial desapareceu em sete semanas. O edema facial, que se desenvolveu em dois dias, desapareceu em sete dias.

No estudo de ZHANG et al. (2017) não é especificado quais os efeitos colaterais encontrados, mas relata que de seus 81 pacientes, 14 apresentaram algum tipo de efeito adverso, sete do grupo de dose única e sete do grupo de uma segunda dose após duas semanas da primeira. Possivelmente, evidenciando que

uma segunda aplicação duas semanas após a primeira não aumenta a chance de ocorrerem efeitos indesejados.

Nos estudos de LIU et al. (2018), quatro pacientes tiveram, dois efeitos adversos, edema local da injeção e assimetria facial, ambos toleráveis e transitórios, mas sem especificar muito. Visando corrigir assimetrias faciais mais graves causadas pelo uso da BTX-A, foi proposto utilizar a BTX-A no lado oposto para alcançar níveis estéticos mais adequados.

Um paciente experienciou redução da força de contração muscular facial temporária no lado onde foi aplicada a injeção, por uma duração de dois meses. E dois pacientes apresentaram redução da força de contração no masséter, efeitos os quais foram considerados leves e não incomodaram os pacientes. Visto que não houve queixa dos pacientes e o efeito é passageiro, muitas vezes não vale a pena iniciar tratamentos adjacentes para solucionar o efeito adverso causado pela aplicação de BTX-A (BÖRÜ et al., 2017).

Para os pacientes de SHEHATA et al. (2013) os efeitos colaterais relatados foram assimetria facial e hematoma no local da injeção, os quais ocorreram em três pacientes, sendo um do grupo teste e dois no grupo placebo; prurido no local da injeção, ocorreu em um paciente de cada grupo, bem como dor no local da injeção.

Foi obtido um resultado similar aos demais, com três pacientes de ZHANG et al. (2014), sendo dois no grupo 25U e um no grupo 75U apresentando assimetria facial, que desapareceu em seis semanas e edema transitório na área da injeção em dois pacientes (ambos no grupo 25U) e desapareceu em cinco dias. Todas as reações adversas foram classificadas como leves ou moderadas e nenhuma levou à descontinuação do estudo.

LI et al. (2014) relata que foram observados efeitos colaterais locais leves e passageiros sem necessidade de tratamento adicional. Efeitos colaterais sistêmicos não foram observados. Edema local nos locais de injeção ocorreu em 3 pacientes e desapareceu em 7 dias (1 caso recebendo 25 U, 1 caso recebendo 75 U, 1 caso recebendo 125 U). Relaxamento muscular e assimetria facial nos locais de injeção ocorreram em 10 pacientes e desapareceram dentro de 6–8 semanas (1 caso recebendo 45 U, 2 caso recebendo 50 U, 1 caso recebendo 70 U, 2 caso recebendo 75 U, 2 caso recebendo 100 U, 1 caso recebendo 120 U, 1 caso recebendo 125 U. Evidenciando que os efeitos colaterais podem aparecer independentemente da dosagem máxima utilizada, sendo ela entre 25 e 170 U.

É necessário observar que podem ocorrer complicações mais graves, como relata o estudo de BOHLULI et al. (2011), podendo incluir paralisia transitória do nervo bucal, o que ocorreu com três pacientes; em dois deles não foi significativo e resolveu em duas semanas; no terceiro paciente a paresia foi mais grave, necessitando de fisioterapia e demorou cerca de três meses para desaparecer. Sendo o único paciente que necessitou de tratamento adicional para resolução da sua condição adversa, em todos os estudos e o único estudo em que houve paralisia do nervo bucal, leva a suspeita de que provavelmente foi um erro dos

aplicadores da BTX-A, se tratando de um evento isolado e não de um efeito colateral constante nos achados na literatura.

