

Toxina botulínica no tratamento da dor na neuralgia trigeminal: revisão de literatura

Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review

João Gabriel de Azevedo José Romero¹, Roberto Brígido de Nazareth Pedras², Camila Megale Almeida-Leite³

DOI 10.5935/2595-0118.20200185

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neurotoxina botulínica do tipo A tem se mostrado interessante como opção terapêutica complementar ao tratamento convencional da neuralgia trigeminal, sobretudo em pacientes sem resposta satisfatória à farmacoterapia e/ou procedimentos cirúrgicos. Uma revisão da literatura detalhada e abrangente se faz importante para descrever as evidências disponíveis e permitir uma visão crítica sobre o tema. Sendo assim, este estudo teve como objetivo apresentar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre o uso da neurotoxina botulínica do tipo A no tratamento da neuralgia trigeminal.

CONTEÚDO: Foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed e Scielo utilizando-se os seguintes descritores “trigeminal neuralgia and botulinum toxin”. Os critérios de inclusão foram estudos em humanos (estudos abertos e ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo) e revisões sobre o uso da neurotoxina botulínica do tipo A no tratamento da neuralgia trigeminal nos idiomas inglês, espanhol ou português durante o período de janeiro de 2008 a março de 2020. Apenas 21 artigos preencheram os critérios de inclusão. De um modo geral, os trabalhos demonstraram efeitos significativos da neurotoxina botulínica do tipo A na diminuição da intensidade da dor e no número de episódios paroxístmicos, assim como na melhoria da qualidade de vida.

CONCLUSÃO: O uso da neurotoxina botulínica do tipo A no tratamento da neuralgia trigeminal refratária apresenta resultados

promissores, mas são necessários novos estudos para ampliação do conhecimento e consolidação dessa alternativa terapêutica.

Descritores: Dor facial, Neuralgia do trigêmeo, Toxinas botulínicas.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Botulinum neurotoxin type A has been an interesting therapeutic complement to the conventional treatment of trigeminal neuralgia, especially in patients without satisfactory response to pharmacotherapy and/or surgical procedures. A detailed and comprehensive literature review is important for the description of the available evidence, allowing for a critical view on the topic. Therefore, this study's objective was to describe the scientific evidence on the use of botulinum toxin type A in the trigeminal neuralgia treatment.

CONTENTS: Pubmed and Scielo databases were searched using the descriptors: “trigeminal neuralgia and botulinum toxin”. Inclusion criteria were human studies (open-label, double-blind, randomized, and placebo-controlled trials) and reviews of the use of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia treatment, published in English, Spanish or Portuguese from January 2008 to March 2020. Twenty-one articles met the inclusion criteria. Overall, studies demonstrated that botulinum toxin type A significantly reduced pain intensity and paroxysmal episodes, as well as improved quality of life.

CONCLUSION: Use of botulinum toxin type A in treatment of refractory trigeminal neuralgia shows promising results, but further studies are needed in order to increase the knowledge and consolidation of this therapeutic alternative.

Keywords: Botulinum toxins, Facial pain, Trigeminal neuralgia.

INTRODUÇÃO

A neuralgia trigeminal (NT) é descrita, segundo a *International Headache Society* (IHS), como uma desordem unilateral, caracterizada por dor intensa do tipo choque elétrico, de curta duração, com início e término abruptos, em uma ou mais divisões do nervo trigêmeo¹. A crise dolorosa pode ser desencadeada por estímulos inócuos (alodínia) como falar ou tocar uma área específica da cabeça ou da cavidade bucal denominada zona gatilho².

A NT apresenta incidência de 4,7 casos para 100.000 habitantes na população acima de 50 anos de idade, com predominância para o sexo feminino³. Os critérios diagnósticos da NT são baseados nos parâmetros estabelecidos pela IHS e pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) associados ao histórico do paciente^{1,4}.

João Gabriel de Azevedo José Romero – <https://orcid.org/0000-0002-3891-8648>;
Roberto Brígido de Nazareth Pedras – <https://orcid.org/0000-0001-9781-2774>;
Camila Megale Almeida-Leite – <https://orcid.org/0000-0003-2694-8521>.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Centro Universitário Newton Paiva, Ciências da Saúde/Odontologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Apresentado em 30 de março de 2020.

Aceito para publicação em 10 de maio de 2020.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Camila Megale Almeida-Leite
Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha
31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: camila@icb.ufmg.br

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

A utilização de exames de imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro, auxilia no diagnóstico de alterações anatômicas vasculares, neoplasias e doenças neurodegenerativas, que podem estar relacionadas ao estabelecimento da NT⁵.

Do ponto de vista etiopatogênico, a NT é uma condição complexa e os mecanismos subjacentes não estão completamente esclarecidos. Estudos mais recentes demonstram que a microcompressão vascular não é essencial ao desenvolvimento da NT, evidenciando a relevância de outros mecanismos em seu desenvolvimento^{6,7}. Diversos fenômenos neurofisiológicos, tais como ativação de receptor periférico, transmissão e projeção de informações nociceptivas, convergência aferente em neurônios centrais, desmielinização, transmissão efática e interação entre diversos neurotransmissores e neuromoduladores desempenham um papel fundamental na percepção da dor⁸.

