

Catarina Teixeira Pereira

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Catarina Teixeira Pereira

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Catarina Teixeira Pereira

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

Catarina Teixeira Pereira

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

RESUMO

A qualidade de vida é um bem primário a todo o ser humano!

A nevrálgia do trigémio é uma algia crónica que, geralmente, é unilateral e afecta mais o sexo feminino. No entanto, existem vários possíveis tratamentos para o alívio da dor, sendo o de 1ª linha farmacológico (CBZ).

Como a ciência é um mundo de constante inovação, a toxina botulínica, uma potente neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, tem ganho uma atenção especial pela área da medicina dentária.

A BTX-A tem vindo a ser usada através de injeções intradérmicas ou subcutâneas, variando a sua localização consoante a área afectada. Quando usada a BTX-A na NT, provoca um efeito de analgesia. Contudo, existem efeitos adversos, embora de leves a moderados e transitórios.

Embora a falta de estudos relativos à eficácia da terapêutica, conclui-se que os efeitos adversos causados pela BTX-A não se sobrepõem aos benefícios do seu uso.

Palavras-Chave: Nevralgia do Trigémio, Toxina Botulínica, Eficácia e Terapêutica.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

ABSTRACT

Quality of life is a primary and basic good for every human being!

Trigeminal neuralgia is a chronic algia that usually is unilateral and it affects more females. However, there are several possible treatments for pain relief being the first pharmacological line (CBZ).

Science is a world of constant innovation, botulinum toxin, a potent neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, has gained special attention in the área of dentistry.

TBX-A has been used through intradermal or subcutaneous injections, varying its location depending on the affected area. When used TBX-A in TN, it causes na analgesic effect. However, there are adverse effects, from mild to moderate and even temporary.

Although the lack of studies on the efficacy of the therapy, it's concluded that the adverse effects caused by TXB-A don't overlap the benefits of it's use.

Key-Words: Trigeminal Neuralgia, Botulinum Toxin, Efficacy and Therapy.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigêmio

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, com todo o meu amor e gratidão, porque sem eles nada disto seria possível, por todo o esforço que fizeram por mim ao longo da minha vida e para que conseguisse finalizar este capítulo tão importante da minha vida. Desejo ter sido merecedora do esforço dedicado por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto à minha formação.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

AGRADECIMENTOS

Agradeço em particular aos meus pais, à minha avó e ao meu namorado, que me acompanharam e apoiaram incondicionalmente na realização deste sonho, pelo constante apoio nas horas de dificuldade ao longo da vida e do curso.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Falcão, agradeço a sua disponibilidade, dedicação e partilha de saber.

Por último, mas não menos importante, à Universidade Fernando Pessoa e aos docentes que me acompanharam no curso de Medicina Dentária 2018/2019, por todas as aprendizagens, partilhas e cumplicidade.

Obrigada!

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ABREVIATURAS	xi
I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	2
1. A NEURALGIA DO TRIGÉMIO	2
2. A TOXINA BOTULÍNICA	3
3. TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA	4
4. EFEITOS ADVERSOS.....	5
5. EFICÁCIA DO SEU USO	7
III. DISCUSSÃO.....	11
IV. CONCLUSÃO	13
V. BIBLIOGRAFIA	14

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Ramos afectados na nevralgia do trigémio	2
Figura 2 – Bactéria <i>Clostridium botulinum</i>	3
Figura 3 – Uma das técnicas de administração.....	4
Figura 4 – Assimetria facial	5
Figura 5 – Disfagia	5
Figura 6 – Ptose da sobrancelha.....	6
Figura 7 – Músculos afectados pela NT.....	7

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

ABREVIATURAS

CBZ – Carbamazepina

EFNS – European Federation of Neurological Societies

BTX-A (TXB-A) – Toxina Botulínica tipo A (Botulinum Toxin Type A)

SNARE – Soluble N-ethylamide-sensitive-factor at attachment protein receptors

VAS – Escala Visual Analógica

PGIC – Escala de Impressão Global de Pacientes

NT (TN) – Nevralgia do Trigémio (Trigeminal Neuralgia)

NPH – Nevralgia Pós-Herpética

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

I. INTRODUÇÃO

Numa sociedade cada vez mais envelhecida tendemos a deparar-nos com dores provenientes de um cansaço físico/celular mais frequente, sendo que a taxa de incidência das mesmas se situa em idades superiores aos 50 anos. Estas dores paroxísticas afectam cada vez mais a qualidade de vida de todos os indivíduos que delas sofrem mexendo, assim, com o seu emocional, físico, comportamental e, até, laboral (Lunde *et al.*, 2016).

