

Faculdade de Sete Lagoas – FACSETE

Kátia Simone Wessen Machado
Leonardo Costa Lima

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DORES NEUROPÁTICAS OROFACIAIS

Sete Lagoas
2022

Kátia Simone Wessen Machado
Leonardo Costa Lima

O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NAS DORES NEUROPÁTICAS OROFACIAIS

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Dor Orofacial e Disfunção Temporomandibular.

Orientadores: Prof. Eduardo Januzzi
Prof. Beatriz Mendes

Sete Lagoas
2022

Monografia intitulada “**O uso da toxina botulínica nas dores neuropáticas orofaciais**” de autoria dos alunos **Kátia Simone Wessen Machado e Leonardo Costa Lima**.

Aprovada em ____/____/____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Eduardo Januzzi

Prof. Dra. Thays Crossara

Belo Horizonte, 09 de setembro de 2022.

Faculdade Seta Lagoas - FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos que de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho.

A todos os nossos professores do curso de especialização em dor orofacial e disfunção temporomandibular pela excelência da qualidade técnica de cada um.

Aos nossos pais que sempre estiveram ao nosso lado nos apoiando ao longo de toda nossa trajetória.

Eterna gratidão aos nossos filhos Lucas e Rafael por compreenderem as várias horas em que estivemos ausentes por causa do desenvolvimento deste trabalho.

O nosso agradecimento especial à Ana Cristina Scremin Denardin pelo seu apoio e orientação no decorrer de todo este trabalho.

Também agradecemos a todos os nossos colegas de curso, pela oportunidade do convívio e pela cooperação mútua durante o tempo que estivemos juntos.

RESUMO

As dores neuropáticas orofaciais são caracterizadas por serem intensas e podem durar alguns segundos ou minutos. Essa condição é causada por injúria, disfunção ou doença do nervo afetado, no entanto a causa não é tão evidente o que gera dificuldade no tratamento. A farmacoterapia é a primeira opção de tratamento, sendo os antiepiléticos os mais utilizados, seguidos dos antidepressivos tricíclicos e analgésicos opioides. Em muitos casos somente a farmacoterapia não é eficiente, portanto, encontrar novas soluções terapêuticas é de grande importância. A metodologia do nosso trabalho consistiu em buscar nas bases de dados PUBMED e LILACS, artigos sobre o assunto a partir de palavras-chave específicas. Inicialmente foram selecionados 232 artigos e após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram inseridos em nossa revisão 14 artigos. Os trabalhos sugerem que o efeito analgésico da toxina botulínica tipo A em pacientes que sofrem de dor neuropática é efetivo na redução significativa da dor, sua utilização é segura e com poucos efeitos colaterais, geralmente transitórios. Existem vários critérios de dosagem para a toxina botulínica com utilidade efetiva para o tratamento da dor neuropática, mas ainda não há consenso sobre dosagem e técnica ideal. A literatura confirma, portanto, a eficácia da toxina botulínica no manejo da dor neuropática, apesar disso, mais estudos são necessários para determinar diluente e dose ideais.

Palavras-chave: dor neuropática, orofacial, toxina botulínica.

ABSTRACT

Orofacial neuropathic pain is characterized by being intense and can last for a few seconds or minutes. This condition is caused by injury, dysfunction or disease of the affected nerve, however the cause is not so evident which makes treatment difficult. Pharmacotherapy is the first treatment option, with antiepileptics being the most used, followed by tricyclic antidepressants and opioid analgesics. In many cases, pharmacotherapy alone is not efficient, therefore, finding new therapeutic solutions is of great importance. The methodology of our work consisted of searching the PUBMED and LILACS databases for articles on the subject based on specific keywords. Initially, 232 articles were selected and after applying the inclusion and exclusion criteria, 14 articles were included in our review. The studies suggest that the analgesic effect of botulinum toxin type A in patients suffering from neuropathic pain is effective in significantly reducing pain, its use is safe and with few side effects, usually transient. There are several dosage criteria for botulinum toxin with effective utility for the treatment of neuropathic pain, but there is still no consensus on dosage and optimal technique. The literature therefore confirms the effectiveness of botulinum toxin in the management of neuropathic pain, despite this, more studies are needed to determine the ideal diluent and dose.