O tratamento para a NT segue as diretrizes da *American Academy of Neurology* (AAN) e da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) que preconizam o tratamento farmacológico como primeira escolha. Os anticonvulsivantes carbamazepina (CBZ) e oxcarbazepina (OXC), bloqueadores dos canais de sódio voltagem-dependentes, são os fármacos mais utilizados⁹. Em casos de insucesso no controle da dor ou quando o conflito neurovascular é evidenciado por exames de imagem, os procedimentos cirúrgicos constituem a segunda linha de tratamento^{9,10}.

A neurotoxina botulínica (BoNT) é derivada da bactéria *Clostridium botulinum* e é caracterizada por um grupo de proteínas de cadeias homólogas com sete sorotipos (A, B, C1, D, E, F e G). A forma ativa consiste em uma cadeia leve proteolítica de 50kDa ligada a uma cadeia pesada de 100kDa através de uma ligação dissulfeto e ligações não covalentes. A BoNT é conhecida e utilizada mundialmente para tratamentos estéticos e para tratamento de alguns distúrbios como distonia e espasmos musculares^{11,12}.

A BoNT do tipo A (BoNT/A) inibe a liberação da acetilcolina (ACh) nas terminações nervosas colinérgicas dos nervos motores, pois impede que as vesículas de ACh se liguem à membrana para liberação do conteúdo e posterior ligação aos receptores na membrana pós-sináptica. Esse bloqueio leva ao efeito estético e terapêutico desejado, pois enfraquece o músculo por um período de três a quatro meses¹³. Além desse mecanismo, foi sugerido que a BoNT/A poderia inibir a liberação de neuropeptídeos locais, tais como a substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e glutamato. Ainda, a BoNT/A pode inibir a inflamação neurogênica e a sensibilização periférica, apesar do mecanismo de ação específico ainda não estar totalmente esclarecido. Devido a essas características, o uso da BoNT/A é um potencial meio para tratamento da dor¹¹.

Atualmente, seu uso terapêutico está se expandindo de maneira exponencial, inclusive no tratamento de condições dolorosas crônicas, sobretudo em função da melhor compreensão de seus mecanismos de ação, bem como pela eficácia e segurança¹⁴. A BoNT é segura e bem tolerada quando comparada às terapias farmacológicas convencionais para dor crônica, principalmente devido aos efeitos adversos produzidos pelos fármacos¹⁵.

Com relação à NT refratária ao tratamento convencional farmacológico, a BoNT/A tem se mostrado uma alternativa interessante. Os resultados dos ensaios clínicos mostram eficácia na maioria dos pacientes, com redução ou desaparecimento completo da dor. Com

base nisso, considera-se que a BoNT/A pode representar uma opção terapêutica associada ao tratamento farmacológico convencional da NT, sobretudo para aqueles pacientes que não foram totalmente responsivos à terapia inicial e/ou apresentam contraindicações para procedimentos cirúrgicos¹⁴.

Apesar das indicações, a confiabilidade dos estudos ainda é questionada devido às diversas metodologias utilizadas nos ensaios clínicos. Sendo assim, uma revisão abrangente da literatura se faz importante para o esclarecimento das evidências disponíveis, permitindo uma visão crítica sobre o tema. Com base no exposto, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura e apresentar as evidências disponíveis sobre o uso da BoNT/A no tratamento da dor na NT.

CONTEÚDO

Com a finalidade de analisar criticamente as evidências científicas a respeito do uso da BoNT/A no tratamento da NT, foram realizadas buscas não sistemáticas nas bases de dados Pubmed e Scielo utilizando-se os seguintes descritores: “trigeminal neuralgia” e “botulinum toxin”. Os critérios de inclusão foram estudos em humanos (estudo aberto ou ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo) e revisões de literatura publicadas em inglês, espanhol ou português, durante o período de janeiro de 2008 a março de 2020.

Conforme mostra a figura 1, foram encontrados 105 artigos, dos quais 21 preencheram os critérios de inclusão. Dentre esses, 14 artigos são estudos em humanos e 7 são revisões de literatura. Os 84 artigos excluídos consistiam em relatos de casos, cartas ao editor, revisões do uso da BoNT em dor crônica ou neuropática em geral, descrições de técnicas, publicações em outros idiomas ou estavam indisponíveis para acesso.

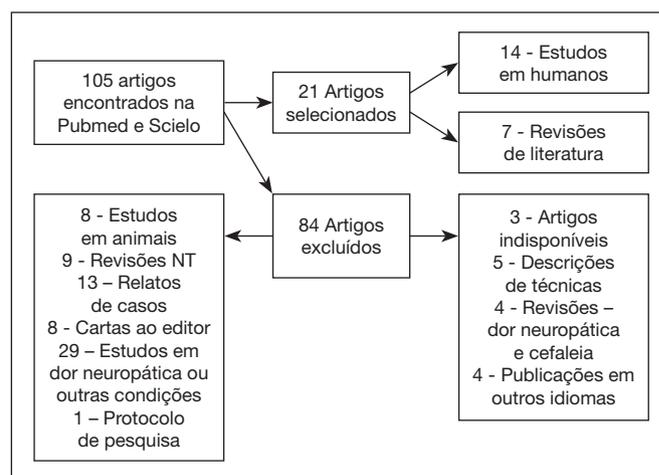


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Estudos clínicos

Dentre os estudos clínicos incluídos nesta revisão, 10 eram estudos abertos e quatro eram ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo, descritos a seguir em ordem cronológica. Um estudo aberto avaliou o uso da BoNT/A no tratamento da NT refratária em 12 pacientes. O protocolo de aplicação seguiu a injeção subcutânea de 20-50 U da BoNT/A nas zonas ga-

