



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que o (a) aluno (a) Eduardo Campos Silva RA 135524 esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado *"Revisão de Literatura: Eficácia terapêutica da Toxina Botulínica no tratamento da Neuralgia Trigeminal"* no ano de 2016. Concordo com a submissão do trabalho apresentado à Comissão de Graduação pelo aluno, como requisito para aprovação na disciplina DS101 - Trabalho de Conclusão de Curso.

Piracicaba, 26 de setembro de 2016.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. Silva", written over a horizontal line.



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



Revisão de Literatura: Eficácia Terapêutica da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Neuralgia Trigeminal

Eduardo Campos Silva

Piracicaba
2016
Eduardo Campos Silva

Eduardo Campos Silva

Revisão de Literatura: Eficácia Terapêutica da Toxina Botulínica tipo A
no tratamento da Neuralgia Trigeminal

Orientadora: Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa

Piracicaba
2016

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

Si38r Silva, Eduardo Campos, 1993-
Revisão de literatura : eficácia terapêutica da toxina botulínica tipo A no tratamento da neuralgia trigeminal / Eduardo Campos Silva. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Celia Marisa Rizzatti Barbosa.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Toxinas botulínicas tipo A. 2. Dor facial. 3. Neuralgia. I. Rizzatti-Barbosa, Celia Marisa, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Botulinum toxins, type A

Facial pain

Neuralgia

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 03-10-2016

Dedico este trabalho aos meus pais, Glaucia e Mauricio, no qual devo tudo a eles, ao meu irmão Gabriel e a todos familiares e amigos.

Agradeço primeiramente aos meus queridos pais, Mauricio e Glaucia e ao meu irmão, Gabriel. Pessoas que me fizeram ser o que sou hoje e a tornar tudo isso possível.

Aos meus familiares, onde me ajudaram muito no começo da faculdade, que me apoiaram e me ajudaram com o que tinham e com o que podiam.

Agradeço também aos amigos da minha cidade, Campinas, no qual me mostraram o verdadeiro significado da amizade, onde mesmo estando longe a amizade continuou a mesma e só se fortaleceu com o decorrer do tempo.

Agradeço a Larissa, por me mostrar um novo “mundo” e me fazer enxergá-lo de outro jeito e por ser extremamente fundamental nos dois últimos anos da faculdade, me dando todo apoio, suporte e incentivo, para que eu superasse todos os obstáculos que apareceram no decorrer da vida na faculdade.

Agradecer também a minha turma, a T-56, uma turma diferenciada que mudou a história da FOP, e dentro dela, agradeço a três amigos em especiais, que demoraram a cruzar o meu caminho, mas quando nos conhecemos, foi “*procrastinação*” na hora, e assim entre risadas, zueiras, “rasgagens”, saídas, fritações, “procrastinações”, cantinas e C.A, que incorporamos mais um significado para a palavra procrastinar, o significado de amizade e companheirismo.

RESUMO

A neuralgia trigeminal é uma doença causada principalmente pela compressão da raiz do nervo trigêmeo por um vaso sanguíneo sobrejacente a ele. Quando a farmacoterapia e o tratamento cirúrgico são ineficazes ou inadequados para o controle da dor nevrálgica, outros meios terapêuticos, incluindo a toxina botulínica tipo A, podem ser empregados. Ela age nas terminações nervosas, inibindo a liberação da acetilcolina, diminuindo a atividade muscular e consequentemente a contração do músculo, conseguindo sucesso na parte estética e em síndromes de dor. No entanto, pouco se conhece a respeito da sua atividade nas dores nevrálgicas. Portanto este estudo teve como objetivo revisar a eficácia terapêutica e a segurança da TxBo no tratamento da neuralgia trigeminal.

Palavras-chaves: Botox, Dor orofacial, nevralgia, toxina botulínica.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia is a disease mainly caused by compression of the trigeminal nerve root by a blood vessel overlying it. When pharmacotherapy and surgical treatment are ineffective or inadequate to control neuralgic pain, other therapeutic means, including Botulinum toxin type A, they can be employed. It acts on the nerve endings, inhibiting the release of acetylcholine by decreasing muscle activity and therefore muscle contraction, achieving success in aesthetics and pain syndromes. However, little is known about their activity on neuralgic pains. Therefore this study aimed to review the therapeutic efficacy and safety of TxBo in the treatment of trigeminal neuralgia.

Keywords: Botox, orofacial pain, neuralgia, botulinum toxin.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
DESENVOLVIMENTO	12
CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31

INTRODUÇÃO

A neuralgia trigeminal, tem sido estudada a anos, assim como sua etiologia, sinais e sintomas e seu correto diagnóstico, pois devido aos sintomas relatados pelo paciente e ao pouco conhecimento dos cirurgiões-dentistas pode ser confundida com outras doenças bucais.

A neuralgia trigeminal pertence ao grupo das condições álgicas crônicas. Ela se caracteriza por fortíssima dor paroxística (duração de segundos ou minutos) que pode ser desencadeada por estímulos absolutamente indolores, como uma leve brisa ao roçar a face, um toque leve do dedo na zona-gatilho da dor ou mesmo afazeres habituais, como maquiar, barbear, lavar o rosto, escovar os dentes ou mastigar (PETTERSON, 2000; TEIXEIRA, 2001).

As características clínicas da neuralgia do trigêmio além da dor paroxística, também são consideradas a limitação ao território de distribuição do nervo trigêmio, ausência de anormalidades grosseiras ao exame neurológico, ausência de causas orgânicas evidentes e resposta favorável à secção dos troncos periféricos do nervo ou da raiz trigeminal (WHITE e SWEET, 1969).