Keywords: neuropathic pain, orofacial, botulinum toxin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	8
2	METODOLOGIA -----	10
3	REVISÃO DE LITERATURA -----	11
3.1	Dor neuropática orofacial -----	11
3.1.1	Classificação da dor neuropática -----	12
3.1.2	Neuralgia do trigêmeo -----	12
3.1.3	Dor neuropática do trigêmeo atribuída ao herpes zoster -----	13
3.1.4	Neuralgia pós-herpética do trigêmeo -----	14
3.1.5	Neuralgia do glossofaríngeo -----	14
3.1.6	Dor orofacial idiopática -----	15
3.1.6.1	Síndrome da ardência bucal (SAB) -----	15
3.1.6.2	Dor facial idiopática persistente (DFIP) -----	15
3.1.6.3	Dor dentoalveolar idiopática persistente (DDIP) -----	16
3.2	Toxina botulínica -----	16
3.2.1	Histórico -----	16
3.2.2	Tipos de toxina botulínica -----	17
3.2.3	Mecanismos de ação -----	18
3.3	Uso da toxina botulínica na dor neuropática orofacial -----	18
4	RESULTADOS -----	25
5	DISCUSSÃO -----	27
6	CONCLUSÃO -----	29
	REFERÊNCIAS -----	30
	ANEXOS -----	34

1 INTRODUÇÃO

A dor neuropática é aquela que surge por injúria, doença ou disfunção do sistema nervoso periférico ou central. Dores na região de cabeça e pescoço são mediadas por fibras aferentes do nervo trigêmeo, nervo intermédio, glossofaríngeo, nervo vago e raízes superiores cervicais via nervo occipital. A neuralgia pode ser consequência da estimulação desses nervos por compressão, distorção, outras formas de irritação, ou lesões periféricas ou centrais no trajeto do nervo. A neuralgia é nomeada de acordo com o nervo envolvido e a mais comum é a neuralgia trigeminal (Leeuw, 2013). Neste trabalho, abordaremos apenas as dores neuropáticas que acometem a região orofacial.

A primeira linha de tratamento para dor neuropática é farmacológica, com relatos de que 40% a 60% dos pacientes em tratamento obtém alívio parcial da dor com anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e analgésicos opioides. No entanto, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais intoleráveis às drogas de ação central ou estas deixam de fazer o efeito desejado depois de um período de uso. Em alguns casos a neurocirurgia de descompressão do nervo envolvido pode ser recomendada, porém o paciente pode ter contraindicações para realizar o procedimento. A resposta à medicação utilizada para o tratamento das dores neuropáticas apresenta um perfil diferente de outras condições de dor. Aproximadamente 70% dos pacientes são tratados com antiepiléticos, porém, a eficácia cai para 50% com uso prolongado. Embora esses medicamentos sejam eficazes, os quadros refratários requerem associação de fármacos e doses mais altas, o que limita seu potencial terapêutico devido a efeitos adversos inaceitáveis (Babiloni et al., 2016).

A toxina botulínica tem sido amplamente estudada como ferramenta terapêutica útil no manejo da dor neuropática e de outras condições semelhantes. Além de bloquear a liberação de acetilcolina, ela pode inibir a liberação de neuropeptídeos locais, como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e glutamato, inibindo a inflamação e sensibilização periférica (Marin Naranjo, 2018). Além disso, a toxina botulínica não causa efeitos colaterais sistêmicos e seus poucos efeitos locais observados são transitórios e se resolvem espontaneamente (Zuniga et al., 2008).

Devido a isso, o objetivo deste trabalho é fazer um levantamento da literatura sobre o papel da toxina botulínica nas dores neuropáticas orofaciais, sua eficácia e protocolo de utilização.

2 METODOLOGIA

Foram utilizadas palavras-chave para toxina botulínica e dor neuropática na estratégia de busca nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED. A estratégia de busca de forma detalhada pode ser consultada no Anexo A.