tilho e, nos casos de acometimento do ramo mandibular do nervo trigêmeo, a BoTN/A também foi aplicada no músculo masseter. Todos os pacientes foram avaliados semanalmente durante 8 semanas e a frequência de episódios paroxísticos e a intensidade da dor com uso da escala analógica visual (EAV) foram analisadas. Os resultados mostraram redução da intensidade da dor e dos episódios paroxísticos ao final do período de avaliação¹⁶.

Um outro estudo, com amostra de 15 pacientes com NT refratária, utilizou o protocolo de injeção de 50-100U de BoNT/A em cada zona gatilho. Todos os pacientes foram avaliados antes do estudo, 1 semana e 1 mês após as injeções, quando foram coletadas informações em relação à intensidade da dor através da EAV, frequência de episódios paroxísticos e resposta global. Os resultados encontrados mostraram que todos os pacientes apresentaram melhora significativa quanto à frequência dos ataques e à intensidade da dor em até 6 meses após a terapia com BoNT/A¹⁷.

Um ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo avaliou 42 pacientes com NT refratária. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: 22 pacientes receberam injeção de 75U de BoNT/A em zonas gatilho e 20 receberam solução salina por via intradérmica e/ou submucosa. O período do estudo foi de 13 semanas, sendo a 1ª semana designada para coleta de dados e as outras 12 semanas para avaliação após a administração da BoNT/A. Os dados coletados foram relacionados à intensidade da dor pela EAV, frequência de episódios paroxísticos por dia e resposta global do paciente. O grupo que recebeu a BoNT/A apresentou redução significativa dos episódios diários de dor a partir da primeira semana e da intensidade da dor a partir da segunda semana, o que foi mantido ao longo do estudo¹⁸.

Em um estudo duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo com 36 pacientes com NT refratários, 50U de BoNT/A ou 1mL de solução fisiológica foram aplicados por via subcutânea em vários locais do trajeto do ramo acometido. Em casos de comprometimento do ramo mandibular, o músculo masseter recebeu a injeção de 10U de BoNT/A ou solução placebo. Todos os pacientes foram avaliados 1, 2 e 3 meses após o procedimento, com registro da intensidade da dor e frequência de episódios paroxísticos. Os pacientes tratados com BoNT/A apresentaram resultados significativos, com redução da intensidade da dor e frequência de episódios de dor¹⁹.

Vinte pacientes de um ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo receberam injeção subcutânea de BoNT/A ou solução fisiológica, com dosagens totais da BoNT/A de 40U a 60U. As zonas gatilho foram escolhidas como local de aplicação e, no caso de comprometimento do ramo mandibular, o músculo masseter também foi incluído. Todos os pacientes foram avaliados quinzenalmente, durante 12 semanas, em relação à intensidade da dor pela EAV e frequência de episódios paroxísticos. Os resultados mostraram redução significativa da intensidade e frequência da dor no grupo tratado com BoNT/A²⁰.

Um estudo aberto avaliou 88 pacientes diagnosticados com NT durante 14 meses e a BoNT/A foi injetada por via subcutânea nas zonas gatilho presentes na face e/ou cavidade bucal. A dosagem total aplicada nos pacientes foi variável, o que permitiu a divisão em três grupos: $\leq 50U$ (43 pacientes), 50-100U (32 pacientes) e $\geq 100U$ (13 pacientes). Foram registrados dados relacionados à intensidade da dor através da EAV e frequência de episódios paroxísticos. A análise

dos resultados constatou que, após dois meses, todos os pacientes apresentaram redução dos episódios de dor. Também foi constatado que a BoNT/A apresentou redução gradual do seu efeito após 3 meses da aplicação e somente 25% dos pacientes apresentaram a NT controlada no 14º mês²¹.

Oitenta e quatro pacientes participaram de um estudo duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo que utilizou duas dosagens distintas da BoNT/A no tratamento da NT. Os indivíduos selecionados foram aleatoriamente divididos em três grupos: placebo (solução fisiológica) e 25U ou 75U de BoNT/A. As injeções foram administradas via intradérmica e/ou submucosa em zonas gatilho. Os pacientes foram avaliados em relação à intensidade da dor pela EAV e frequência de episódios paroxísticos. Os resultados foram estatisticamente significativos nos dois grupos tratados com BoNT/A em relação ao grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos de BoNT/A²².

Um estudo aberto avaliou 87 pacientes que receberam a BoNT/A por via intradérmica nas áreas de dor e zonas gatilho, não sendo especificada a dosagem utilizada. Os pacientes foram avaliados 1 semana antes da aplicação e semanalmente durante 8 semanas pós-tratamento para registro de intensidade da dor, ansiedade, depressão, qualidade de vida e distúrbios do sono. Os resultados foram estatisticamente significativos para a redução da intensidade da dor, com melhora do sono, ansiedade, depressão e qualidade de vida após 8 semanas de acompanhamento²³.

