

**UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA TRIGEMINAL: REVISÃO DE  
LITERATURA**

**ALINE CORRÊA SANTINI**  
**LEONARA BUENO ANASTACIO**

MARINGÁ – PR

2022

**ALINE CORRÊA SANTINI  
LEONARA BUENO ANASTACIO**

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA TRIGEMINAL: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

MARINGÁ – PR

2022

**ALINE CORRÊA SANTINI  
LEONARA BUENO ANASTACIO**

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA TRIGEMINAL: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Lorenzi Poluha.

Aprovado em: 29 de novembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA NEURALGIA TRIGEMINAL: REVISÃO DE LITERATURA

Aline Corrêa Santini

Leonara Bueno Anastacio

## RESUMO

A neuralgia trigeminal é considerada uma dor neuropática craniofacial crônica limitada à área inervada por um ou mais ramos do nervo trigêmeo, considerada um dos tipos de dor mais forte que uma pessoa pode sentir, limitando consideravelmente as funções faciais primordiais. O uso da toxina botulínica tem sido eficaz no tratamento de diversas condições dolorosas, incluindo a neuralgia trigeminal. Nesses casos, a toxina botulínica do tipo A é uma opção terapêutica segura, com baixo risco de complicação e com bons resultados. O presente estudo objetivou revisar a literatura buscando evidências e avanços da utilização da toxina botulínica no tratamento da neuralgia trigeminal, discutindo seu mecanismo de ação, e os resultados no tratamento dessa dor neuropática. Foi realizada uma busca por artigos utilizando os seguintes motores de busca: PubMed, Google Scholar, Scielo e livros relevantes sobre o assunto, abrangendo a literatura nacional e internacional, artigos originais gratuitos e disponíveis na íntegra. Considerando as limitações e objetivos desse trabalho, pôde-se concluir, baseado na literatura, que as injeções de toxina botulínica do tipo A são eficazes como tratamento para a neuralgia trigeminal devido ao seu mecanismo antinociceptivo; porém deve ser reservada para pacientes refratários ao tratamento farmacológico convencional. Nesses pacientes recomenda-se a utilização de doses baixas que segundo a literatura revisada correspondem a 25 U. São necessários mais estudos clínicos com uma metodologia adequada, comparando principalmente a TxB-A com terapias farmacológicas com um tempo de acompanhamento adequado para saber sua verdadeira eficácia.

**Palavras-chave:** Neuralgia do Trigêmeo. Trigeminal Neuralgia. Toxinas Botulínicas Tipo A. Botulinum Toxins, Type A.

## USE OF BOTULINUM TOXIN IN TRIGEMINAL NEURALGIA: LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

Trigeminal neuralgia is considered a chronic craniofacial neuropathic pain limited to the area innervated by one or more branches of the trigeminal nerve, considered one of the strongest types of pain a person can experience, considerably limiting primordial facial functions. The use

of botulinum toxin has been effective in the treatment of several painful conditions, including trigeminal neuralgia, in these cases botulinum toxin type A is a safe therapeutic option, with low risk of complications and with good results. The present study aims to review the literature seeking evidence and advances in the use of botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia, discussing its mechanism of action, and the results in the treatment of this neuropathic pain. A search for articles was carried out using the following search engines: PubMed, Google Scholar, Scielo and relevant books on the subject, covering national and international literature, free original articles and available in full. Considering the limitations and objectives of this work, it can be concluded, based on the literature, that botulinum toxin type A injections are effective as a treatment for trigeminal neuralgia due to its antinociceptive mechanism; however, it should be reserved for patients who are refractory to conventional pharmacological treatment. In these patients, the use of low doses is recommended, which, according to the reviewed literature, correspond to 25 U. More clinical studies with an adequate methodology are needed, mainly comparing BTX-A with pharmacological therapies with an adequate follow-up time to know their true effectiveness.

**Keywords:** Trigeminal Neuralgia. Trigeminal Neuralgia. Botulinum Toxins Type A. Botulinum Toxins, Type A

## 1 INTRODUÇÃO

A Neuralgia Trigeminal (NT) é considerada uma dor neuropática craniofacial crônica limitada à área inervada por um ou mais ramos do nervo trigêmeo. É descrita por dor aguda e paroxística semelhante a um choque elétrico, queimação ou pontada (MAARBJERG et al., 2014). Um dos tipos de dor mais forte que uma pessoa pode sentir limitando, consideravelmente, as funções faciais primordiais. Isso pode acarretar um grande impacto psicológico sobre quem a sofre e por esse motivo é conhecida também pelo termo “doença do suicídio” (CASTILLO-ÁLVAREZ; DE LA BÁRCENA; MARZO-SOLA, 2017) (KOWACS et al., 2015). A NT apresenta uma prevalência de 0,1 – 0,2 / 1000 indivíduos e uma incidência por volta de 2 a 7,1 / 100.000 por ano, sendo mais frequente em mulheres com mais de 60 anos (GAMBETA; CHICHORRO; ZAMPONI, 2020).