O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico. A terapia farmacológica pode ser composta por anticonvulsivantes e antineurálgicos que inibem os reflexos multissinápticos segmentares, estabilizam as membranas neuronais, ativam o sistema supressor de dor e apresentam efeito psicotrópico (NITRINI e BACHESCHI, 1991; GALER, 1995).

Na vigência da falência do tratamento clínico ou em crises álgicas intensas, deve-se cogitar a indicação do tratamento cirúrgico (NASCIMENTO et al. 18, 1989).

Os procedimentos cirúrgicos mais utilizados são: descompressão neurovascular, Rizotomia por radiofrequência ou glicerol e balão no Gânglio Gasseriano

No entanto, quando o paciente se torna ou já é intolerante ao tratamento farmacológico e ele não é adequado para o tratamento cirúrgico, por razões de saúde ou por uma razão de cunho pessoal, pode-se optar por um novo tratamento. O uso de aplicações de toxina botulínica vem sido considerado através de estudos, uma opção segura, minimamente invasiva, eficaz e com uma boa margem de segurança para o paciente, sendo bem aceito.

Através da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, a TxBo atua promovendo um relaxamento muscular, diminuindo a sintomatologia dolorosa causada pela NT.

Desenvolvimento

Em 1677, John Locke, médico norte americano descreveu o primeiro relato da neuralgia trigeminal. Segundo a literatura, tratava-se de uma mulher, esposa de um embaixador inglês. Após esse período, em 1773, John Forthergill descreve a neuralgia do trigêmio, vindo a ser definida mais tarde, em meados do século XVII por Nicolas André como uma entidade clínica.

O nervo trigêmeo classificado como o V (quinto) par craniano é o principal nervo sensitivo, e possui fibras aferentes e eferentes que se subdividem em três ramos: Nervo oftálmico (V1), Nervo Maxilar (V2) e Nervo mandibular (V3).

A neuralgia trigeminal é uma síndrome álgica de etiologia desconhecida, porém alguns autores defendem que ela pode ser causada por compressão do nervo trigêmeo, tumores, anormalidades na base do crânio, malformação arteriovenosa e esclerose múltipla.

Acomete principalmente os ramos V2 e V3 (Ramo maxilar e Ramo mandibular), sendo a dor sua principal característica, podendo se limitar a um ou mais divisões do ramo. Uma dor fortíssima e paroxística relatada também como choque ou queimação de curta duração, e normalmente provocada por toque nociceptivo em uma zona de gatilhos (*trigger point*), que podem ser localizados na pele na mucosa ou em dente, desencadeado as vezes, nos simples atos do cotidiano como, escovar os dentes, bochechar ou até coçar o rosto.

A dor pode ser reflexa, sendo percebida apenas no ramo do trigêmeo afetado ou em qualquer área da face, dependendo do ramo afetado.

Uma característica interessante sobre a doença é que por vezes pode acometer dois ramos (exemplo; V1 e V2), na maioria dos casos são unilaterais e ocorrem do lado direito, acometendo mais pessoas idosas do gênero feminino, entre a sexta e oitava década de vida.

Por ser uma doença idiopática, muito comumente a dor causada por ela é associada aos dentes como sendo uma dor dentária, com a suposição

ou o diagnóstico errôneo são confrontados quando há o tratamento endodôntico ou até mesmo a remoção dos dentes suspeitos sem que haja remissão da dor. Enfermidades periodontais ou oclusão traumática também são associadas como um possível diagnóstico. Mas vem sendo estudado e visto em casos que a etiologia mais aceita é a “associação entre os processos degenerativos do envelhecimento e compressão vâsculo-nervosa (JÚNIOR et al., 1989).

A dor é do tipo aguda, fulgurante, ardente e superficial, simulando descargas elétricas, “terrível choque elétrico” e em forma de agulhadas e queimação aguda (GRAZIANI, 1995; PAGLIOLI et al., 1989; SHAFER, 1987).

O diagnóstico é basicamente clínico (TÜRPEL e GOBETTI, 1996). Para um diagnóstico diferencial é importante fazer exames clínicos, extra e intra bucais, exames radiográficos e ouvir todo o relato do paciente, podendo assim eliminar todos possíveis diagnósticos. Mas em casos de dúvidas ou de um diagnóstico incompleto devido à falta de informações podem ser pedidos os exames de imagem, como essencial a Ressonância Magnética e a Tomografia Computadorizada do crânio, que são indicadas para casos onde haja indícios de tumores, vasos anômalos comprimindo a zona de entrada da raiz dos nervos sensitivos da face e presença de cistos.

O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico. A terapia farmacológica pode dispor de anticonvulsivantes e antineurálgicos que inibem os reflexos multissinápticos segmentares, estabilizam as membranas neuronais, ativam o sistema supressor de dor e apresentam efeito psicotrópico (NITRINI e BACHESCHI, 1991; GALER, 1995)

A medicação contra as nevralgias proporcionou um avanço considerável com o aparecimento de uma droga anticonvulsivante, a carbamazepina (tegretol), cujo emprego foi iniciado em 1962 por Blom (GRAZIANI, 1995).

A carbamazepina, sendo uma droga em primeira escolha na maioria dos casos de neuralgia trigeminal pode ser relacionada quimicamente ao cloridrato de imipramina. O tratamento medicamentoso da neuralgia trigeminal

é eficaz em aproximadamente 60-80% dos casos e a carbamazepina é efetiva na dose de 300 mg, 3-4 vezes/dia (PAGLIOLI et al., 1989).