A busca foi realizada em 21 de abril de 2022 resultou em 232 artigos no PUBMED e 11 artigos no LILACS. Para a seleção dos artigos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos que avaliaram participantes com dor neuropática orofacial; 2) estudos que realizaram aplicação de toxina botulínica como intervenção; 3) ensaios clínicos (randomizados e não randomizados), revisões sistemáticas e relato/série de casos. Critério de exclusão: 1) estudos que avaliaram participantes com dor neuropática em outras regiões do corpo que não fosse a orofacial.

Após a leitura do título e resumo dos estudos primários encontrados na busca, foram selecionados 14 artigos para síntese qualitativa.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Dor neuropática orofacial

Segundo a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor neuropática pode ser definida como dor iniciada ou causada por uma lesão, doença ou disfunção primária do sistema nervoso periférico ou central.

A dor neuropática é geralmente classificada de acordo com o agente de injúria e a distribuição anatômica da dor. Baseado nas características temporais, a dor neuropática pode ser episódica ou contínua e gerada periféricamente ou centralmente mediada. A primeira é caracterizada por uma dor em choque elétrico de curta duração de segundos a minutos. Normalmente, está presente uma zona, ou ponto gatilho, que pode ter uma localização intra ou extrabucal que, quando provocada por um leve estímulo não traumático, é capaz de produzir dor paroxística de grau médio a intenso. Já na mediada centralmente, a dor origina-se de estruturas neurais, tendo um caráter constante, contínuo e em queimação com graus variados e flutuantes com respeito à intensidade de dor, muitas vezes, sem remissão total. Frequentemente, ambas, sensibilização central ou periférica desempenham um papel de persistência da condição (Leeuw, 2013).

Sinais sensoriais e sintomas característicos acompanham a dor neuropática. Estes sinais podem ser tanto positivos, significando ganho em função (hiperalgesia ou alodínia a estímulos mecânicos ou térmicos); quanto negativos, significando perda de função (dormência); ou a combinação de ambos, como a disestesia (Leeuw, 2013).

A apresentação clínica da dor neuropática pode ser dependente da sua origem e lesão inicial que a causou (Leeuw, 2013). As dores neuropáticas podem estar presentes em um grupo heterogêneo de condições como diabetes, deficiências imunológicas, doenças malignas, desordens traumáticas e isquêmicas, câncer, doenças degenerativas ou alterações neurológicas. Na região orofacial ela ainda pode surgir após injúrias aos ramos do nervo trigêmeo durante procedimentos odontológicos como cirurgias ortognáticas, implantes dentais, cirurgias pré-protéticas e tratamentos endodônticos (Batista et al., 2005).

3.1.1 Classificação da dor neuropática

Existem diversos sistemas de classificação disponíveis com critérios próprios. A mais conhecida é a da IASP de 1994 (MERSKEY e BOGDUK, 1994). Outra classificação que pode ser utilizada para dor neuropática no segmento cefálico é a da *Internacional Headache Society* (IHS). Em sua terceira edição (ICHD-3, 2013) apresenta-se através de uma lista com 21 diagnósticos possíveis de dor neuropática e/ou neuropatias craniofaciais. Uma terceira instituição, a *American Academy of Orofacial Pain* (AAOP) segue em geral essas duas classificações citadas e orienta para a necessidade do diagnóstico diferencial com outras dores orofaciais (Leeuw, 2013).

No ano de 2016, quando ocorreu o Congresso Mundial da IASP em Yokohama, Japão, um comitê foi organizado para discutir uma classificação abrangente, internacionalmente aceita da dor orofacial. Já em 2020 foi publicado a primeira edição da *International Classification of Orofacial Pain* (ICOP), que referiu a ICHD-3 no que diz respeito às cefaleias primárias e secundárias, por entender que ela a classifica minuciosamente tal alteração (Grossman et al. 2016). Para disfunções temporomandibulares, o ICOP adotou os critérios do *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD), incluindo apenas as disfunções temporomandibulares dolorosas e modificando o estilo de apresentação desses critérios para o da ICHD-3. No geral, a classificação da ICOP também está alinhada com os critérios da IASP para dores orofaciais e cefaleias (ICOP, 2020).

A abordagem tradicional das dores neuropáticas envolve agrupá-las de acordo com a localização anatômica e etiologia da alteração causadora da dor.