A NT pode se apresentar de três formas: a clássica, a secundária e a idiopática. A NT clássica, a mais comum, é ocasionada por compressão vascular intracraniana da raiz do nervo trigêmeo, geralmente, pela artéria cerebral superior. A NT secundária, está relacionada a outra doença neurológica, podendo ser um tumor no ângulo ponto-cerebelar ou uma esclerose múltipla. A NT idiopática é caracterizada pela ausência da identificação de um agente etiológico (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

A principal linha de tratamento para NT é farmacológica com a utilização de anticonvulsivantes por via oral como carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, entre outros. Contudo, esses fármacos podem apresentar efeitos colaterais, incluindo tontura, ataxia, diplopia e altos níveis de aminotransferase, levando a suspensão do tratamento em alguns pacientes (CRUCCU et al., 2014). Quando há insucesso no tratamento farmacológico, opções cirúrgicas podem ser consideradas; no entanto a morbidade e os riscos desses procedimentos reduzem sua aplicação na clínica diária. (CRUCCU et al., 2020). Nesses cenários, alternativas de tratamento são interessantes. Entre as opções farmacológicas e procedimentais de crescente interesse na literatura científica está a Toxina Botulínica (TxB).

A TxB é uma potente toxina biológica produzida pelo *Clostridium Botulinum* (JOHNSON; MONTECUCCO, 2008). Há pelo menos 7 sorotipos conhecidos: A, B, C1, D, E, F e G, sendo o mais conhecido e utilizado a TxB-A (ROMERO; PEDRAS; ALMEIDA-LEITE, 2021). Além das aplicações estéticas, a TxB-A pode ser utilizada no tratamento de diversas condições dolorosas, incluindo a NT (NAYYAR et al., 2014; KOWACS et al., 2015). Nesses casos a TxB-A é uma opção terapêutica segura, com baixo risco de complicação e com bons resultados (CHÁVEZ-PÉREZ et al., 2021). Uma análise crítica da

literatura, buscando investigar se a TxB deve ou não ser considerada uma opção terapêutica nas NTs, será benéfica aos clínicos e aos pacientes.

O presente trabalho objetiva revisar a literatura a respeito da aplicabilidade da TxB no tratamento da NT, investigando se a TxB deve ou não ser indicada.

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa, por meio de uma busca eletrônica, não sistemática, nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline, Scielo e ScienceDirect, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “Toxina Botulínica”, “Botulinum Toxin”, “Neuralgia trigeminal”, “Trigeminal Neuralgia”. Foram incluídos artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise, estudos clínicos randomizados, além de livros pertinentes ao assunto, publicados no período de 2002 a 2021.

## **3 A MOLÉCULA DE TOXINA BOTULÍNICA**

A TxB é responsável pelo bloqueio da liberação da acetilcolina na junção neuromuscular esquelética, provocando paralisia em consequência da inibição da transmissão de impulsos nervosos na junção sináptica para a placa terminal do neurônio motor. A molécula de TxB é formada por uma cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa). (PERLINGEIRO, 2020; SERRERA-FIGALLO et al., 2020). A cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio. A leve é a porção catalítica, proteolítica, responsável pela atividade metaloproteásica zinco dependente que impossibilita a liberação dos neurotransmissores, por meio do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas (POLI; LEBEDA, 2002)

## **4 MECANISMO DE AÇÃO ANTINOCICEPTIVO NA DOR NEUROPÁTICA**

Embora a TxB seja conhecida pela inibição da liberação da acetilcolina e bloqueio da contração muscular, o efeito antinociceptivo não se relaciona com esse mecanismo (AOKI,

2005). Estudos em animais tem demonstrado que a injeção subcutânea de TxB-A reduz e altera a dor neuropática por meio dos seguintes mecanismos: inibindo a secreção de mediadores da dor (substância P, glutamato e GRPC - gene relacionado ao peptídeo da calcitonina) das terminações nervosas e gânglios da raiz dorsal; reduzindo a inflamação ao redor das terminações nervosas (diminuindo a sensibilização periférica) e desativando os canais de sódio e exibindo um transporte axonal (diminuindo a sensibilização central) (LUCIONI et al., 2008; OH & CHUNG, 2015; CUI et al., 2004; B KHARATMAL; N SINGH; S SHARMA, 2015; SHIN et al., 2012; PARK; PARK, 2017).