O tratamento medicamentoso possui uma variedade de medicamentos para o tratamento da Neuralgia Trigeminal, alguns deles são Fenitoína, Carbamazepina, Baclofen, Clorfenesina, Clonazepan.

Também são considerados intervenção à neuralgia do trigêmeo procedimentos percutâneos como termocoagulação, rizólise por glicerol (MENESES et al., 1994) e compressão por balão, principalmente quando à primeira divisão (oftálmica) e segunda divisão (maxilar) do nervo trigêmio forem afetadas (HOLZER et al., 1997).

Nos últimos anos tem sido estudada uma alternativa terapêutica para pacientes com Neuralgia Trigeminal, que com o conhecimento da sua ação e resultados positivos em outras síndromes dolorosas e em aspectos estéticos, foram iniciados os estudos com a Toxina Botulínica tipo A (BOTOX).

A utilização da toxina botulínica com finalidade terapêutica se deu início em primatas 1973, por Scott e colaboradores. E no final da década de 70 foi utilizada nos músculos dos olhos para o tratamento de estrabismo.

Em 1989, após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso terapêutico de BOTOX® (Allergan Inc., Irvine, Califórnia, USA), para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial.

A lei sancionada em 2011 pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO) que autorizou/liberou o Cirurgião-dentista para a utilização da toxina botulínica em procedimentos odontológicos. Esta determina o seguinte:

“Ato Normativo A resolução CFO-112, de 02/09/2011 do Conselho Federal de Odontologia, regulamenta o uso da toxina botulínica: Art. 1º. O artigo 2º, da Resolução CFO-112, de 02/09/2011, publicada no D.O.U., Seção 1, página 233, em 05/09/2011, alterado pela Resolução CFO-145, de 27/03/2014, publicada no D.O.U., Seção 1, página 174, em 14/04/2014, passa a vigor com

a seguinte redação: “Art. 2º. O uso da toxina botulínica será permitido para procedimentos odontológicos e vedado para fins não odontológicos.”

Art. 2º. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação na Imprensa Oficial, revogadas as disposições em contrário. (CF0, 2011).

E para entender melhor como a TxBo funciona é necessário compreender a biofisiologia do seu processo de ação:

De acordo com Maturana e Camargo, 2001, para que exista a transmissão neuromuscular é fundamental a liberação de acetilcolina (Ach) da terminação neuromotora. Normalmente, nosso cérebro envia mensagens elétricas a nossos músculos para que se contraiam e se mexam. A mensagem elétrica é transmitida ao músculo através de uma substância chamada acetilcolina. A Ach se difunde através da fenda sináptica para o receptor colinérgico localizado na placa motora terminal. Quando o receptor e a Ach se combinam, dá-se a permeabilidade da membrana pré-sináptica ao sódio e também ao potássio. A entrada de sódio na fibra muscular acarreta redução do potencial da placa motora (despolarização), dando origem ao que se denomina de potencial de placa motora (PPM). A magnitude do PPM se relaciona diretamente à quantidade de Ach liberada. Se o potencial é pequeno não se estabelece permeabilidade e, deste modo, o potencial da membrana retorna ao normal sem a propagação dos impulsos. No entanto, se o PPM for maior, ultrapassando o potencial limiar, dar-se-á a despolarização da membrana com propagação do impulso para toda a fibra muscular e, deste modo, tem-se a contração muscular. E é nesse momento que a toxina botulínica interfere na liberação do neurotransmissor acetilcolina, responsável pela contração muscular, secreção salivar e secreção das glândulas sudoríparas. E de acordo com Sposito 2009, a toxina botulínica basicamente inibe a liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. A toxina age bloqueando a liberação de acetilcolina e, como resultado, o músculo não recebe a mensagem para se contrair. Isto significa que os espasmos musculares são interrompidos ou reduzem sua atividade após o uso. Acredita-se que, após um período de 4 a 6 meses de aplicação da TxBo ocorre o brotamento de

novas terminações axônicas inerentes à primeira aplicação, que resulta no restabelecimento da transmissão neuromuscular.

A toxina botulínica pode ser definida como produtos da bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*, sendo o Tipo A, o de uso mais conhecido e considerado o mais potentes dentre todos os tipos produzidos.

Portanto, depois de saber o funcionamento da toxina nos músculos, glândulas salivares ou sudoríparas, consegue-se definir os meios em que ela pode atuar como tratamento terapêutico ou estético. (Ihde et al. 2007).

As patologias orais e maxilofaciais em que a toxina botulínica pode ser utilizada por cirurgiões-dentistas, são: disfunção temporomandibular (DTM), implantes dentários e cirurgias orais, gengivas proeminentes, hipertrofia massetérica, espasmo mandibular, dor de cabeça, enxaqueca e neuralgia do trigêmeo, dor miofascial e dor de garganta. A única limitação mas que não impede o uso da droga é que a abordagem com toxina botulínica inibe a função mastigatória temporariamente, mas quando a quantidade do medicamento for diminuindo nos terminais nervosos a função e as forças mastigatórias voltarão ao normal.

Alguns efeitos adversos, como dor, edema, eritema, equimose e de curto prazo hipoestesia podem ocorrer após a injeção de BTX-A. Outros eventos adversos relatados são blefaroptose, dor de cabeça e paralisia muscular perioral (MAJID, 2009).

A toxina botulínica é adequada para pacientes nos quais outras formas de tratamentos preventivos e medicamentosos tenham sido mal tolerados ou contraindicados, pacientes que são refratários a outros tratamentos, populações especiais de doentes e pacientes que simplesmente preferem esse tratamento.