3.1.2 Neuralgia do trigêmeo

Transtorno caracterizado por dores rápidas (paroxísticas), recorrentes, unilaterais (raramente bilaterais), na distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo e desencadeada por estímulos inócuos (Leeuw, 2013).

A duração pode ser de uma fração de segundo a 2 minutos, de intensidade forte, qualidade tipo choque elétrico, fisgada, facada ou aguda. O ataque da dor é repentino, desencadeado por um estímulo tátil em pontos conhecidos como gatilho. Os episódios de dor causam extrema restrição mandibular, incluindo funções cotidianas como mastigar, falar e escovar os dentes; anormalidades sensitivas também são frequentes nesses pacientes (ICHIDA et al., 2015). A duração e a dor podem mudar ao longo do tempo com os paroxismos mais prolongados e a dor mais intensa. Quando muito intensa, a dor frequentemente provoca contração dos músculos da face do lado afetado (Conti et al. 2022)

Na maioria das vezes afeta indivíduos entre 50 e 70 anos de idade, na maioria mulheres (Grossmann et al., 2016).

3.1.3 Dor neuropática do trigêmeo atribuída ao herpes zoster

O *herpes zoster* é uma condição viral que afeta amplamente as pessoas idosas e aquelas com imunidade prejudicada. Os sintomas normalmente incluem coceira, ou sensação de dormência na região afetada, seguidas por bolhas e dor. A maioria das pessoas se curam em 3 a 4 semanas sem sequelas, no entanto, numa pequena percentagem (28% a 42% de 100.000) distúrbios sensoriais persistentes ou dor pode ocorrer (Leeuw, 2013).

A dor neuropática atribuída ao *herpes zoster* ocorre na região facial, unilateral, com duração inferior a 3 meses na região de um ou mais ramos do nervo trigêmeo, causada e associada a outros sintomas e/ou sinais clínicos de herpes zoster agudo. O vírus afeta o gânglio trigêmeo em 10% a 15% dos casos com divisão oftálmica sendo acometida em cerca de 80% dos pacientes. Raramente a dor não é seguida por uma erupção cutânea e geralmente é caracterizada por queimação, pontadas/agulhadas, formigamento ou dolorimento e acompanhado de alodinia cutânea. O herpes zoster oftálmico pode estar associado a paralisias do III, IV e/ou VI nervos cranianos (ICOP, 2020).

3.1.4 Neuralgia pós-herpética do trigêmeo

A neuralgia pós-herpética (NPH) afeta 50% a 75% das pessoas idosas acometidas pelo *herpes zoster* (LEEUW, 2013). É caracterizada por dor facial unilateral na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo, persistente ou recorrente por mais de 3 meses com alterações sensoriais variáveis, causadas pelo *herpes zoster*. Normalmente, a dor terá surgido enquanto a erupção ainda estava ativa, mas ocasionalmente mais tarde, após a cicatrização da erupção. Nesses casos, cicatrizes claras ou roxas claras podem estar presentes como sequelas das erupções herpéticas. Normalmente a dor da NPH é em queimação e prurido, às vezes muito proeminente e extremamente incômodo (ICOP, 2020).

3.1.5 Neuralgia do glossofaríngeo

Desordem caracterizada por dor em pontada breve unilateral, de início e término abruptos, nas distribuições não apenas do nervo glossofaríngeo, mas também dos ramos auricular e faríngeo do nervo vago. A sintomatologia dolorosa é referida ao ouvido, base da língua, fossa tonsilar e/ou abaixo do ângulo da mandíbula. É comumente provocado por engolir, falar, tossir ou bocejar e pode apresentar remissão e recidiva da mesma forma que a neuralgia do trigêmeo (ICOP, 2020).

A dor é caracterizada como intensidade forte, podendo durar de um segundo a dois minutos, de qualidade tipo choque elétrico, tiro, punhalada ou cortante. Além disso, a dor pode irradiar para olho, nariz, queixo ou ombro. Esses quadros dolorosos podem ser grave o suficiente ocasionando envolvimento sistêmico, como perda de peso. Em casos raros, as crises de dor estão associadas a sintomas vagais, como tosse, rouquidão ou síncope e/ou bradicardia. Alguns autores propõem distinguir entre as subformas faríngea, otálgica e vagal da neuralgia e sugeriram o termo neuralgia vago glossofaríngea quando a dor é acompanhada de assistolia, baixa frequência de atividade elétrica ou contrações cardíacas, convulsões e síncope (ICOP, 2020).