Uma das muitas dores associadas é a nevralgia do trigémio, sendo esta uma algia facial que surge pelos 50 anos, mais frequentemente no sexo feminino, com pico de incidência pelos 60-70 anos. A terapêutica, de 1ª linha, para a nevralgia do trigémio é a carbamazepina (CBZ), cuja eficácia é tão elevada que, segundo alguns autores, a falta de resposta deverá pôr em dúvida o diagnóstico (Sá, 2009).

No entanto, a toxina botulínica, uma potente neurotoxina, tem ganho uma atenção especial pela área da medicina dentária, uma vez que ao nível estético já é usada e tem sido estudado o seu uso na terapia desta nevralgia. Ao longo dos anos debatemo-nos com os possíveis usos da toxina botulínica nas diversas áreas avaliando os seus benefícios e riscos fazendo um balanço dos mesmos relativamente a esta demanda (Zhang *et al.*, 2017).

O objectivo do presente trabalho teve como base a revisão da literatura sobre o uso da toxina botulínica como terapêutica da nevralgia do trigémio. Para a concretização do mesmo, realizou-se uma revisão bibliográfica recorrendo à biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e às seguintes bases de dados online: Pubmed, B-on e Google Académico.

Os critérios escolhidos na pesquisa incluíram bibliografia em português, inglês e espanhol. Sendo que, os artigos remetem a um intervalo de busca de 2016 até ao ano actual, excepto o livro e a revista referenciados. As palavras-chave usadas nesta pesquisa foram: nevralgia do trigémio, toxina botulínica, eficácia e terapêutica.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

II. DESENVOLVIMENTO

1. A NEURALGIA DO TRIGÉMIO

A nevralgia do trigémio é uma dor facial excruciante que envolve o V par craniano (nervo trigémio) e os seus ramos (V1, V2 e V3). A dor normalmente é unilateral (frequentemente do lado direito da face), dura segundos ou minutos, e é sentida à volta da maxila (V2) e da mandíbula (V3) e, menos comum, na área frontal da cabeça e da órbita (V1) (Lunde *et al.*, 2016).

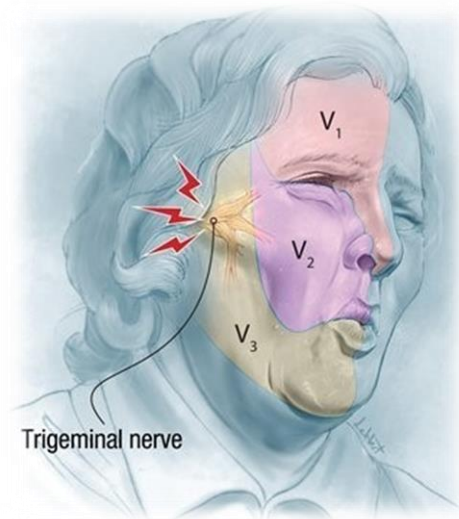


Figura 1: Ramos afetados na Nevralgia do Trigémio

Normalmente, a dor é espontânea mas pode ser desencadeada por estímulos, como por exemplo, a ação do vento a incidir na face ou mesmo estímulos sensoriais leves (Lunde *et al.*, 2016) como escovar os dentes, lavar a cara e ingerir líquidos (Zhang *et al.*, 2017). A dor é descrita como severa, aguda e assemelha-se a um choque elétrico (Morra *et al.*, 2016).