Ainda há outra questão, relacionada à pacientes que apresentam suas dores agravadas e o número de ataques aumentados após as injeções, os quais optaram em alguns casos por parar a pesquisa clínica e se dirigir à outra forma de tratamento mais invasiva. Não foi relacionado o aumento da dose ou a repetição da dose após duas semanas com o aumento dos efeitos colaterais ou com o aumento da resistência à BTX-A e nem ao repentino aumento da dor e da quantidade de espasmos nesses pacientes (SHEHATA et al, 2013; LI et al., 2014; ZHANG et al., 2017).

O risco de efeitos colaterais provenientes do tratamento de BTX-A não devem ser ignorados, porém, a quantidade de efeitos colaterais dos procedimentos cirúrgicos e o aumento da prevalência da NT com a idade enfatizam a necessidade de abordagens novas, minimamente invasivas e bem toleradas. CRESPI et al. (2019) apoia a ideia de que o tratamento com BTX-A deve ser prévio aos tratamentos cirúrgicos, visto que, nos estudos, não foram relatados efeitos colaterais considerados graves, todos foram transitórios e nenhum interferiu nas atividades diárias dos pacientes, apenas um artigo relatou sobre um paciente que necessitou de tratamentos adicionais, evidenciando a segurança desse tratamento.

6 Discussão

Nota-se que ainda falta clareza para os pesquisadores de qual a forma mais adequada de tratar a NT quando ela se torna persistente, ou seja, resistente a fármacos convencionalmente utilizados por isso tem sido amplamente aprovada a utilização da BTX-A nesses pacientes, pois oferece alta eficácia, o risco mínimo de efeitos colaterais e o conforto para o paciente. Entretanto, é importante observar que há pacientes que tem demonstrado resistência a BTX-A também, nesses casos observa-se que a aplicação de uma segunda dose é extremamente benéfica para a sintomatologia de dor do paciente, sem trazer maiores riscos de adquirir e feitos colaterais.

Por se tratar de uma doença rara, muito dolorosa e que apresenta uma diminuição significativa na qualidade de vida, muitas vezes torna-se inviável o trabalho com grandes quantidades de pacientes e a também a utilização de um grupo controle, utilizando apenas fármacos convencionais e placebo, o que diminui a evidência científica dos achados na literatura. Sabendo disso, é necessário atentar para os estudos em que foi possível a comparação com o grupo placebo, porque pode-se observar que eles também tiveram melhora em até três níveis na escala de dor mesmo sem a utilização da BTX-A, o que sugere a pergunta: se o que está realmente levando a melhora nos pacientes é a aplicação da BTX-A ou apenas a ideia de ser um tratamento novo para uma doença incurável. Por isso, visto que há uma melhora da sintomatologia dolorosa, do número de espasmos e da qualidade de vida nos pacientes dos grupos controle, as pesquisas com tais grupos devem se tornar mais comuns, trazendo segurança e conforto para os pacientes já em tratamento (WU et al., 2012; ZÚÑIGA et al., 2013; ZHANG et al., 2014).

É necessário que haja mais estudos nessa sobre a relação entre a BTX-A e a NT e de autores de diferentes países, para se obter amostras populacionais diferentes, obtendo-se assim maior clareza sobre as capacidades e limitações do tratamento. Com o avanço das pesquisas, as características relacionadas aos efeitos colaterais, se eles pertencem à aplicação da BTX-A ou a erros na aplicação em si, o tempo de eficácia máxima da BTX-A, as dosagens que devem ser aplicadas e se as injeções devem ser em cada ponto de dor, em lugares pré-definidos ou até mesmo se deve-se apenas seguir a sintomatologia do paciente, respeitando o distanciamento proposto de 15 mm de uma aplicação para a outra para que não seja aplicada quantidades excessivas de BTX-A (WU et al., 2012; ZÚÑIGA et al., 2013; ZHANG et al., 2014).