A imagem de ressonância magnética pode mostrar compressão neurovascular do nervo glossofaríngeo (ICOP, 2020).

3.1.6 Dor orofacial idiopática

3.1.6.1 Síndrome da ardência bucal (SAB)

Nesta síndrome o principal sintoma é a sensação de queimação ou disestesia, caracterizada pela alteração na sensibilidade e sensação de formigamento intraoral recorrente e diária. A duração do sintoma acontece por mais de 2 horas por dia, por mais de 3 meses. Normalmente, a dor relatada na SAB é bilateral e raramente unilateral. Apresenta intensidade é variável e a localização mais comum é a ponta da língua. Dois terços dos casos reportados queixam-se frequentemente de xerostomia, disestesia e alteração no paladar (ICOP, 2020).

No exame clínico não há lesões evidentes que justifiquem a dor. Os testes sensoriais qualitativos estão frequentemente anormais, enquanto o exame clínico sensorial raramente revela um discreto déficit sensorial. Há uma alta prevalência em mulheres na menopausa, alguns distúrbios mostram comorbidades psicossociais. Pacientes com SAB apresentam níveis variados de alteração na função somatossensorial (ICOP, 2020).

3.1.6.2 Dor facial idiopática persistente (DFIP)

Dor facial persistente com características variadas, mas ocorrendo diariamente por mais de 2 horas por dia por mais de 3 meses, na ausência de um déficit neurológico clínico ou um evento desencadeante precedente. Localização é imprecisa e não segue a distribuição de um nervo periférico. Qualidade é maçante, dolorido ou irritante. A dor pode ser descrita como profunda ou superficial e pode irradiar da face para cavidade oral, ou vice-versa. Ao longo do tempo a dor pode espalhar-se para uma área mais ampla na região craniocervical. Pode ser agravada pelo stress (ICOP, 2020).

3.1.6.3 Dor dentoalveolar idiopática persistente (DDIP)

Dor intraoral dentoalveolar unilateral persistente, raramente ocorre em múltiplas áreas, com características variadas, mas recorrendo diariamente, por mais de 2 horas ao dia, por mais de 3 meses, na ausência de um evento desencadeante pregresso. Localizada na região dentoalveolar (dente ou osso alveolar), qualidade da dor é profunda, maçante de tipo pressão. Exames clínicos e radiográficos são normais (ICOP, 2020).

3.2 Toxina botulínica

3.2.1 Histórico

A história da toxina botulínica teve início na Alemanha no fim do século XVIII, onde inúmeras mortes devido à ingestão de salsichas contaminadas, levaram vários pesquisadores da época a estudar o que estava acontecendo. Justinus Kerner, médico alemão, foi um dos que mais se destacou. Os estudos de Kerner e a sua publicação de casos clínicos de envenenamento pelas salsichas contaminadas, foi a primeira descrição dos sinais e sintomas do que hoje seria identificado como botulismo, o que levou tal patologia a ser conhecida por muito tempo como Doença de Kerner. Em outro estudo, o médico alemão descreveu os efeitos autonômicos promovidos pelo envenenamento, como midríase, hipossalivação e paralisia dos músculos da bexiga. Uma das hipóteses de Kerner foi que a toxina atua sobre os nervos motores e o sistema nervos autônomo e diante disso poderia ser utilizada para fins terapêuticos. Ele ainda tentou reproduzir o “veneno da salsicha” artificialmente, mas não conseguiu devido à tecnologia existente na época (ERBGUTH e NAUMANN, 1999; ERBGUTH, 1996; 2008).