A nevralgia do trigémio pode classificar-se em:

- ✚ Nevralgia do Trigémio tipo I (dor lancinante tipo choque eléctrico);
- ✚ Nevralgia do Trigémio tipo II com dor concomitante (dor contínua por mais tempo);
- ✚ Nevralgia do Trigémio associada a outras patologias (ex: tumores; esclerose múltipla);
- ✚ Nevralgia do Trigémio pós-traumática (após trauma, por exemplo, protético);
- ✚ Nevralgia do Trigémio pós-herpética (após o surgimento do vírus do herpes).

Assim sendo, “a nevralgia do trigémio cursa por paroxismos de dor que podem repetir-se, dia e noite durante semanas, seguindo-se períodos de acalmia. Estes períodos de remissão têm duração variável, indo de meses a 1 ano ou mais. À medida que o tempo passa, os episódios dolorosos tornam-se mais severos e as remissões mais curtas” (Sá, 2009).

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

A nevralgia do trigémio ocorre, normalmente, na meia-idade e durante a idade adulta com maior incidência no sexo feminino (Lunde *et al.*, 2016). A prevalência desta doença ocorre em cada 4 a 29 pessoas por cada 100.000 habitantes do mundo (Boru *et al.*, 2017).

No entanto, para que a nevralgia do trigémio seja diagnosticada correctamente, sendo o diagnóstico clínico, impõe-se a realização de exame neurológico (neuroimagem), assim como do resto da cabeça e do pescoço (Sá, 2009).

E, como caminhamos para um mundo em que para cada doença existirá uma cura, existem duas grandes estratégias terapêuticas: farmacoterapia e neurocirurgia (Shackleton *et al.*, 2016). De acordo com as guidelines do EFNS os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, foram considerados o tratamento de 1ª linha para a nevralgia do trigémio (Lunde *et al.*, 2016).

Sendo assim, o tratamento inicial da nevralgia do trigémio é farmacológico a menos que sejam casos de farmacoresistência e que induzam a procura de novas estratégias, como tem sido o novo surgimento da técnica com o uso de toxina botulínica como terapêutica, com resultados prometedores (Álvarez *et al.*, 2017).

2. A TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma neurotoxina que é produzida de maneira natural durante a esporulação de uma bactéria gram positiva: a *Clostridium botulinum*. Esta toxina tem sete subtipos antigénicos: A, B, C, D, E, F e G. No entanto, só dois dos subtipos podem ser usados clinicamente - A e B -, sendo que a toxina botulínica tipo A é a mais utilizada (Álvarez *et al.*, 2017).

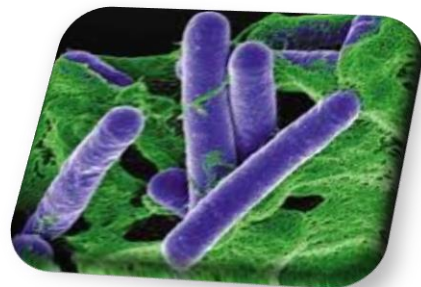


Figura 2: Bactéria *Clostridium botulinum*

A toxina botulínica tipo A (BTX-A) é uma das potentes neurotoxinas que tem vindo a mostrar resultados prometedores (Lunde *et al.*, 2016). Esta exotoxina era inicialmente usada com um fim medicinal: profilaxia do blefarospasmo e do espasmo hemifacial. No entanto,

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

com o decorrer dos anos, a BTX-A tem vindo a ser usada no alívio das enxaquecas crónicas e em outros tipos de dor de cabeça (Zhang *et al.*, 2017).

A BTX-A actua bloqueando a libertação de acetilcolina a partir das terminações nervosas pré-sinápticas por interferir com a actividade das proteínas SNARE (Shackleton *et al.*, 2016). Esta neurotoxina atua nas junções neuromusculares causando relaxamento muscular (Morra *et al.*, 2016) e, apesar da sua ação no tónus muscular, tem sido usada, também, para efeitos analgésicos (Shackleton *et al.*, 2016).

3. TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

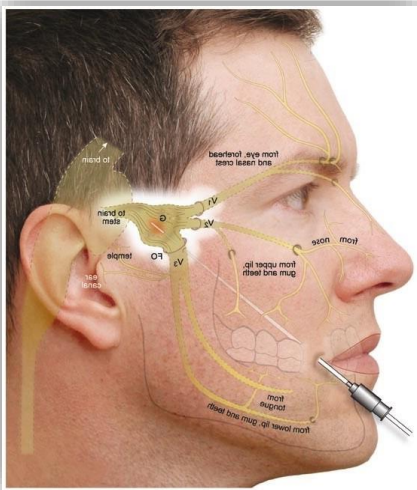


Figura 3: Uma das técnicas de administração

Na nevralgia do trigémio, a maioria dos estudos refere que a BTX-A foi administrada por via subcutânea ou intradérmica com doses fracionadas variando entre 2,5 a 7,5 ul/cm² na área dolorosa, não sendo ultrapassados os 200ul no total. Após a demarcação da área dolorosa, que é realizada através do tacto, são determinados três pontos equidistantes para a aplicação de BTX-A (Talarico, 2014).

De seguida, utilizamos uma agulha dentária de 0.40 a 0.50mm para a injeção.

Para a injeção na raiz maxilar, através da borda superior do arco zigomático, os pacientes estão sentados e as suas cabeças apoiadas por um encosto de cabeça. Na borda superior do arco zigomático, entre a orelha externa e a borda orbital, a agulha é apontada para o osso zigomático do outro lado do crânio (formando ângulos obtusos para a frente e para abaixo) a uma profundidade de 50mm em redor do gânglio pterigopalatino (Boru *et al.*, 2017).

Para a injeção na raiz mandibular, através da borda inferior do arco zigomático, a posição do paciente é a mesma: sentado e com a cabeça apoiada por um encosto. Sendo que a diferença é a boca que, neste tipo de injeção, está ligeiramente aberta. A agulha é apontada

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

transversalmente ao longo da base do crânio para o meio e inserida abaixo do arco zigomático. Depois de atingir o processo pterigóide, a agulha é levemente retirada e girada cranio-oralmente 5 a 10 mm e a solução é administrada em torno do gânglio trigeminal (Boru *et al.*, 2017).

No entanto, as técnicas de administração variam quanto à localização da área afectada: podem ser aplicadas em linhas quadriculadas ou dispostas em leque (Talarico, 2014).

4. EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos locais são principalmente dor no local da injeção, erupção cutânea e edema. A disseminação da toxina para os tecidos próximos é possível e pode levar à fraqueza ou paralisia muscular e subsequente assimetria facial (Fig.4). Existem efeitos associados a essa difusão da toxina que podem causar respostas autonómicas e fraqueza muscular regional ou sistémica. Náuseas, incontinência urinária, convulsões, febre, xerostomia e disfagia (Fig.5) são, também, efeitos adversos possíveis principalmente em pacientes com doenças concomitantes preexistentes, mas não tão frequentes (Moreau *et al.*, 2017).



Figura 4: Assimetria facial

Um outro efeito adverso, sendo este mais frequente mas apenas transitório, é a ptose da sobrancelha (Fig.6). Para evitar este efeito colateral, as injeções na testa devem ser administradas 1,5 a 2cm acima da borda orbital superior. As injeções da bochecha são separadas por uma distância de, aproximadamente, 10 a 15



Figura 5: Disfagia

mm e administradas na região superior da mesma, minimizando assim, ainda, o risco de um outro efeito adverso: canto da boca caído. E, para reduzir o edema pós injeção e os efeitos

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

adversos relacionados à difusão da BTX-A, aumentamos as doses da mesma administrada (Lunde *et al.*, 2016).

No que diz respeito à segurança da injeção com BTX-A propriamente dita houve dois efeitos colaterais: assimetria facial e edema/hematoma no local da mesma e, ambos, foram geralmente bem tolerados e de natureza transitória (Morra *et al.*, 2016).