A administração única em comparação a aplicações repetidas de BoNT/A foi avaliada em estudo aberto com 100 pacientes diagnosticados com NT, divididos aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo recebeu uma dosagem única de 70-100U de BoNT/A e o segundo grupo recebeu duas aplicações de 50-70U (total de 100-140U). A administração foi realizada por via intradérmica e/ou submucosa nos pontos de dor. A avaliação incluiu intensidade da dor e frequência de episódios paroxísticos e ocorreu semanalmente durante o 1º mês e mensalmente até o 6º mês pós-aplicação. A duração do efeito da BoNT/A foi maior no grupo dose única quando comparado ao outro grupo, mas não foram identificadas diferenças significativas na comparação entre os grupos na redução da intensidade da dor ao final do tratamento²⁴.

Um outro estudo aberto avaliou 27 pacientes com NT refratária ao tratamento. Todos os pacientes receberam o total de 100U de BoNT/A, divididos em 50U para raiz maxilar (região do gânglio pterigopalatino) e 50U para raiz mandibular (região do gânglio trigeminal). Os parâmetros de frequência intensidade da dor pela EAV foram avaliados nas 24 horas antes das aplicações, 1 semana, 2 meses e 6 meses após as intervenções. Os resultados foram estatisticamente significativos em todos os períodos de registro e, ao final do tratamento, 24 pacientes apresentaram redução de $\geq 50\%$ da intensidade da dor²⁵.

Vinte e dois indivíduos receberam BoNT/A por via intradérmica, em zonas gatilho ou áreas de dor, com dosagem de 15-50 U em um estudo aberto. Esses pacientes foram avaliados por meio da EAV, 10, 20, 30, 60 e 90 dias pós-tratamento. Os resultados encontrados mostraram que a redução de intensidade da dor foi estatisticamente significativa nos dias 10, 30 e 60²⁶.

Em estudo aberto mais recente, foram avaliados 43 pacientes com NT refratária. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o pri-

meio com 14 pacientes com idade ≥ 80 anos e o segundo com 29 pacientes com idade < 60 anos. A administração foi realizada por via intradérmica e/ou submucosa nas zonas gatilho e áreas de dor, sendo que o grupo de pacientes mais idosos recebeu 45-150U e o outro 30-200U de BoNT/A. Os pacientes foram avaliados pela EAV antes e 1 mês após o tratamento. Os resultados demonstraram redução estatisticamente significativa na intensidade da dor nos dois grupos em comparação ao período anterior ao tratamento, sem diferença estatística entre os grupos²⁷.

Uma amostra de 104 pacientes, divididos em grupos de acordo com a idade: < 50 anos (25 pacientes) e ≥ 50 anos (79 pacientes), foi avaliada em um estudo aberto. A BoNT/A foi administrada por via intradérmica e/ou subcutânea na área da dor e/ou zona gatilho com dosagem de 2,5U (via subcutânea) ou 5U (via intradérmica)

por local de aplicação. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante 2 meses e mensalmente durante 12 meses pela EAV. Os resultados mostraram que 87 pacientes apresentaram melhora significativa da dor²⁸.

Outro estudo aberto foi realizado com 152 pacientes com administração de BoNT/A por via intradérmica e/ou submucosa em zonas gatilho. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a dosagem recebida: < 40 U (baixa), 40-70U (média) e > 70 U (alta). A avaliação da dor foi realizada por meio da EAV durante o período de 6 meses a 28 meses pós-tratamento. Os resultados mostraram taxa de melhora de sintomas de 89,4%, com manutenção do efeito da BoNT/A durante os primeiros 6 meses de acompanhamento²⁹. As tabelas 1 e 2 apresentam as principais características dos estudos descritos sobre o uso da BoNT/A na NT.

Tabela 1. Comparativo entre as principais características dos estudos abertos sobre o uso da BoNT/A no tratamento da neuralgia trigeminal