O Tratamento com a BTX-A demonstrou possuir uma eficácia máxima em torno do período de oito semanas, a dor reduziu na maioria dos pacientes logo a partir da primeira semana, acompanhando os gráficos dos grupos controle, porém, a partir da segunda semana a redução da dor nos grupos testes continuou e dos grupos placebos não. Havendo uma redução gradual dos níveis de dor, aumentando a qualidade de vida de até 90% dos pacientes. Além disso, foi possível observar, que para alguns pacientes com apenas uma aplicação, obteve-se controle total da dor a partir da primeira semana e se mantiveram por 14 meses com as dores completamente controladas, o que evidencia que a duração do tratamento pode ser

bem efetiva e duradoura com apenas uma aplicação, proporcionando conforto e segurança para o paciente. Entretanto, a partir da oitava semana, sua eficácia começa a ser perdida, alguns pacientes voltam a apresentar os mesmos níveis de dor de antes do tratamento, o que pode significar que talvez para esses pacientes com dores mais persistentes à BTX-A, seja necessário a segunda aplicação a partir do momento em que as dores retornem, método o qual, também foi considerado viável, seguro e confortável para o paciente. Entretanto, a recusa dos pacientes de aceitarem uma segunda dose foi algo evidenciado pelos autores. Não foi relatado, nos artigos, nenhuma causa para essa tomada de decisão dos pacientes, porém, deve ser investigada em trabalhos futuros (LI et al., 2014; ZHANG et al., 2014).

Foi bastante evidenciado durante a revisão de literatura que o uso da BTX-A como um tratamento para NT é um tratamento que ainda precisa ser mais estudado para que seja criado um protocolo adequado. Pois, sem um protocolo confiável e bem embasado, ocorre uma elevação dos riscos de efeitos colaterais mais graves e/ou permanentes. Sabe-se que, com o envelhecimento da população mundial, a NT tem se tornado mais prevalente e tem atraído a atenção de mais pesquisadores quanto à necessidade de novos tratamentos menos invasivos, nos casos em que opções farmacêuticas não são mais capazes de sanar a dor, tornando a BTX-A um tratamento mais viável financeiramente, com menos riscos de efeitos colaterais graves e/ou permanentes e mais confortável do que os tratamentos cirúrgicos (LI et al., 2014; ZHANG et al., 2014; ZÚÑIGA et al, 2013; SHEHATA et al, 2013; BÖRÜ et al, 2017; CRESPI et al, 2019).

Aparentemente, os efeitos colaterais surgem com até três dias após a aplicação, normalmente efeitos colaterais leves e moderados. Efeitos colaterais graves são efeitos com grande repercussão ou repercussão permanente para a vida do paciente, como por exemplo: que resultasse em óbito, que representassem risco de morte ou que resultasse em incapacitação/incapacidade significativa para o paciente. Sabendo disso, é importante salientar que, mesmo com o aparecimento de efeitos não desejados, a maioria se resolverá espontaneamente. Os possíveis efeitos colaterais de média e leve gravidade são: redução da força de contração muscular no masseter e no músculo orbicular do olho, assimetria facial, paralisia transitória do nervo bucal, causados pela difusão da BTX-A nos tecidos nervosos e musculares adjacentes aos locais de injeção e edema, prurido e/ou dor nos locais de injeção, relacionados à aplicação em si e não à BTX-A, podendo ser observados também em pacientes que pertenciam aos grupos controle. Em casos, onde a paralisia facial ocorra, o que se mostrou raro nos estudos, pois apenas três pacientes foram diagnosticados com esse efeito e apenas um não se resolveu espontaneamente, a fisioterapia se mostrou ser o suficiente como tratamento adicional, solucionando-se em poucos meses (LI et al., 2014; ZHANG et al., 2014; ZHANG et al., 2017; ZÚÑIGA et al, 2013; SHEHATA et al, 2013; BÖRÜ et al, 2017; CRESPI et al, 2019; BOHLULI et al, 2011; WU et al, 2012; LIU et al, 2018).