Com essas informações sobre a Neuralgia Trigeminal e a Toxina Botulínica, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados do PubMed, SciELO Brasil, pesquisando o seguinte tema: Eficácia terapêutica da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Neuralgia Trigeminal. Foram

incluídos, estudos clínicos, duplo-cego, estudos clínicos randomizados e controle placebo e “open-label”, Com os critérios e artigos/estudos já selecionados, foi possível incluir nove estudos que estão resumidos a tabela 1 e discorrido sobre logo após.

Autor	Tipo de Estudo	Amostra	Método Utilizado	Resultados
N. Allam et al. 2013	Ensaio Clínico.	Paciente do sexo masculino com 75 anos, NT hemifacial esquerda.	Injetado subcutaneamente BTX-A em 08 pontos.	Houve redução significativa da dor, principalmente entre os dias 30 e 60.
Ulku Turk et al. 2005	Estudo Randomizado.	08 pacientes (02 homens e 06 mulheres) com média de idade de 57 anos, diagnosticados com Neuralgia Trigeminal.	Injetados 100 U diluído em 2 ml de salina na região do arco zigomático.	Houve redução da frequência da dor significativa em casa fase
Wu et al. 2012	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	42 Pacientes.	Injeções intradérmica/ e ou submucosa de BTX-A e com injeções de soro fisiológico, aonde eles apresentavam dor.	Diminuição significativa na intensidade da dor na segunda semana e da frequência da dor na primeira semana
Carlos Zúñiga et al. 2008	Ensaio Clínico.	12 pacientes, sendo 05 homens e 07 mulheres, com média de idade de 58,8 anos.	Aplicados de 20 a 50 unidades de toxina botulínica em zonas de gatilhos	Em apenas 02 pacientes não conseguiram responder ao tratamento.

Behnam Bohluli et al. 2011	Estudo Aberto.	15 pacientes (08 homens e 07 mulheres) com idades entre 28 a 67.	Injetados 50U de BTX-A na região desencadeadora da dor.	Houve uma melhora da frequência e intensidade da dor, porém somente com o uso de medicamentos para alívio total da dor.
Wei C. N. et al. 2010	Estudo Clínico	Paciente indiana do sexo feminino de 65 anos de idade	Injetado por via subcutânea na zona de gatilho nasal externa direita (60 unidades) e para a região do nervo mental direita (40 unidades)	Alívio total na região externa nasal direita, com duração de cinco meses e região mental, foi de alívio parcial.
Shehata et al. 2013	Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controle.	20 pacientes egípcios (09 homens e 11 mulheres) com idades entre 27 a 72 anos, com duração média da doença de 3 a 9 anos	Foram injetados por dois métodos: "Seguindo a dor" e Direto na dor (100mL de Botox em 2 mL de solução salina; e 2mL de NaCl a 0,9%	Houve grande diminuição da dor no grupo da TxB-A (8,5 para 0,3) e o grupo do placebo não houve muita diferença na diminuição da dor (8,3 para 6,5)
Batifol and Finiels. 2016	Estudo de revisão	28 pacientes (26 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) com idade em média 61 anos (41-88 anos)	A injeção foi realizada na cobertura da zona a ser tratada, com doses entre 15 a 50 U de TxB-A	Dos 28 pacientes, apenas 02 não apresentaram nenhuma melhora sintomática.

O artigo apresenta um paciente do sexo masculino de 75 anos com Neuralgia Trigeminal na região hemifacial esquerda. A dor foi descrita como um dor insuportável e que não era controlada por medicação, como o Carbamazepina ou por infiltração de solução de glicerol.

Para estabelecer e ter uma maior eficácia de resultados da injeção de Toxina Botulínica tipo A, foi usada a escala visual analógica.

O estudo se deu da seguinte forma, as injeções foram subcutâneas e distribuídas em 08 pontos. A dor subjetiva foi analisada através da escala visual analógica, nos dias 07, 30, 60 e 90 dias após o tratamento com a toxina. E apresentaram os seguintes resultados:

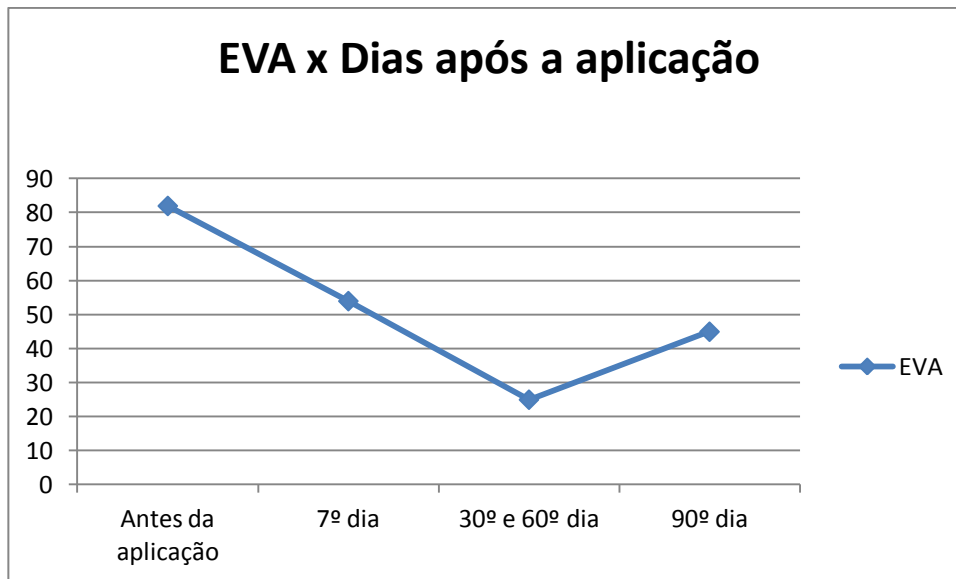
82 mm – Antes da aplicação

54 mm – no sétimo dia após a aplicação

25 mm – no 30º e 60º dia após a aplicação

45 mm – no 90º dia após a aplicação.