Autores	Número de pacientes	Local e via de administração	Dose da BoNT/A (Total)	Período de avaliação	Resultados	Efeitos adversos
Zuñiga et al. ¹⁶	12	Zonas gatilho e masseter/por via subcutânea	20 – 50U	Semanalmente durante 8 semanas após aplicação	Redução dos episódios paroxísticos e intensidade da dor; 10 pacientes apresentaram alívio imediato ou em alguns minutos após a injeção da BoNT/A	Assimetria facial
Bohluli et al. ¹⁷	15	Zonas gatilho/não relata a via de administração	50-100U em cada zona gatilho	Período de base (1 semana) e 1 e 6 meses após a aplicação	Todos os pacientes apresentaram redução dos episódios paroxísticos e intensidade da dor; 3 pacientes voltaram a responder a terapia farmacológica com anticonvulsivantes	Parestesia transitória do nervo facial
Li et al. ²¹	88 pacientes divididos em três grupos 43 (BoNT/A ≤ 50 U) 32 (BoNT/A 50-100U) 13 (BoNT/A ≥ 100 U)	15-20 zonas gatilho/via subcutânea e/ou submucosa (4 – 10 zonas)	≤ 50 U 50-100U ≥ 100 U	Semanalmente durante 2 meses e mensalmente até 14 meses após a aplicação	Todos os pacientes apresentaram melhora efetiva após 2 meses de tratamento; redução do efeito da BoNT/A após 3 meses; ausência de diferenças significativas entre os grupos tratados com diferentes dosagens	Edema e relaxamento muscular
Xia et al. ²³	87	15-20 zonas gatilho ou áreas de dor / via intradérmica	Não menciona a dose utilizada	Período de base (1 semana) e semanalmente durante 8 semanas após a aplicação	Os resultados foram significativos para a redução da intensidade da dor ao final das 8 semanas; também foram registradas melhora na ansiedade (90,32%), depressão (96,77%) e distúrbios do sono	Edema e relaxamento muscular
Zhang et al. ²⁴	100 pacientes divididos em dois grupos 50 (única dose) 50 (duas doses)	15-20 pontos de dor/via intradérmica e/ou submucosa	70 – 100 U (única dose) 100 – 140 U (duas doses)	Semanalmente durante 1 mês e mensalmente até 6 meses após aplicação	A duração do efeito da BoNT/A foi maior no grupo dose única; os dois grupos apresentaram resultados significativos para a redução da intensidade da dor e não foram identificadas diferenças na comparação entre grupos	Não foram especificados
TurkBoru et al. ²⁵	27	Raiz maxilar e mandibular	100 U	Período de base (1 dia) e 1 semana, 1 e 6 meses após a aplicação	Resultados significativos para a redução da intensidade da dor, frequência de ataques paroxísticos e percepção de melhora; ao final do tratamento 24 pacientes apresentam redução de $\geq 50\%$ na intensidade da dor	Fraqueza muscular
Caldera et al. ²⁶	22	Zonas gatilho ou áreas de dor/via intradérmica	15 – 50 U	10, 20, 30, 60 e 90 dias após a aplicação	Os pacientes que receberam a BoNT/A apresentaram redução significativa da intensidade da dor; não foram encontradas diferenças significativas nas comparações da redução da intensidade da dor de acordo com diferentes dosagens e locais de aplicação.	Não foram relatados

Continua...

Tabela 1. Comparativo entre as principais características dos estudos abertos sobre o uso da BoNT/A no tratamento da neuralgia trigeminal – continuação

Autores	Número de pacientes	Local e via de administração	Dose da BoNT/A (Total)	Período de avaliação	Resultados	Efeitos adversos
Liu et al. ²⁷	43 14 (≥80 anos) 29 (<60 anos)	Zonas gatilho e áreas de dor/ via intradérmica e/ou submucosa	45 – 150 U (≥80 anos) 30 – 200 U (<60 anos)	1 mês após aplicação	Os resultados dos dois grupos foram significativos para a redução da intensidade da dor; a comparação dos resultados entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa	Paresia facial e ptose palpebral
Wu et al. ²⁸	104 25 (<50 anos) 79 (≥50 anos)	Zonas gatilho e/ou área da dor / via intradérmica e/ou submucosa	5 U por ponto (via intradérmica) 2,5 U por ponto (via submucosa)	Semanalmente durante 2 meses e mensalmente durante 12 meses	Os resultados mostram que 87 pacientes apresentaram melhora significativa da dor; a avaliação por grupos mostrou bom controle da dor em 83,3% (≥50anos) e 57,7% (<50 anos).	Assimetria facial
Zhang et al. ²⁹	152	15-25 zonas gatilho / via intradérmica e/ou submucosa	1,25 – 5 U por zona gatilho <40 U 40-70 U >70 U	Acompanhamento mínimo 6 meses e máximo 28 meses	Os resultados mostram uma taxa de efetividade geral de 89,4%; manutenção dos efeitos da BoNT/A durante os 6 primeiros meses de acompanhamento.	Assimetria facial

BoNT/A = neurotoxina botulínica do tipo A; U = unidades.

Tabela 2. Comparativo entre as principais características dos ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo sobre o uso da BoNT/A no tratamento da neuralgia trigeminal

Autores	Número de pacientes	Local e via de administração	Dose da BoNT/A (Total)	Período de avaliação	Resultados	Efeitos adversos
Wu et al. ¹⁸	42 divididos em dois grupos 22 (BoNT/A) 20 (Placebo)	15 zonas gatilho/via intradérmica e/ou submucosa	75 U 5 U em cada zona gatilho	Período de base (1 semana) e semanalmente durante 12 semanas após a aplicação	Redução dos episódios paroxícticos e intensidade da dor; 15 pacientes apresentaram redução de >50% nos escores da EVA; 17 pacientes relataram melhora após a terapia com BoNT/A	Edema e assimetria facial
Zuñiga et al. ¹⁹	36 divididos em dois grupos 20 (BoNT/A) 16 (Placebo)	Pontos na área inervada pelo ramo acometido e masseter/via subcutânea	50 U	1,2 e 3 meses após a aplicação	Redução dos episódios paroxícticos e intensidade da dor no grupo tratado com BoNT/A	Hematomas e assimetria facial
Shehata et al. ²⁰	20 divididos em dois grupos 10 (BoNT/A) 10 (Placebo)	Zonas gatilho e masseter/via subcutânea	40 – 60 U 5U em cada zona gatilho	A cada duas semanas durante o período de 12 semanas após a aplicação	Redução dos episódios paroxícticos, intensidade da dor e uso de fármacos; melhoria da qualidade de vida	Hematomas, assimetria facial e dor no local da aplicação
Zhang et al. ²²	84 divididos em três grupos 25 (BoNT/A –25U) 28 (BoNT/A–75U) 27 (Placebo)	20 zonas gatilho / via intradérmica e/ou submucosa	25 U e 75 U	Período de base (1 semana) e semanalmente durante 8 semanas após a aplicação	Redução da intensidade da dor nos grupos tratados com BoNT/A; ausência de diferenças significativas entre os grupos tratados com diferentes dosagens	Edema e assimetria facial

BoNT/A = neurotoxina botulínica do tipo A; U = unidades.