## **5 TOXINA BOTULÍNICA APLICADA À NEURALGIA TRIGEMINAL**

De acordo com a revisão sistemática de Morra et al. (2016), que incluiu quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs), foi comprovado que a aplicação da TxB-A para NT, em casos refratários a outros tratamentos farmacológicos convencionais, deve ser considerada uma opção de tratamento alternativo à cirurgia, por ser eficaz e segura. Nesse estudo, a dosagem utilizada variou de 25 a 100 U. Existem algumas evidências de que de 8 a 12 semanas utilizando a TxB-A pode ocorrer uma diminuição de 50% na gravidade da dor e frequência com a continuação de outras drogas sistêmicas. Também foi descoberto que as injeções de TxB-A podem diminuir a dor em pacientes com neuropatia facial, com pequenos efeitos adversos. Um total de quatro ECRs (n = 178) foram identificados para meta-análise final. Em termos de proporção de respondentes (razão de risco RR = 2,87, intervalo de confiança de 95% CI [1,76, 4,69], p <0,0001), o efeito geral favoreceu a TxB-A em comparação com o placebo, sem heterogeneidade significativa detectada (p = 0,31; I2= 4%). A frequência de paroxismos por dia foi significativamente mais baixa para o grupo TxB-A (diferença média MD = -29,79, 95% CI [-38,50, -21,08], p <0,00001) sem heterogeneidade significativa (p = 0,21; I2= 36%). Nenhum evento adverso grave ou reação sistêmica da TxB-A foi relatado.

A revisão sistemática de Rubis e Juodzbalys (2020), apresentou quatro ECRs, duplo-cegos, controlados por placebo com 8 a 12 semanas de supervisão para observar alterações na escala analógica visual (EAV) e na frequência de crises de NT, diferenças entre a dosagem de TxB-A na terapia e efeitos colaterais. Após a terapia, a EAV média do grupo TxB-A diminuiu em torno de 68% e do grupo placebo diminuiu aproximadamente 21,6%. A frequência média de crises de NT em três estudos do grupo TxB-A diminuiu 85%, em contrapartida no placebo apenas 15,9%. Esse estudo concluiu que o uso de TxB-A é um método eficaz e seguro no



tratamento da NT. Não foram encontradas diferenças entre as dosagens de TxB-A. A eficácia máxima foi analisada entre 6 semanas e 3 meses depois do procedimento. Os principais efeitos colaterais foram dores de cabeça, assimetria facial após a injeção e hematoma, que desapareceu em uma semana.

No artigo, Zhang et al. (2014) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e aplicação de injeção em vários pontos em 84 casos de NT clássica com diferentes doses de TxB-A. Os pacientes foram randomizados nos seguintes grupos: placebo (n = 28); BTX-A 25U (n = 27); BTX-A 75U (n = 29). Após a aplicação, os pacientes foram acompanhados semanalmente, durante 8 semanas, com o intuito de observar a gravidade da dor, a eficácia e os efeitos colaterais. Esse artigo teve como resultado que as EAV dos grupos 25U e 75U diminuíram consideravelmente quando comparado ao placebo; isso se mostrou desde a primeira semana e se manteve até a semana 8 ao longo do estudo. Não houve diferença expressiva na EAV entre os grupos 25U e 75U durante toda a pesquisa. A avaliação da impressão global de mudança do paciente (PGIC) constatou que 66,7% (grupo 25U) e 75,9% (grupo 75U) dos pacientes relataram que seus sintomas de dor foram “melhorados” ou “muito melhorados” em comparação com 32,1% dos pacientes do grupo placebo. Todos os efeitos colaterais foram classificados como leves ou moderados. O artigo concluiu que a injeção de TxB-A em NT é eficaz e segura e é um tratamento útil para NT refratária. A dose mais baixa (25U) e a dose alta (75U) foram semelhantes em eficácia a curto prazo.

Em um segundo artigo de pesquisa, Zhang et al. (2017) relataram um ensaio aberto no qual cem pacientes com sintomas clássicos de NT foram recrutados e distribuídos de modo aleatório e igualmente para os grupos de dose única ou repetida. No grupo de dose única foi aplicado uma injeção local de TxB-A de 70 a 100 U, já no grupo de dose repetida, a injeção inicial foi de 50 a 70 U e outra de mesmo volume 2 semanas depois. Todos os pacientes foram assistidos por 6 meses. Os resultados desse ensaio mostraram que o grupo de dose única experimentou uma duração significativamente maior do efeito ( $P= 0,032$ ), porém os dois grupos foram estatisticamente similares na frequência e tempo entre o tratamento e efeito, tempo para o efeito de pico, taxas de reações adversas (latência e duração) e escores VAS. A pesquisa concluiu que os procedimentos de TxB-A de dose única e repetida foram vastamente comparáveis em segurança e eficácia. Esse estudo propôs que a dosagem repetida não tem vantagem sobre a dosagem única de TxB-A para NT e que a dosagem deve ser ajustada para cada paciente.