A discussão sobre os resultados da injeção de Toxina Botulínica Tipo A para produzir alívio da dor na neuralgia trigeminal intratável indicaram que ela pode ser a intervenção útil no controle da dor da NT, principalmente em situações em que os medicamentos não são mais eficientes no controle da dor, ou mediante a intolerância aos medicamentos ou em casos de difícil controle da dor.



Neste segundo, os autores realizaram um estudo randomizado para investigar a eficácia da injeção TxBo-A nos casos de neuralgia trigeminal.

Foi investigada a eficácia em pacientes que estavam seguindo uma base ambulatorial e que possuíam neuralgia trigeminal refratária, com injeções de 100U na região do arco zigomático.

No experimento foram selecionados aleatoriamente 08 (oito) pacientes diagnosticados com a neuralgia trigeminal. Para uma homogenia nos pacientes foi definido um diagnóstico padrão da NT.

Os pacientes escreveram um diário a fim de ajudar a identificar a intensidade e frequência da dor que eles sentiram durante o dia, para a melhor coleta de resultado foi usada a Escala Visual Analógica (EVA). Os exames foram realizados e coletados da seguinte forma:

Etapa 1 – Antes do tratamento

Etapa 2 – A primeira semana de tratamento

Etapa 3 – O segundo mês de tratamento

Etapa 4 – Final dos 06 meses

Foram selecionados 08 pacientes (02 homens e 06 mulheres), com uma média de idade entre 57 anos, A dor foi relatada no lado esquerdo em dois pacientes, no lado direito em três pacientes e foi bilateral em três pacientes. Em dois pacientes todos os ramos do trigêmeo estavam envolvidos, em três o segundo e o terceiro ramo foram envolvidos, em três, apenas o segundo ramo foi envolvido. A duração da doença era em média 1,6 ano. Os pacientes estavam fazendo uso de medicamento há pelo menos seis meses.

Os resultados do estudo indicaram que a toxina botulínica pode ser eficaz em casos de NT. Para a avaliação da frequência da dor, os resultados foram coletados e obtidos da seguinte forma:

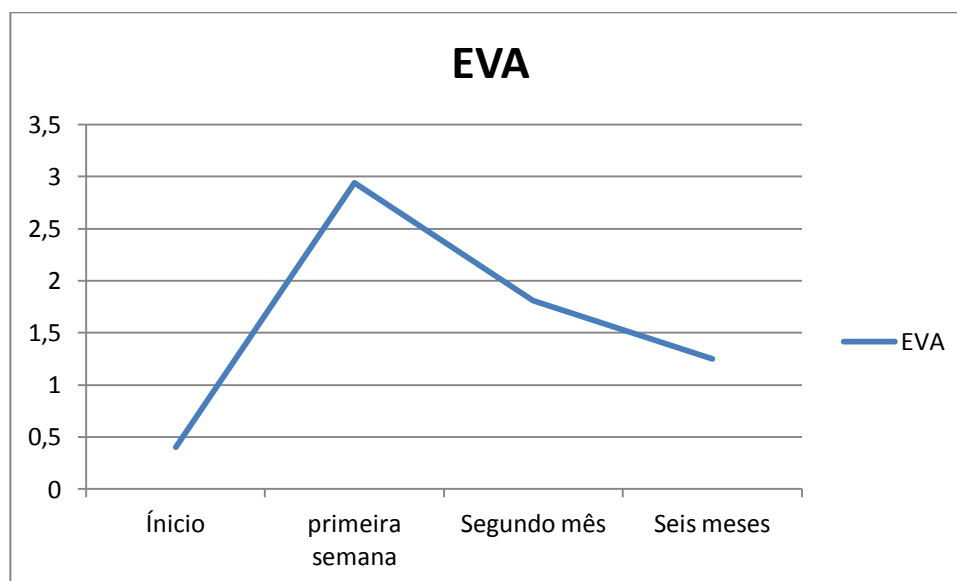
Início – média de 04

Primeira semana – 2,94

Segundo mês – 1,81

Seis meses – 1,25

A diminuição da frequência da dor foi estaticamente significativa em cada fase.



Um terceiro experimento, descrito por Wu CJ et. al. 2012, teve por objetivo analisar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração da TxBo-A em pacientes com neuralgia trigeminal. Foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, onde 42 pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Um com injeções intradérmica/ e ou submucosa de TxBo-A e no segundo com injeções de soro fisiológico, aonde eles apresentavam dor.

Com um total de 40 pacientes que completaram os estudos, se obtiveram os resultados de diminuição significativa na intensidade da dor na segunda semana e da frequência da dor na primeira semana. Os pacientes tratados com mais toxina botulínica tipo A tiveram melhora da dor até o final do estudo. Consequentemente tiveram mais respondedores ao tratamento no grupo da TxBo-A, com 68,18% do que no grupo placebo, com 15% dos participantes.

Portanto pode-se concluir que a aplicação de toxina botulínica (TxBo-A) pode ser uma maneira segura, eficaz e até inovadora para o controle da dor da neuralgia trigeminal.