Dentre os sete artigos de revisão incluídos descritos a seguir em ordem cronológica, três eram revisões sistemáticas e um realizou meta-análise. Em uma das revisões de literatura, foram avaliados 5 estudos que utilizaram a BoNT/A no tratamento da NT. Foi observado sucesso terapêutico, no entanto, avaliação criteriosa se faz necessária no estabelecimento dessa terapia³⁰.

Uma revisão sistemática analisou a eficácia da BoNT/A no tratamento da NT, além de sua segurança e tolerabilidade. Os autores selecionaram ensaios clínicos randomizados e semi-ensaios (estudo caso-controle, estudo aberto e série de casos) que relataram redução

de, no mínimo, 50% na frequência e intensidade da dor. Os resultados mostraram que mais de 60% dos pacientes foram beneficiados com a terapia e que até 80% dos pacientes apresentaram redução da intensidade da dor em 8-12 semanas³¹.

As evidências disponíveis sobre o uso da BoNT/A no tratamento da NT e a técnica de injeção mais indicada foram descritas em uma revisão de literatura. Os resultados dos grupos tratados com BoNT/A foram estatisticamente significativos quando comparados aos do grupo placebo e todos os estudos consideraram a BoNT/A como uma alternativa eficaz. As vias de administração escolhidas nos estu-

dos foram subcutânea ou intradérmica, sendo que a via intradérmica seria mais interessante por permitir o contato direto com terminações nervosas sensitivas não mielinizadas³².

Em outra revisão, foi concluído que não há evidências suficientes para a recomendação da BoNT/A como alternativa de tratamento para NT, mas que pode ser considerada uma terapia promissora. Novos estudos randomizados e controlados por placebo se fazem necessários³³.

Em uma revisão sistemática com meta-análise, 6 estudos sobre o uso da BoNT/A no tratamento da NT e da neuralgia pós herpética foram analisados. Os resultados mostraram segurança e eficácia da BoNT/A na diminuição da dor. Segundo os autores, existem evidências moderadas que sustentam o uso da BoNT/A, mas novos estudos são necessários para recomendações mais definitivas³⁴.

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou 4 estudos randomizados controlados por placebo e observou que o grupo tratado apresentou pacientes com redução de >50% na intensidade da dor, diminuição dos episódios paroxísticos e escores de dor ao final do tratamento em comparação ao grupo placebo³⁵.

Dezenove estudos foram selecionados em uma revisão de literatura sobre as evidências disponíveis acerca da BoNT/A no tratamento da NT. Segundo os autores, a BoNT/A pode ser uma alternativa segura e eficaz em pacientes refratários, mas novos estudos precisam ser realizados³⁶.

A tabela 3 apresenta as principais características das revisões de literatura descritas.

Os estudos revistos apresentaram-se distintos quanto à metodologia, critérios de inclusão e exclusão, via de administração, local de aplicação, dosagem de BoNT/A, critérios de avaliação do efeito terapêutico e duração. No entanto, todos avaliaram a intensidade da dor pela EAV e frequência de episódios paroxísticos após o tratamento com BoNT/A.

De modo geral, apesar das diferenças e falhas metodológicas, os estudos observaram a eficácia terapêutica da BoNT/A caracterizada pela redução significativa dos episódios paroxísticos e da intensidade da dor na maioria dos pacientes com NT. No entanto, há algumas limitações dos estudos e lacunas na literatura que são relevantes e merecem ser pontuadas.

Tabela 3. Comparativo entre as principais características das revisões de literatura sobre o uso da BoNT/A no tratamento da neuralgia trigeminal