Podemos então verificar que os efeitos adversos são geralmente entre leves a moderados e transitórios. Os principais riscos parecem estar relacionados com a dose total de injeção e a frequência com que a mesma é administrada devido a possíveis reações imunes contra a toxina. Doses superiores a 600 unidades de BTX-A que possam ocorrer a cada 3 meses podem levar a um aumento do risco de desenvolver efeitos adversos graves. (Moreau *et al.*, 2017).



Figura 6: Ptose da sobrancelha

Assim sendo, para minimizar o risco de disseminação indesejável da toxina devem ser tomadas em conta quatro considerações importantes (Moreau *et al.*, 2017):

- ✚ Anatomia: tecidos adjacentes e estruturas tais como planos faciais, vasos sanguíneos, glândulas, deglutição e musculatura de sustentação das vias aéreas e nervos;
- ✚ Volume de toxina na injeção;
- ✚ Uso de um vasoconstritor para limitar a difusão da toxina;
- ✚ Dosagem de toxina.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

5. EFICÁCIA DO SEU USO

A gravidade da dor é avaliada através de uma escala: VAS (Escala Visual Analógica) de acordo com uma pontuação analógica visual de 11 pontos. A resposta global ao tratamento, já efectuado, é avaliada através da escala de impressão global de pacientes (PGIC). O PGIC é uma autoavaliação da mudança geral do paciente desde o início de um estudo, de acordo com uma escala de 7 pontos: 1 - extremamente melhorada; 2 - muito melhorada; 3 - minimamente melhorada; 4 - sem alteração; 5 - minimamente pior, 6 - muito pior e 7 - extremamente pior (Boru *et al.*, 2017).

Em teoria, a toxina botulínica tem potenciais vantagens quando comparada a analgésicos orais, seja pela sua longa duração de acção (aproximadamente três meses), pela facilidade de ser administrada directamente no ponto doloroso, pela sua excelente tolerabilidade, seja pelo seu perfil de segurança e ausência de efeitos sistémicos (Talarico, 2014).

E, portanto, existem evidências moderadas a favor do uso de BTX-A como alternativa aos tratamentos tradicionais. A BTX-A foi recentemente explorada como uma opção para proporcionar alívio da dor com efeitos colaterais mínimos em pacientes com NT ou NPH (Shackleton *et al.*, 2016).

Pode-se inferir a partir de vários estudos que uma dose entre 25 e 50 U pode ser preconizada para a dor intra-oral, dividindo a dose total em múltiplas injeções para cobrir a principal área da dor. Além disso, parece razoável recomendar uma injeção lenta com lidocaína para limitar a dor no local da injeção, um efeito colateral comum das injeções de BTX-A (Moreau *et al.*; 2017).

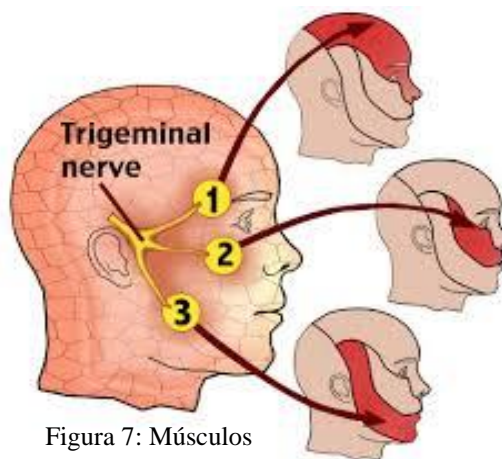


Figura 7: Músculos afetados pela NT

Estas vantagens sugerem que injeções intradérmicas ou submucosas locais de BTX-A podem ser uma terapia promissora para a NT (Zhang *et al.*, 2017).