Passado um século, em dezembro de 1895, o bacteriologista belga Émile Pierre-Marie van Ermengem, da Universidade de Ghent, identificou o “*Bacillus botulinus*”, que posteriormente foi chamado de “*Clostridium botulinum*” (ERBGUTH, 2008). Posteriormente, em 1904, após um grave surto de botulismo na Alemanha, devido à contaminação de feijão enlatado, a hipótese de que o botulismo era causado

somente por carne ou peixe deteriorado foi questionada, levando à novos estudos que teorizaram a existência de diferentes cepas de *Clostridium botulinum* e de toxinas botulínicas distintas (ERBGUTH, 2008; BENGSTON, 1922).

O fisiologista Vernon Brooks sugeriu, em 1950, que a toxina botulínica poderia ser utilizada para reduzir a atividade de músculos hiperativos (ERBGUTH, 2008).

Os estudos para utilização da toxina botulínica na medicina como alternativa terapêutica iniciaram-se por volta de 1968, quando o cirurgião oftalmológico Alan Scott, buscava alternativas às cirurgias para corrigir o estrabismo. O uso experimental em humanos teve início em 1977 em pacientes com estrabismo.

Em 1989 o FDA (US Federal Food and Drug Administration) aprovou o uso da toxina botulínica, que era distribuída com o nome “Oculinum”. A empresa Allergan adquiriu os direitos de distribuição e obteve aprovação do FDA para mudar o nome de “Oculinum” para Botox® (ERBGUTH, 2008).

3.2.2 Tipos de toxina botulínica

Atualmente são conhecidos sete tipos de toxinas botulínicas sorologicamente distintas, sendo estas denominadas A, B, C, D, E, F e G (ERBGUTH, 2008).

Os dois primeiros tipos toxinas foram identificados em 1920, no Royal Institute of Infectious Diseases em Berlim, por Leuchs, e posteriormente foram chamadas tipo A e B, na Universidade de Stanford, por Georgina Burke. Em 1922, Bengston nos EUA e Seddon na Austrália, identificaram o tipo C. O tipo D, em 1928, foi identificado por Meyer nos EUA e o tipo E, em 1936, por Bier na Ucrânia. As toxinas tipos F e G foram identificadas, respectivamente, na Escandinávia por Moller e Scheibel em 1960 e na Argentina por Gimenez e Ciccarelli em 1970 (ERBGUTH, 2008).

3.2.3 Mecanismos de ação

Em 1949, em Londres, Burgen e colaboradores, descobriram que a toxina botulínica bloqueava a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular (BURGEN et al., 1949).

A toxina botulínica se liga ao receptor colinérgico na parte pré-sináptica na junção neuromuscular e, por endocitose, entra na terminação nervosa. Uma vez dentro da terminação nervosa, a toxina impede a exocitose e a secreção de acetilcolina na fenda sináptica, promovendo o relaxamento muscular (RIVERA DIA et al., 2014; MENSE, 2004).

A toxina botulínica também tem sido utilizada em situações em que a dor não está relacionada à contração muscular, como por exemplo nas dores neuropáticas. O mecanismo direto de ação analgésica da toxina botulínica está relacionado ao fato de que não há a inibição apenas da liberação de acetilcolina, mas também de outros neurotransmissores como o glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), todos estes envolvidos significativamente na manutenção da hiperalgesia (RIVERA DIA et al., 2014; MENSE, 2004).

3.3 Uso da toxina botulínica na dor neuropática orofacial

Zuniga et al. (2008) utilizaram a toxina botulínica tipo A em 12 pacientes com neuralgia do trigêmeo idiopática não responsiva, sendo 5 homens e 7 mulheres com idade entre 28 e 91 anos. Em todos os pacientes a dor pode ser desencadeada por estimulação sensorial leve em áreas distintas da pele, consistente com zonas de gatilho. Todos os pacientes foram tratados com medicamentos conhecidos por melhorar a neuralgia do trigêmeo, com pouco efeito no alívio da dor. Foram infiltradas 20 a 50 unidades de toxina botulínica nas zonas de gatilho e no músculo masseter nos que apresentavam acometimento mandibular. A população foi avaliada semanalmente durante 8 semanas por meio da escala analógica visual (EAV). O número de paroxismos dolorosos também foi considerado. Em 10 pacientes, a injeção de toxina botulínica foi seguida de alívio da dor, após alguns minutos. As zonas de