No quarto artigo, Carlos Zúñiga et al 2008. num ensaio clínico administraram de 20 a 50 unidades de toxina botulinica em zonas de gatilhos, em pacientes que apresentavam o envolvimento do ramo mandibular, além de aplicação nos músculos masséteres.

A avaliação foi feita semanalmente, usando a escala visual analógica (EVA) para a dor, onde dez dos pacientes relataram um benefício perceptível a partir das injeções do medicamento, com redução ou até mesmo desaparecimento, durante até 60 dias.

Os resultados posteriormente apresentados sugerem que a toxina botulinica pode ser uma alternativa útil na terapêutica de pacientes com esse acometimento.

O estudo foi feito com doze pacientes com NT idiopática, sendo 5 homens e 7 mulheres, com as idades variando de 28 a 91 anos, idade média de 58,8 anos, a história da doença apresentou média de 6,2 anos de duração dos episódios de dor.

Em 06 casos a dor afetava o ramo maxilar, em 02 casos os dois ramos, oftálmica e mandibular eram afetados e em 04 casos os ramos oftálmicos e maxilar estavam envolvidos. Quatro casos apresentaram envolvimento lado esquerdo; oito casos, o envolvimento lado direito. Em todos os pacientes a dor pode ser provocada por estimulação sensorial leve em diferentes áreas da pele.

Antes desse experimento todos os pacientes estavam tomando medicamento conhecidos para a melhora da NT, porém todos com pouca eficiência no alívio da dor. Nove pacientes estavam tomando carbamazepina (400 a 1200 mg), 2 oxcarbazepina (600 a 1200 mg), durante pelo menos 3 meses, e um paciente recebeu nenhum tratamento. Estes tratamentos tinham sido mantidos durante os últimos 3 meses. Quatro pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico anterior. Os resultados de MRI foram normais durante todo o teste.

Para a aplicação, foi injetado TxBo-A via subcutânea na área dolorosa, com ênfase nos pontos de gatilhos. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante 08 semanas, utilizando-se da escala visual analógica (EVA).

Dentre todos os pacientes, 10 apresentaram um alívio da dor minutos após a injeção, as zonas de gatilhos foram eliminadas completamente dentro das primeiras 2 semanas, e a área era estimulada sem causar desconforto.

A pontuação média VAS apresentou os seguintes resultados:

- Início: 8,33 (com desvio padrão 1,19)
- Após 8 semanas: 4,08 (com desvio padrão de 4,44).

Apenas 02 pacientes (pacientes 02 e 06) não tiveram respostas com a aplicação da TB. As doses aplicadas variaram de 20 a 50 U.

Em dois pacientes, foram aplicadas injeções adicionais, porém com resultados semelhantes aos que tomaram uma dose menor, estes apresentaram apenas como efeito secundário, a assimetria facial transitória.

Os resultados desse estudo demonstraram que a toxina botulínica possui efeitos benéficos no controle da dor nos casos de NT Idiopática. Esclareceram-se alguns pontos, como sua extrema rapidez na ação da dor, fazendo desaparecer a sintomatologia dolorosa em alguns dos casos apresentados. No entanto na maioria dos casos a dor voltou em 60 dias, 2 meses, sendo este o período normal da ação da toxina botulínica após a primeira aplicação, Entretanto uma das variáveis que interferem no tempo de ação da BTX-A é a atividade muscular, quando for alta pode adiantar a diminuição da eficácia da droga.

Num quinto artigo, desenvolvido por Behnam et al. em 2011 teve por objetivo relatar o resultado de um estudo, que avaliou a eficácia da BTX-A em pacientes com Neuralgia Trigeminal refratárias ao tratamento médico.

Foram tratados 15 pacientes (8 homens e 7 mulheres), todos entre 28 e 67 anos de idade, que sofrem de NT Refratária, desde fevereiro de 2008 a janeiro de 2010. Toda a sintomatologia, como duração, intensidade, frequência da dor, fatores provocadores e ramos afetados, foram avaliados nos seguintes períodos: Primeira semana, primeiro mês e 6 meses após a aplicação.

Foram injetados 50 U de BTX-A na região desencadeadora da dor. A resposta geral ao tratamento foi avaliada através de uma escala de avaliação global do paciente de 9 pontos em comparação com os valores basais. A análise estatística foi realizada pelo teste de análise de variância (ANOVA) para frequência de ataques, o teste de Friedman para a gravidade da dor , e o teste de Wilcoxon Signed, Rank Test para PGA, e todos com o uso do programa SPSS.

Os resultados colhidos após os 6 meses, mostraram que todos apresentaram uma melhora em relação a frequência e a gravidade da dor. Em sete pacientes os sintomas da dor foram completamente erradicado e não

houve a necessidade de uso de medicamento. Em cinco pacientes, a combinação com anti-inflamatórios não hormonais foram suficientes para aliviar os ataques de dor, e três pacientes responderam a anticonvulsivantes após a injeção. Houve um aumento do limiar de dor desses pacientes. O teste ANOVA mostrou uma diferença significativa na frequência dos ataques antes da injeção e após uma semana, um mês e 6 meses após a injeção ($P < .001$). observou uma diferença significativa ($P < 0,001$) entre a gravidade da dor antes e após a injeção e uma melhora significativa em todos os pacientes até seis meses após a injeção ($P < .001$). As complicações incluíram parestesia transitória do ramo bucal em três pacientes.