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

Shackleton *et al.* (2016), refere que o papel da BTX-A no tratamento da dor em pacientes que sofrem de nevralgias crónicas foi avaliado em seis estudos duplamente cegos, randomizados e controlados por placebo. Em três dos estudos incluídos, pelo menos, 50% teve redução da dor. Defende que todos os seis estudos encontraram na BTX-A um tratamento efectivo mas, embora houvesse resultados estatisticamente significativos na redução da dor, cinco dos seis estudos tinham um risco claro de viés. Tudo isto deve-se ao pequeno número de estudos que foram qualificados para serem agrupados nesta meta-análise logo, as evidências foram moderadas. Os resultados deste estudo são, então, aplicáveis a indivíduos entre 27 e 90 anos de idade, que já sofreram NT ou NPH e tiveram ou sucesso marginal para o tratamento médico convencional, ou tornaram-se refractários ao seu tratamento médico. No entanto, a evidência não se aplica a mulheres grávidas ou em período de lactação, nem a pessoas com infecção local ou outros problemas de pele no local da dor. Contudo, não foram relatados efeitos colaterais adversos significativos e foi demonstrado que a BTX-A pode vir a ser benéfica no tratamento da dor na NT e NPH.

Lunde *et al* (2016), apoiou-se num relato do caso clínico de um indivíduo do sexo masculino e com 60 anos de idade. Durante a administração das injeções, para aumentar a simetria, foram oferecidas injeções de BTX-A no lado não afectado. Uma semana após a injeção, não houve redução na intensidade da dor e apesar do inchaço no local da injeção e da ptose discreta da sobrancelha distal, o paciente não relatou nenhum evento adverso relacionado à injeção tardia. Nas 24 horas seguintes relatou redução significativa da dor e, além de uma pequena área de sensação de queimação, ele já tinha sentido o alívio total da dor. Nos 4 dias seguintes, a dor do tipo queimado desapareceu completamente. Ao longo das próximas 5 semanas, uma redução gradual da medicação para a dor foi, portanto, realizada. As injeções foram repetidas regularmente a cada 12–16 semanas, após 28 meses de injeções repetidas de BTX-A, não teve nenhum episódio recorrente da dor paroxística aguda. O paciente está actualmente sem dor, com boa saúde e a exercer o seu trabalho em período integral. Assim sendo, o tratamento com BTX-A tem sido usado com sucesso como monoterapia neste paciente.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

Morra *et al* (2016), usou ensaios clínicos randomizados de vários outros autores. A quantidade de injeção de BTX-A, a via de injeção, o número de injeções e o local da injeção variaram entre os estudos. Usou um total de 178 pacientes (99 no grupo BTX-A e 79 no grupo controlo do placebo) que foram incluídos em quatro ensaios. Em relação à segurança da BTX-A, houve dois efeitos adversos relatados relacionados com a injeção: assimetria facial e edema / hematoma no local da injeção, e ambos foram geralmente tolerados e de natureza transitória. A ocorrência geral de assimetria facial no grupo BTX-A variou de 2-5 pacientes, enquanto que para o edema / hematoma variou de 1 a 2. A assimetria facial recuperou em 5 a 7 semanas, enquanto o edema / hematoma em 5 a 6 dias. O efeito global favoreceu a BTX-A em comparação com o placebo.

Moreau *et al* (2017), apoia a sua teoria em diversos autores. Sendo que em 1970 a BTX-A era usada para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e distonia focal. Actualmente a BTX-A tem sido amplamente utilizada no tratamento de condições caracterizadas por contracções musculares excessivas e / ou envolvendo o sistema colinérgico. Os efeitos adversos locais são principalmente dor no local da injeção, erupção cutânea e edema. A disseminação da toxina para os tecidos vizinhos é possível e pode levar à fraqueza ou paralisia muscular e, subsequente, assimetria facial. Doses superiores a 600 U de TBA com injeções de acompanhamento que ocorrem a cada 3 meses podem levar a um aumento do risco de desenvolver eventos adversos graves. Além disso, o uso de BTX-A na dor orofacial pode levar a um aumento do risco de efeitos adversos em comparação com outras regiões. Os estudos e dados revisados relevantes sugerem um efeito potencial e promissor da BTX-A no tratamento da dor neuropática do trigémio.