gatilho desapareceram completamente nas primeiras 2 semanas após a injeção, e a área da pele pode ser prontamente estimulada sem desencadear qualquer desconforto. As pontuações médias cumulativas na escala analógica visual foram 8,83 no início e 4,08 na semana 8, enquanto o número cumulativo médio de paroxismos foi 23,42 no início e 8,67 na semana 8. Os pacientes tiveram a dor diminuída por até 60 dias. Doses mais altas de toxina botulínica tipo A correlacionam-se com um início mais rápido de alívio de dor. No entanto, dois pacientes não responderam. Injeções adicionais em 2 casos levaram a resultados semelhantes. A assimetria facial transitória, presente em um caso, foi o único efeito colateral.

Yoon et al. (2010) utilizaram toxina botulínica tipo A em um paciente com neuralgia trigeminal pós-traumática. Paciente do sexo feminino, 62 anos, apresentou dormência e dor no lado esquerdo do lábio inferior e na região do queixo após a instalação de implantes na região de incisivos e caninos em ambos os lados há 2 meses. A paciente apresentou dormência e dor, posteriormente, desconforto “elétrico” e foi tratada inicialmente com vitamina B e 300mg de gabapentina 3 vezes ao dia, o que reduziu os sintomas à um nível moderado. A dormência continuou sem remissão. Aumentou-se a dose de gabapentina para 600 mg 3 vezes ao dia e após 1 mês a dor permanecia. Foi prescrito amitriptilina 10 mg 1 vez ao dia e a dose foi gradualmente aumentada para 30 mg. Após 6 meses de tratamento farmacológico, ela relatou redução de cerca de 60% dos sintomas. Após 8 meses da lesão nervosa foram injetadas 10 unidades de toxina botulínica tipo A no meio da região do queixo por via subcutânea. Em 1 mês após a injeção ela relatou a diminuição da área afetada, mas a intensidade permanecia a mesma. Dois meses após a injeção houve o relato de uma ligeira diminuição na dor.

Kowacs et al. (2015) em uma revisão de literatura, relataram que faltavam evidências fortes para recomendar o uso da toxina botulínica tipo A com efeito garantido, entretanto consideraram ser uma terapia promissora e uma opção de tratamento, apesar de não haver um consenso sobre quando deveria ser indicada para a neuralgia do trigêmeo. Alertaram ainda que os profissionais que desejassem tratar pacientes utilizando a toxina botulínica de forma off-label deveriam ter experiência no uso para outras condições envolvendo a face, evitando assim efeitos colaterais estéticos e funcionais. Deveria ainda ser evitadas injeções intraorais para eliminar o risco de complicações infecciosas.

Babiloni et al. (2016) relataram dois casos de dor neuropática refratária, onde foi utilizada a injeção de toxina botulínica tipo A como terapia adjuvante. O primeiro caso era de dor dentoalveolar persistente na região maxilar superior direita e o segundo caso era de neuralgia do trigêmeo no ramo maxilar esquerdo. Em ambos os casos foram descartadas causas centrais através de exame de ressonância magnética e foi iniciado o tratamento farmacológico. O tratamento utilizando fármacos levaram à redução dos sintomas, porém após um período os sintomas dolorosos voltaram no primeiro caso e os efeitos colaterais dos medicamentos no segundo caso inviabilizaram a continuação do tratamento farmacológico. Neste momento foi indicado o uso de injeção de toxina botulínica tipo A em ambos. A diluição utilizada para o primeiro caso foi de 100 unidades de toxina botulínica em 0,3 ml de lidocaína a 2% sem vasoconstritor e foram realizadas 6 injeções submucosas de 0,05 ml na região afetada a aproximadamente 1 cm de profundidade, correspondendo a aproximadamente 17 unidades de toxina por injeção. No segundo caso foram diluídas 100 unidades de toxina em 0,2 ml de lidocaína a 2% sem vasoconstritor e foram realizadas 4 injeções subcutâneas de 0,05 ml a aproximadamente 1 cm de profundidade cobrindo a área de gatilho extraoral, correspondendo à 25 unidades de toxina por injeção. Nos 3 meses seguintes às injeções houve o relato de redução da dor que começou cerca de 1 a 2 semanas após as injeções. No primeiro caso as injeções foram repetidas após 3, 6 e 9 meses das injeções iniciais, mantendo o regime medicamentoso. No segundo caso, após 3 meses das injeções iniciais, houve o alívio completo dos gatilhos extraorais, então foi injetada toxina botulínica nos gatilhos intraorais e novamente nos gatilhos extraorais, que levou à melhora moderada dos desencadeantes intraorais. Após 6 meses houve resultado semelhante à consulta anterior e a mesma dose de toxina botulínica foi injetada. O efeito colateral presente foi ressecamento na área de injeção no primeiro caso e assimetria facial com queda do sorriso em ambos os casos, no lado em que houve a injeção da toxina.