De fato, todos os autores puderam afirmar que, de acordo com os seus próprios estudos e com as suas próprias pesquisas na literatura, que a BTX-A é uma droga segura para a utilização no tratamento da NT de diversas formas e através de muitos métodos, seja de forma isolada ou em conjunto com outros

medicamentos já utilizados e conhecidamente eficientes contra essa doença, pois a BTX-A além de não possuir interações medicamentosas negativas, possui um efeito sinérgico com os outros fármacos durante o tratamento. Deve ser observado também que quase todos os autores concordaram que a BTX-A é uma droga extremamente eficiente, exceto, Crespi et al. (2019), pois, não pôde confirmar isso de forma que tivesse uma significância estatística, mas ele ressalta que dos nove pacientes acompanhados pelo grupo quatro pacientes tiveram redução de pelo menos 50% no número médio de ataques entre o início e a oitava semana, e dois pacientes apresentaram redução completa da dor após a injeção. Mais estudos sobre a aplicação de BTX-A no GEP para o tratamento da NT devem ser realizados, para avaliar se a causa do resultado desfavorável para o tratamento é a aplicação direta no GEP, se foi devido ao pequeno grupo amostral de apenas nove pacientes, se foi o método de aplicação ou a utilização do *MultiGuide*[®] que interferiu no tratamento desses pacientes (LI et al., 2014; ZHANG et al., 2014; ZHANG et al., 2017; ZÚÑIGA et al, 2013; SHEHATA et al, 2013; BÖRÜ et al, 2017; CRESPI et al, 2019; BOHLULI et al, 2011; WU et al, 2012; LIU et al, 2018).

Com base nos achados da presente revisão de literatura, verifica-se que aplicações múltiplas demonstram ser mais confiáveis pela quantidade de estudos realizados. Como sugestão de um possível protocolo baseado nos achados na literatura, é possível avaliar que: a aplicação deve obedecer algumas regras que provavelmente vão diminuir a quantidade de efeitos colaterais, aumentar a eficácia e reduzir o custo do tratamento. A aplicação deve ser subcutânea e/ou submucosa, utilizando-se de uma quantidade menor de BTX-A nas aplicações submucosas, deve-se aplicar zonas de gatilho da dor, com distanciamento de 15 mm entre os locais de aplicação, com dosagens entre 1,25 a 5 U, procurando se manter as dosagens máximas entre 25 e 75 U para cada paciente, mas não apresentando maiores riscos até 100 U. Em casos de os pacientes não apresentarem melhora dos sintomas em duas semanas, é recomendado que seja feita a reaplicação da BTX-A nos mesmo lugares de gatilho da dor onde haviam sido aplicados anteriormente, provavelmente, sendo assim necessário a anotação individual dos locais da primeira aplicação; se necessário, uma terceira aplicação, deve ser feita com pelo menos duas semanas após a segunda aplicação. Em casos em que o paciente após uma terceira aplicação não apresentar melhora, provavelmente, o paciente possui uma resistência mais significativa à BTX-A e futuras aplicações podem não ser de muita utilidade. Ainda não é bem definido na literatura até quando esses pacientes estarão sob o efeito da BTX-A, mas sabe-se que aproximadamente 10% já começam a perder o efeito das aplicações no 3º mês e pelo menos 75% no 14º mês. Se o paciente voltar a sentir as dores, ele pode retornar e refazer as aplicações, de acordo com a sintomatologia dolorosa do paciente e respeitando as regras de aplicação. Possui como efeitos colaterais transitórios a assimetria facial, a paralisia transitória do nervo bucal, redução da força de contração muscular no masséter e no músculo orbicular do olho, edema, prurido e/ou dor nos locais de injeção. Mas é importante notar que devido ao curto prazo da avaliação dos efeitos colaterais nos estudos, é possível que existam efeitos colaterais a longo prazo que ainda não foram observados devido às repetidas aplicações intradermais e submucosas.

7 Considerações Finais

A NT possui várias formas possíveis de tratamento com a BTX-A que se mostraram ser eficazes, porém, a falta de um protocolo de tratamento com a BTX-A, dificulta a adoção desse tratamento pelos CD.

A utilização de injeções de BTX-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 100 U. 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 BTX-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.

A repetição das aplicações de BTX-A em todos os casos de NT logo após duas semanas da primeira injeção, como medida de reforçar a analgesia não é aconselhada, pois acarretaram na diminuição da eficácia do tratamento; para obter maior eficácia, as reaplicações devem ser ditadas pela sensibilidade do paciente à BTX-A e pela sensação dolorosa após a perda do efeito da BTX-A.