Álvarez *et al* (2017) realizou uma revisão bibliográfica apoiada em ensaios clínicos aleatórios frente ao placebo. Mas apoia que não existe nenhum efeito adverso grave e que primariamente a NT deve ser tratada farmacologicamente e, só, havendo farmacoresistência é que se fala em injeções de BTX-A. Apenas teríamos de ter em conta a limitação motora que a BTX-A poderia causar – paralisia facial - e, posteriormente, poder desencadear efeitos adversos sistémicos.

Zhang *et al* (2017), realizou um estudo com uma amostra de 100 pacientes. O julgamento foi aprovado pelo comité de ética local. Os pacientes foram randomizados em um grupo de dose única ou dose repetida. No fim do tratamento os indivíduos foram avaliados

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

nas devidas condições e foi verificado que não existia diferença significativa entre uma única dose e doses repetidas.

Boru *et al* (2017), realizou um estudo com um total de 27 pacientes, em que a idade variou entre os 27 aos 77 anos. Eram seis homens e vinte e uma mulheres. Em dez pacientes a NT afectou apenas uma raiz. O contrário se verificou, que em dezassete pacientes foram afectadas duas raízes. Avaliação do PGIC: 15/27 (55,5%) dos pacientes relataram que melhorou muito ou que melhoraram o score de dor na primeira semana, 21/27 (77,7%) dos pacientes relataram um score de dor muito melhor ou muito melhorado no segundo mês e 23/27 (85,1%) dos pacientes relataram um score de dor muito melhor ou muito melhorado no sexto mês. Apenas um paciente sentiu fraqueza facial a curto prazo no lado da injeção, este efeito colateral desapareceu dentro de dois meses. A fraqueza do masseter no lado da injeção foi observada em 2 pacientes e, após a terceira injeção, permaneceu leve e permanente. Evidências de revisão sistemática mostraram que apenas 4 estudos randomizados controlados foram realizados até 2016. No total, 176 pacientes com TN foram tratados. De acordo com os seus resultados, a BTX-A é uma substância significativamente eficaz e benéfica no tratamento da NT, quando comparada com o uso de placebo.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

III. DISCUSSÃO

A toxina botulínica tem sido amplamente utilizada na cosmetologia e na estética e, actualmente, sofreu uma grande expansão devido ao interesse demonstrado em aplicar esta potente neurotoxina para aliviar as enxaquecas crónicas e outros tipos de dor de cabeça (Zhang *et al.*, 2017).

Uma vez que a toxina botulínica é uma potente neurotoxina, que atua nas junções neuromusculares (Morra *et al.*, 2016) e, apesar da sua ação no tónus muscular, tem sido usada, também, para efeitos analgésicos (Shackleton *et al.*, 2016), levantam-se aqui algumas questões:

- ❖ Será a toxina botulínica capaz de amenizar a dor da nevralgia do trigémio?
- ❖ Será a sua administração segura para os indivíduos?
- ❖ Será que os efeitos adversos se sobrepõem aos seus benefícios?
- ❖ Será esta uma técnica futurista?

Sabe-se que, em teoria, a toxina botulínica tem potenciais vantagens quando comparada a analgésicos orais, seja pela sua longa duração de acção, pela facilidade de ser administrada directamente no ponto doloroso, pela sua excelente tolerabilidade, seja pelo seu perfil de segurança e ausência de efeitos sistémicos (Talarico, 2014).

Assim sendo, a BTX-A foi recentemente explorada como uma opção para proporcionar alívio da dor (Shackleton *et al.*, 2016) provando, posteriormente, a sua eficácia.

Contudo, todos os autores estão em concordância de que foram relatados efeitos adversos mas, geralmente, entre leves a moderados, e de natureza transitória (Moreau *et al.*, 2017), o que demonstra o benefício do uso da BTX-A no tratamento da dor provocada pela NT e NPH (Shackleton *et al.*, 2016).

Essa vantagem sugere, então, que sejam usadas injeções intradérmicas ou submucosas locais de BTX-A (Zhang *et al.*, 2017) mas sempre com limitações: doses superiores a 600 unidades de BTX-A que possam ser administradas a cada 3 meses podem levar a um aumento do risco de desenvolver efeitos adversos graves (Moreau *et al.*, 2017).