Autores	Objetivo	Base de dados	Artigos	Conclusões
Verma ³⁰	Avaliar as evidências disponíveis sobre uso da BoNT/A no tratamento da NT	Não menciona as bases de dados utilizadas	4 estudos abertos e 1 ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo	Dados disponíveis na literatura são insuficientes para indicar o uso da BoNT/A como uma alternativa de tratamento, sendo necessária a realização de novos estudos com ampliação da amostra.
Hu et al. ³¹	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da BoNT/A no tratamento da NT	Pubmed, EMBASE (OVID), <i>Cochrane</i> e <i>Web of Science</i>	5 estudos abertos e 1 ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo	Resultados disponíveis na literatura mostram que a BoNT/A é uma alternativa promissora para o tratamento da NT, mas são necessários novos estudos para avaliação da dosagem ideal, tempo da eficácia terapêutica e registro dos efeitos adversos.
Guardiani et al. ³²	Avaliar as evidências disponíveis sobre a BoNT/A no tratamento da NT e descrição da técnica de administração mais indicada	Google Acadêmico e Medline	5 estudos abertos e 2 ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo	A BoNT representa uma nova alternativa para o tratamento da NT e que a via de administração mais adequada é a intradérmica.
Kowacs et al. ³³	Avaliar as evidências disponíveis sobre o uso da BoNT/A no tratamento da NT	Não menciona as bases de dados utilizadas	7 casos clínicos, 2 série de casos, 5 estudos abertos, 4 ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo e 1 menção	Não há evidências significativas para recomendação da BoNT/A como alternativa de sucesso no tratamento da NT, mas considera-se que se trata de terapia promissora e que novos estudos randomizados e controlados por placebo são necessários.
Shackleton et al. ³⁴	Avaliar as evidências disponíveis sobre a BoNT/A no tratamento da NT e da neuralgia pós-herpética	Medline, <i>Web of Science</i> e <i>Cochrane</i>	6 ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo (4 NT e 2 neuralgia pós-herpética)	Há evidências moderadas que sustentam o uso da BoNT/A como alternativa terapêutica em potencial, mas são necessários novos estudos randomizados e controlados por placebo.
Morra et al. ³⁵	Avaliar a eficácia e a segurança do uso da BoNT/A no tratamento da NT	10 bases de dados (Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Acadêmico, Biblioteca Global da Saúde da OMS e outros)	4 ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo	ABoNT/A é uma alternativa para o tratamento da NT, mas há necessidade de novos estudos randomizados e controlados por placebo para ampliação das evidências.
Castillo-Alvarez, Bárcena e Marzo-Sola ³⁶	Avaliar as evidências disponíveis do uso da BoNT/A no tratamento da NT	Não menciona as bases de dados utilizadas	8 casos clínicos, 7 estudos abertos e 4 ensaios clínicos duplamente encobertos, randomizados e controlados por placebo	A BoNT/A pode ser uma alternativa segura e eficaz, mas há necessidade de novos estudos para detalhamento de protocolo terapêutico.

BoNT/A = neurotoxina botulínica do tipo A; NT = neuralgia trigeminal.

Alguns estudos detalharam os fármacos utilizados no tratamento convencional em conjunto com a BoNT/A ou após a aplicação, enquanto outros não apresentam nenhuma descrição a respeito disso. Porém, todos os pacientes selecionados para os estudos eram refratários ao tratamento e/ou cirurgia, pois tinham crises que não eram controladas pelo uso de fármacos e/ou tratamento cirúrgico.

Com relação à via de administração, alguns autores utilizaram a via subcutânea^{16,19,20}, enquanto outros optaram pela via intradérmica e/ou submucosa^{18,22,24,27-29}. Apesar de resultados positivos terem sido observados em estudos que utilizaram a via subcutânea, uma das revisões sugere que a via de administração mais indicada seria a intradérmica por permitir o contato direto com as terminações nervosas sensitivas não mielinizadas³².

Outra diferença entre os trabalhos foi o local de aplicação da BoNT/A. Alguns preconizaram a injeção direta apenas nas zonas gatilho^{16-18,20-22,29} ou nas áreas de dor²⁴, de acordo com exames realizados e relatos dos pacientes. Entretanto, outros estudos adotaram um protocolo de aplicação da BoNT/A tanto nas zonas gatilho quanto nas áreas de dor^{23,26-28}. Além disso, alguns autores realizaram injeções adicionais no músculo masseter, em casos de acometimento do ramo mandibular do trigêmeo^{19,20}.

A dosagem de BoNT/A utilizada no tratamento variou consideravelmente. Alguns autores optaram por dosagens mais baixas de 20-75U^{16,18-20,22,26,29}, enquanto outros optaram por dosagens mais elevadas de até 200U^{21,24,25,27}. Apesar dessa grande variação, a maioria dos pacientes apresentou benefícios semelhantes, independentemente da dosagem utilizada^{21,22}. De maneira semelhante, mais de uma aplicação também não apresentou vantagem sobre a aplicação única²⁴. Vale ressaltar, portanto, que dosagens menores, assim como o menor número de aplicações, devem ser priorizadas com o intuito de minimizar possíveis efeitos adversos e a possibilidade de desenvolvimento de tolerabilidade à BoNT/A.

Também é possível observar diferenças em relação ao período de acompanhamento dos pacientes pós tratamento. A maioria dos estudos realizou acompanhamento por períodos curtos de 2 - 3 meses^{16,18-20,22,23,26} a 6 meses^{17,24,25}, e apenas alguns por período maior ou igual a 1 ano^{21,28,29}. O acompanhamento por períodos curtos não permite a avaliação do efeito a longo prazo ou a necessidade de nova aplicação para manutenção dos efeitos terapêuticos desejados.

Considerando as diferentes metodologias e as lacunas existentes, fica evidente a necessidade de novos estudos sobre o uso da BoNT/A no tratamento da NT. Uma das grandes vantagens para o delineamento e execução dos estudos futuros baseia-se no fato de que os efeitos adversos registrados, relacionados diretamente ao mecanismo de ação da BoNT/A e ao trauma proveniente da injeção, são transitórios, possuem resolução espontânea e não comprometem a saúde dos pacientes^{16,18-23,25,27}. Sendo assim, a ausência de efeitos adversos sistêmicos é um aspecto importante para viabilizar a continuação dos estudos com a BoNT/A no alívio da dor na NT, com importantes benefícios em potencial sobretudo para aqueles pacientes que fazem uso de muitos fármacos ou apresentam comorbidades associadas. Ainda, estudos com maior rigor metodológico, como os ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, são necessários para determinação de dosagem adequada de BoNT/A, via de administração mais indicada e estabelecimento de um protocolo de

tratamento baseado em evidências mais robustas. O maior tempo de seguimento pós tratamento também é fundamental, pois permitirá a avaliação da BoNT/A a longo prazo e o estabelecimento de um protocolo de aplicações subsequentes para manutenção dos efeitos terapêuticos desejados.