Em conclusão, o tratamento com BTX-A se mostrou altamente eficiente e seguro, com altas taxas de sucesso e baixa taxa de efeitos colaterais, sendo eles, em sua maioria, com resoluções espontâneas e sem necessidade de tratamentos adicionais, os mesmos sendo muitas vezes ligados a erros na aplicação, porém, é necessário que haja mais estudos para avaliação das reais capacidades da utilização da BTX-A no tratamento de NT e se há um aparecimento de efeitos colaterais a longo prazo.

Referências

- OLESEN, Jes et al. **The international classification of headache disorders, (beta version)**. 3ª Edição. Cephalalgia, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.
- OLESEN, Jes et al. **CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS**. Tradução de José M. Pereira Monteiro, et al. 3ª Edição. 2014.
- DE OLIVEIRA JR, José Oswaldo. **Neuralgia de Trigêmeo**. Revista Brasileira de Anestesiologia. Sociedade Brasileira de Anestesiologia, v. 59, n. 4, p. 476-480, 2009. Disponível em: <http://www.anestesiologiausp.com.br/wp-content/uploads/Neuralgia-do-trigêmeo-16_06_2016.pdf>. Acessado em: 14 de março de 2018.
- DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação**. Revista Acta Fisiátrica, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.
- DE SIQUEIRA, José Tadeu Tesseroli; TEIXEIRA, Manoel Jacobsen. **Dores orofaciais: diagnóstico e tratamento**. Artmed Editora, 2009.
- Zorzi, Raquel. **Neuralgia do Nervo trigêmeo**. 2018. Disponível em: <<https://www.raquelzorzi.com.br/trigemio>> Acessado em: 09 de junho de 2018.
- QUESADA, Gustavo Adolfo Terra et al. **Neuralgia Trigeminal–do diagnóstico ao tratamento**. Revista Dentística on line, v. 5, n. 11, 2005.
- STANI, Fabrizio Di et al. **Combination of pharmacotherapy and lidocaine analgesic block of the peripheral trigeminal branches for trigeminal neuralgia: a pilot study**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 73, n. 8, p. 660-664, 2015. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2015000800660&script=sci_arttext> Acessado em: 20 de maio de 2018.
- SAMPAIO, Rosana Ferreira; MANCINI, Marisa Cotta. **Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence**. Brazilian Journal of Physical Therapy, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.
- MORRA, Mostafa Ebraheem et al. **Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. The journal of headache and pain, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2016.
- MICHELI, Federico; SCORTICATI, María Clara; RAINA, Gabriela. **Beneficial effects of botulinum toxin type a for patients with painful tic convulsif**. Clinical neuropharmacology, v. 25, n. 5, p. 260-262, 2002.
- COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Borna. **Toxina botulínica no tratamento da dor**. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 59, n. 3, p. 366-381, 2019.
- KOWACS, Pedro A. et al. **OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 73, n. 10, p. 877-884, 2015.
- SPÁTOLA, Adrián. **Neuralgia pós-herpética–tratamento da dor neuropática com uso da toxina botulínica tipo A–apresentação de um caso**. Med Reabil, v. 29, n. 3, p. 74-5, 2010.
- 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.

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, 2017.

LIU, Jing et al. **Efficacy and safety of botulinum toxin type a in treating patients of advanced age with idiopathic trigeminal neuralgia.** Pain Research and Management, v. 2018, 2018.

BÖRÜ, Ülkü Türk et al. **Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up.** Medicine, v. 96, n. 39, 2017.

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.

LI, Shuang et al. **Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up.** The Journal of Headache and Pain, v. 15, n. 1, p. 43, 2014.

ZHANG, Haifeng et al. **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, v. 15, n. 1, p. 65, 2014.

ZÚÑIGA, Carlos et al. **Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A.** Clinical neuropharmacology, v. 36, n. 5, p. 146-150, 2013.

BOHLULI, Behnam et al. **Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 111, n. 1, p. 47-50, 2011.