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

No que diz respeito aos tratamentos de dose única e repetida de BTX-A, foram amplamente comparáveis em eficácia e segurança. Os estudos sugerem que a dosagem repetida não tem vantagem sobre a dosagem única de BTX-A para a NT e que a dose deve ser ajustada individualmente (Zhang *et al.*, 2017). Além disso, a dose é preferencialmente considerada pela área a ser infiltrada, então devemos também considerar a conveniência da dosagem por ponto de injeção, em vez de uma só dosagem numa dose total, o que pode induzir a sobredosagem por área.

Se será uma técnica ou mesmo terapia futurista? Pensa-se que sim e todos os autores o apoiam: “as injeções podem ser uma terapia promissora para a NT”.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

IV. CONCLUSÃO

Como a BTX-A demonstrou ter um excelente perfil de segurança, é bem tolerada pelos pacientes, está amplamente disponível e é facilmente administrada (Shackleton *et al.*, 2016), é sugerida pela revisão sistemática como uma opção de tratamento alternativa promissora que pode poupar a necessidade de intervenções cirúrgicas para casos refractários de nevralgia do trigémio no futuro (Morra *et al.*, 2016).

Essa sugestão está fundamentada em resultados que indicaram que os pacientes em tratamento com BTX-A melhoram estatística e clinicamente, tanto a nível da intensidade da dor como a nível da frequência de ataque em cada seguimento (Boru *et al.*, 2017).

Os estudos sugerem que a dose deve ser ajustada individualmente (Zhang *et al.*, 2017) e que estabelecer a situação da toxina botulínica dentro da linha terapêutica do tratamento é um aspecto a estudar, sendo claro que o tratamento de primeira linha continuará a ser farmacológico. No entanto, a administração de toxina botulínica mostrou ser uma estratégia eficaz e segura (Álvarez *et al.*, 2017).

Em todos os artigos, os dados disponíveis enfatizam a necessidade de estudos bem conduzidos na região oro-facial, com critérios de inclusão bem definidos, grandes tamanhos amostrais e parâmetros de resultado operacionalizados (Moreau *et al.*, 2017). A limitação mais importante da maioria dos estudos é a falta de controlo por placebo, sendo que a segunda é a possibilidade de viés devido ao facto de ser um estudo aberto (Boru *et al.*, 2017).

Desta revisão bibliográfica concluímos que, apesar da eficácia provada da toxina botulínica na dor paroxística em causa, devem ser feitos mais estudos pois muitas questões ainda precisam ser respondidas.

O Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigémio

V. BIBLIOGRAFIA

Boru, U. T., *et al.* (2017). Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine*, 96(39).

Castillo-Álvarez, F., de la Bárcena, I. H., & Marzo-Sola, M. E. (2017). Toxina botulínica en la neuralgia del trigémino. *Medicina Clínica*, 148(1), pp. 28-32.

Lunde, H. M. B., *et al.* (2016). Botulinum toxin as monotherapy in symptomatic trigeminal neuralgia. *Headache: the journal of head and face pain*, 56(6), pp. 1035-1039.

Moreau, N., *et al.* (2017). Topical review: potential use of botulinum toxin in the management of painful posttraumatic trigeminal neuropathy. *Journal oral facial pain headache*, 31, pp. 7-18.

Morra, ME., *et al.* (2016). Eficácia terapêutica e segurança da Terapia Botulínica Toxina A na Neuralgia do Trigêmeo: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *O diário de dor de cabeça e dor*, 17(1), p. 63.

Sá, M. J. (2009). *Neurologia clinica: compreender as doenças neurológicas*. Edições Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

Shackleton, T., *et al.* (2016). The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 122(1), pp. 61-71.

Talarico, S. (2014). Botulinum toxin: a new option for the treatment of postherpetic neuralgia? *Revista HUPE*, 13(supp1), pp. 21-27.

Zhang, H., *et al.* (2017). Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *The journal of headache and pain*, 18(1), p. 81.