O estudo conclui que a aplicação de toxina botulínica tipo A para o tratamento da neuralgia trigeminal refratária pode ser eficaz e minimamente invasiva, quanto a outros tipos de tratamentos, como radiofrequência ou cirurgia.

O texto artigo desenvolvido por W. C. Ngeow 2010 relata um caso de paciente com 65 anos de idade, gênero feminino, que reclamou de ataques severos de NT na área nasal externa direita, posteriormente seguido por neuralgia na região mental direita. Estes ataques causavam dor pontual paroxística com períodos livres de dor que se tornaram cada vez mais curtos.

Ela sofria de neuralgia nas segundas e terceiras divisões do nervo trigêmeo direito desde 1973. Ao longo de mais de 30 anos, ela tinha sido tratado com carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, baclofen, e as drogas anti-inflamatórias não-esteróides.

Petidina intramuscular (meperidina) e injeções de morfina não foram capazes de aliviar a sua dor durante os ataques dolorosos. Ao longo dos 30 anos, ela havia realizado o tratamento endodôntico em três dentes, com dois sendo feito recentemente, em 2003, na esperança de aliviar sua dor.

Após inúmeros procedimentos cirúrgicos, neurectomias, com uma delas tendo complicações, o esperado era ela ser livre das dores, mas geralmente necessitava de carbamazepina, a uma dosagem de manutenção de pelo menos 50 mg. Ao todo, ela tinha 14 neurectomias periféricas e 4

parafusos de titânio inseridos. Um dos nervos, o nervo infra-orbital direito, passou por 5 neurectomias ao todo.

Ela sentiu alívio da dor por várias horas diariamente após as injeções de anestésicos diárias de bupivacaína (0,5%) local, ao mesmo tempo em que tomava a maior dosagem tolerável de carbamazepina (600 mg por dia). As injeções foram dadas como infiltração, na zona de gatilho na região nasal externa direita e como um bloqueio do nervo mental sobre a área. Após inúmeras injeções de anestésico local, que forneceu apenas um alívio temporário, a toxina botulínica tipo A foi aplicada.

Cem unidades de BOTOX diluídas em 2,5 ml de solução salina foram injetadas por via subcutânea na zona de gatilho nasal externa direita (60 unidades) e para a região do nervo mental direita (40 unidades).

Foi decidido dar uma dosagem um pouco mais elevada na área nasal externo do que a região mental, devido ao paciente apresentar mais dor na região. Ela alcançou alívio completo da dor na parte externa nasal direita no segundo dia após a injeção de Botox. A dor recorreu cinco meses depois e o local foi novamente injetado com 100 unidades de Botox.

O alívio da dor na região mental era, infelizmente, parcial e o paciente optou por uma neurectomia periférica, a qual foi realizada 2 semanas após a injeção de TxBo.

Baseado na primeira experiência livre de dor após injeções de TxBo, segundo a qual nenhum carbamazepina foi ministrado, foi decidido continuar com uma dose de manutenção de 200 mg de Nesta ocasião. O paciente continuou livre da dor cerca de um ano, após o qual ela optou por submeter a radiocirurgia “estereotáxica gamma knife” quando a dor retornou à direita região nasal externo, devido ao efeito das injeções de Botox não serem duradouras e terem seu custo muito elevado.

O paciente não sofreu de qualquer efeito adverso importante a partir das injeções repetidas da alta dose de BOTOX. Não houve nenhuma interação entre o BOTOX com a carbamazepina. No entanto, observou-se

que o músculo abaixo do orbicular direito foi paralisado e ela perdeu a dobra nasolabial do lado direito da face. Este ligeiramente afetou sua capacidade de "soprar" e na fonação de algumas palavras.

A toxina botulínica é agora reconhecida como sendo eficaz no controle da dor associada a uma variedade de condições, incluindo o espasmo muscular crônica, enxaqueca, espasmo do esfíncter do músculo liso, e dor síndrome da dor miofascial. Mais recentemente, um estudo aberto em 13 doentes com NT intratáveis, mostrou que foi eficaz para a curto prazo (60 a 90 dias) de controle da NT.

Segundo Shehata et al 2013, no sétimo artigo, sendo este um estudo randomizado controlado com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade da toxina botulínica tipo A (Botox) para o tratamento de intratável neuralgia trigeminal idiopática persistente.

Mostrou que a média dos escores de dor de linha de base no grupo placebo e TxBo-A grupo foram de 8,5 e 8,3, respectivamente, sobre a pontuação EVA sem diferença significativa. A redução da dor no ponto final de 12 semanas foi significativa no grupo TxBo-A ($P < 0,0001$), as pontuações EVA em relação à linha de base para o grupo TxBo-A mostrou uma diminuição de 6,5 em comparação com uma diminuição de 0,3 para o placebo. Esta redução significativa nos escores médios da EVA foram registrados do grupo TxBo-A na semana 2 e mantido ao longo dos visitas de acompanhamento. Foi notado a redução significativa da frequência de paroxismos no grupo TxBo-A a partir da semana dois e continuou.

O estudo se deu da seguinte maneira, inicialmente com a seleção de 24 pacientes, sendo dois deles excluídos por terem dificuldades em cumprir a visitas de acompanhamento.

Cada paciente recebeu TxBo-A (BOTOX®) (100 I de Botox em 2ml de solução salina normal, livre de conservante, resultando numa concentração de 5 unidades / 0,1 ml) ou placebo (2 ml de NaCl a 0,9%). As injeções foram aplicadas seguindo o método de identificação da dor utilizando ou nas zonas de gatilho, cada ponto recebeu cinco unidades de TxBo-A / ou 0,1 ml de

placebo por via subcutânea. Em pacientes com envolvimento de raiz mandibular, uma dose maior da toxina foi injetada posteriormente no masseter para evitar efeitos cosméticos indesejados.