CONCLUSÃO

Os estudos disponíveis na literatura evidenciaram que a BoNT/A apresenta-se interessante e promissora como terapia de associação ao tratamento farmacológico convencional dos pacientes com NT refratária, uma vez que a maioria dos trabalhos demonstrou resultados satisfatórios quanto ao controle da intensidade da dor, diminuição dos episódios paroxísticos e melhoria na qualidade de vida. No entanto, os estudos apresentam diferenças metodológicas importantes e há lacunas na literatura que necessitam de esclarecimento antes que a terapia com a BoNT/A seja estabelecida como uma alternativa terapêutica completamente segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Headache Classification Committee of International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. Ibrahim S. Trigeminal neuralgia: diagnostic criteria, clinical aspects and treatment outcomes. A retrospective study. Gerodontology. 2012;31(2):89-94.
3. Katusic S, Williams BD, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Neuroepidemiology. 1991;10(5-6):276-81.
4. IASP. Part III: Pain Terms, a current list with definitions and notes on usage. 2011.
5. Shakur SF, Bhansali A, Mian AY, Rosseau GL. Neurosurgical treatment of trigeminal neuralgia. Dis Mon. 2011;57(10):570-82.
6. Lee A, McCartney S, Burbidge C, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia occurs and recurs in the absence of neurovascular compression. J Neurosurg. 2014;120(5):1048-54.
7. Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia: new evidence for origins and surgical treatment. Neurosurgery. 2016;63(1):52-5.
8. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:289-99.
9. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. J Headache Pain. 2014;15:34.
10. Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. Postgrad Med J. 2011;87(1028):410-6.
11. Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. toxins. 2015;7(8):3127-54.
12. Guo BL, Zheng CX, Sui BD, Li YQ, Wang YY, Yang YL. A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia. Toxicon. 2013;71:134-9.
13. Nayyar P, Kumar P, Nayyar PV, Singh A. Botox: broadening the horizon of dentistry. Botox: broadening the horizon of dentistry. 2014;8(12):25-9.
14. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. A evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. JRSM Short Rep. 2013;4(2):10.
15. Colhado OC, Boeing M, Ortega LB. Botulinum toxin in pain treatment. Rev Bras Anesthesiol. 2009;59(3):366-81.
16. Zúñiga C, Díaz S, Piedemonte F, Micheli F. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(3):500-3.
17. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;111(1):47-50.
18. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Chang N, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia. 2012;32(6):443-50.
19. Zúñiga C, Piedemonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. Clin Neuropharmacol. 2013;36(5):146-50.
20. Shehata HS, Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? J Headache Pain. 2013;14:92.

21. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, et al. Therapeutic effect of botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain.* 2014;15:43.
22. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, 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. *J Headache Pain.* 2014;15:65.
23. Xia JH, He CH, Zhang HF, Lian YJ, Chen Y, Wu CJ, et al. Botulinum toxin A in treatment of trigeminal neuralgia. *Int J Neurosci.* 2016;126(4):348-53.
24. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type A compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain.* 2017;18(1):81.
25. TürkBörü Ü, Duman A, Bölük C, Coskun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia 6-month follow-up. *Medicine.* 2017;96(39):e8133.
26. Caldera MC, Senanayake SJ, Perera SP, Perera NN, Gamage R, Gooneratne IK. Efficacy of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia in a south Asian cohort. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;9(1):100-5.
27. Liu J, Xu YY, Zhang QL, Luo WF. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in treating patients of advanced age with idiopathic trigeminal neuralgia. *Pain Res Manag.* 2018;2018:7365148.
28. Wu S, Lian Y, Zhang H, Chen Y, Wu C, Li S, et al. Botulinum toxin A for a refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. *J Pain Res.* 2019;12:2177-86.
29. Zhang H, Lian Y, Xie N, Cheng X, Chen C, Xu H, et al. Factors affecting the therapeutic effect of botulinum toxin A on trigeminal neuralgia: A follow-up retrospective study of 152 patients. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3375-82.
30. Verma G. Role of botulinum toxin type-A (BTX-A) in the management of trigeminal neuralgia. *Pain Res Treat.* 2013;2013:831094.
31. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain.* 2013;14:72.
32. Guardiani E, Sadoughi B, Blitzer A, Sirois D. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using botulinum toxin type A. *Laryngoscope.* 2014;124(2):413-7.
33. Kowacs PA, Utiumi MA, Nascimento FA, Piovesan EJ, Teive HA. On a botulinum toxin A for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *ArqNeuropsiquiatr.* 2015;73(10):877-84.
34. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(1):61-71.
35. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016;17(1):63.
36. Castillo-Alvarez F, Bárcena IG, Marzo-Sola ME. Botulinum toxin in trigeminal neuralgia. *Med Cli.* 2017;148(1):28-32.