## 6 CONCLUSÃO

Considerando as limitações e objetivos desse trabalho, pode-se concluir, baseado na literatura, que as injeções de TxB-A são eficazes como tratamento para a NT devido ao seu mecanismo antinociceptivo; porém deve ser reservada para pacientes refratários ao tratamento farmacológico convencional. Nesses pacientes recomenda-se a utilização de doses baixas que segundo a literatura revisada correspondem a 25 U. São necessários mais estudos clínicos com uma metodologia adequada, comparando principalmente a TxB-A com terapias farmacológicas com um tempo de acompanhamento adequado para saber sua verdadeira eficácia.

## REFERÊNCIAS

AOKI, K. R. Revisão de um mecanismo proposto para a ação antinociceptiva da toxina botulínica tipo A. **Neurotoxicologia**, v. 26, n. 5, p. 785-793, 2005.

B KHARATMAL, Shivsharan; N SINGH, Jitendra; S SHARMA, Shyam. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets for treatment of painful diabetic neuropathy. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 15, n. 14, p. 1134-1147, 2015.

CASTILLO-ÁLVAREZ, Federico; DE LA BÁRCENA, Ignacio Hernando; MARZO-SOLA, María Eugenia. Botulinum toxin in trigeminal neuralgia. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 148, n. 1, p. 28-32, 2017.

CHÁVEZ-PÉREZ, Valerie et al. Current status of the application of botulinum toxin as a treatment option for trigeminal neuralgia. **CRANIO®**, v. 39, n. 1, p. 1-3, 2021.

CRUCCU, Giorgio; DI STEFANO, Giulia; TRUINI, Andrea. Trigeminal neuralgia. **New England Journal of medicine**, v. 383, n. 8, p. 754-762, 2020.

CRUCCU, Giorgio et al. Trigeminal isolated sensory neuropathy (TISN) and FOSMN syndrome: despite a dissimilar disease course do they share common pathophysiological mechanisms? **BMC Neurology**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014.

CUI, Minglei et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. **Pain**, v. 107, n. 1-2, p. 125-133, 2004.

GAMBETA, Eder; CHICHORRO, Juliana G.; ZAMPONI, Gerald W. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. **Molecular pain**, v. 16, p. 1744806920901890, 2020.

JOHNSON, Eric A.; MONTECUCCO, Cesare. Botulism. **Handbook of clinical neurology**, v. 91, p. 333-368, 2008.

KOWACS, Pedro A. et al. Toxina Onabotulínica-A para neuralgia do trigêmeo: uma revisão dos dados disponíveis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, p. 877-884, 2015.

KOWACS, Pedro A. et al. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, p. 877-884, 2015.

LUCIONI, Alvaro et al. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. **BJU international**, v. 101, n. 3, p. 366-370, 2008.

MAARBJERG, Stine et al. Trigeminal neuralgia—a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 54, n. 10, p. 1574-1582, 2014.

MORRA, Mostafa Ebraheem et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The journal of headache and pain**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2016.

NAYYAR, Pranav et al. Botox: broadening the horizon of dentistry. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 8, n. 12, p. ZE25, 2014.

OH, Hyun-Mi; CHUNG, Myung Eun. Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. **Toxins**, v. 7, n. 8, p. 3127-3154, 2015.

PARK, JungHyun; PARK, Hue Jung. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. **Toxins**, v. 9, n. 9, p. 260, 2017.

PERLINGEIRO, Andreia. **Esculpiendo faces**. Editora Napoleão- Quintessence. 2020

POLI, Mark A.; LEBEDA, Frank J. An overview of clostridial neurotoxins. **Handbook of Neurotoxicology**, p. 293-304, 2002.

ROMERO, João Gabriel de Azevedo José; PEDRAS, Roberto Brígido de Nazareth; ALMEIDA-LEITE, Camila Megale. Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review. **BrJP**, v. 3, p. 366-373, 2021.

RUBIS, Anton; JUODZBALYS, Gintaras. The use of botulinum toxin A in the management of trigeminal neuralgia: a systematic literature review. **Journal of oral & maxillofacial research**, v. 11, n. 2, 2020.

SERRERA-FIGALLO, Maria-Angeles et al. Use of botulinum toxin in orofacial clinical practice. **Toxins**, v. 12, n. 2, p. 112, 2020.

SHIN, Min-Chul et al. Inhibition of membrane Na<sup>+</sup> channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. **Journal of pharmacological sciences**, v. 118, n. 1, p. 33-42, 2012.

ZHANG, Haifeng et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The journal of headache and pain**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2014.

ZHANG, Haifeng et al. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. **The journal of headache and pain**, v. 18, n. 1, p. 1-5, 2017.