Após o estudo ser completado foi concluído que a injeção subcutânea de BTX-A pode resultar em alívio da dor em casos de NT intratáveis minimizando efeitos adversos e pode ser uma opção terapêutica eficaz.

No último artigo, o autor Batifol and Finiels 2016, relata um estudo retrospectivo, que comparou os resultados de injeção de toxina botulínica na zona de referência cutânea dolorosa do ramo do nervo com outro grupo que foi injetado diretamente na zona de gatilho, quando o paciente foi capaz de descrever precisamente nesta zona, se fosse uma área cutânea ou mucosa.

28 pacientes (26 do sexo feminino, 2 do sexo masculino), com idade média de 61 anos (41-88 anos), receberam a injeção de toxina botulínica tipo A entre Janeiro de 2011, a setembro de 2014, a dose que foi usada variou entre 15 e 50 U de TxBo, foi realizada a injeção pela cobertura da zona a ser tratada, após a preparação e a injeção, uma injeção contralateral foi sistematicamente realizada, onde havia um risco de induzir assimetria muscular facial.

Das 28 pacientes que foram injetados, 16, foram sobre toda a área dolorosa, e apenas 12 foram na zona de disparo.

2 pacientes, que foram injetados apenas na zona de gatilho, não relataram melhora sintomática.

20 pacientes não necessitaram de tratamento após 3 meses de injeções.

16 pacientes só precisaram serem aplicados uma vez; para alguns deles, esta foi mais que 2 anos, e não houve nenhuma recorrência desde aquela época.

3 pacientes relataram assimetria facial iatrogênica, que precisava correção posterior.

A avaliação dos efeitos de alívio da dor mostrou uma melhoria notável na escala analógica visual (EAV), computando de uma pontuação média de 7,8 (7-10) antes do tratamento para 0/10 para todas as pacientes que responderam no final do tratamento, os pacientes que precisaram de mais injeções relataram alguns episódios dolorosos residuais durante o tratamento, mas estes foram de curta duração e sempre auto-limitada, e não excedeu de 1 a 3/10 na EAV. Dos 16 pacientes que apresentaram alívio da dor após uma injeção única, 10 deles têm mantido uma pontuação VAS de 0/10.

A percentagem total da eficácia de toda a série clínica foi de quase 93%, 2 pacientes (7,14%) não mostraram nenhuma melhoria significativa.

Conclusão

Através da revisão da literatura sobre o uso da toxina botulínica tipo A no controle da dor na neuralgia trigeminal, pôde-se concluir que a mesma apresenta resultados positivos em relação a diminuição da dor, sua frequência e gravidade. Seu efeito mantido em torno de 4 meses. A TxBo-A não apresenta reações adversas graves, sendo bem tolerada pela maioria dos pacientes e, portanto, pode ser uma opção útil e segura para os paciente que já não respondem mais ao tratamento medicamentoso cirúrgico.

Referências

1. Aline Marciano, Uberlei Aguiar, Patrícia Guedes Maciel Vieira, Sérgio Ricardo Magalhães. TOXINA BOTULÍNICA E SUA APLICAÇÃO NA ODONTOLOGIA. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 4, n. 1, p. 65-75, 2014.
2. Batifol D, Finiels PJ - Botulinum Toxin In Trigeminal Neuralgia: Which is the Best Way of Delivery?. J Spine Neurosurg 5:4. 2016.
3. 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 Endodontics , Volume 111 , Issue 1 , 47 – 50, 2016
4. Bruna Miroski Gonçalves. Uso da Toxina Botulínica em Odontologia, UFCS 2013.
5. Gustavo Adolfo Terra Quesada, Carlos Eduardo Baptista, Daiana Sobroza Pedroso, Douglas Lopes Flores. NEURALGIA TRIGEMINAL - DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO. Revista Dentística on line – ano 5, número 11, janeiro / junho, 2005.
6. Helitana Mara FRIZZO, Paulo Norberto HASSE, Rodrigo Marcelo VERONESE. NEURALGIA DO TRIGÊMEO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ANALÍTICA. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial v.4, n.4, p. 212 - 217, out/dez – 2004.
7. Hu, Y., Guan, X., Fan, L., Li, M., Liao, Y., Nie, Z., & Jin, L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. The Journal of Headache and Pain, 14(1), 72. <http://doi.org/10.1186/1129-2377-14-72>, 2013.
8. Jéssica De Cássia Marques Leocádio, Lucas Cardoso Santos, Maiani Conrado De Almeida Sousa, Neylon José De Castro Gonçalves, Ilton Canêdo Campos. NEURALGIA DO TRIGÊMEO – UMA REVISÃO DE LITERATURA. – BJSCR Vol.7,n.2,pp.33-37 (Jun - Ago 2014).

9. Ngeow, Wei Cheong et al. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics , Volume 109 , Issue 3 , e47 - e50.
10. Sposito MMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. Acta Fisiátr. 2009;16(1):25-37.
11. T, Ülkü et al. Botulinum Toxin and Intractable Trigeminal Neuralgia. Clinical Neuropharmacology: Volume 28 - Issue 4 - pp 161-162 - July/August 2005
12. Wu CJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia. 2012 Apr;32(6):443-50. doi: 10.1177/0333102412441721. Epub 2012 Apr 5.
13. ZUNIGA, Carlos et al . Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 66, n. 3a, p. 500-503, Sept. 2008.