Wu et al. (2017), relataram o caso de uma paciente de 79 anos com neuralgia do trigêmeo apresentando dor paroxística intensa descrita como tipo faca ou choque elétrico na região da gengiva inferior esquerda. A ressonância magnética mostrou compressão do nervo trigêmeo. Iniciou-se o tratamento farmacológico que controlou a sintomatologia durante quase três anos, quando foi recomendada a cirurgia de descompressão microvascular, que foi recusada pela paciente e sua

família. Então foi injetado 50 unidades de toxina botulínica tipo A, diluída em 1 ml de soro fisiológico, na mucosa oral da área gengival no lado afetado, porém sem nenhum alívio na dor. Dois meses depois foram injetadas 50 unidades de toxina botulínica tipo A, em três pontos separados, no masseter do lado afetado, o que levou ao desaparecimento completo da dor duas semanas depois e não retornou mesmo após a suspensão dos fármacos. A dor na área gengival retornou 5 meses depois e foi repetido o mesmo esquema de injeção no masseter, o que levou novamente ao desaparecimento da dor dentro de 2 semanas. Este caso sugere que a injeção de toxina botulínica no masseter pode melhorar seu efeito terapêutico em pacientes que a dor da neuralgia do trigêmeo está confinada à área gengival possivelmente, devido a sua capacidade ser transportada ao longo dos axônios do nervo trigêmeo, levando em consideração que ramos do nervo trigêmeo que inervam o masseter são espessos e com aporte sanguíneo adequado, em contrapartida, a proporção relativamente grande de estruturas ósseas na gengiva reduz a absorção e o transporte retrógrado da toxina botulínica.

Restivo et al. (2017) utilizaram toxina botulínica em pacientes refratários aos tratamentos usuais para a síndrome de ardência bucal. Com idades entre 67 e 76 anos, quatro pacientes (3 mulheres e 1 homem) com síndrome da ardência bucal envolvendo os dois terços anteriores da língua e o lábio inferior por pelo menos 6 meses e com dor medindo entre 70 e 90 na escala visual analógica. Utilizando uma diluição de 100 unidades em 2 ml de solução salina, os pacientes receberam a injeção de 4 unidades em cada lado do lábio inferior e 4 unidades em cada lado anterolateral da língua. Em todos os pacientes a dor desapareceu em 48 horas e o efeito durou por 16 semanas em 3 pacientes e por 20 semanas em 1 paciente.

Zhang et al. (2017) compararam dois métodos diferentes de aplicação de toxina botulínica para tratamento da neuralgia do trigêmeo: dose única e dose repetida. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu uma dose única de injeção local de 70 a 100 unidades e o outro recebeu uma injeção inicial de 50 a 70 unidades e outra de mesmo volume 2 semanas depois. A diluição utilizada foi de 50 unidades em 2 ml de solução salina. Todos os pacientes foram acompanhados por 6 meses. Os dois métodos foram comparáveis em eficácia e segurança, ambos foram capazes de reduzir o nível de dor medido pela escala analógica visual antes e depois das injeções, bem como a frequência de episódios. No entanto, o grupo de

dose única obteve uma duração significativamente maior do efeito, sugerindo que a dosagem repetida não tem vantagem sobre a dosagem única de toxina botulínica.

Moreau et al. (2017) em uma revisão abordando o uso potencial da toxina botulínica no tratamento da neuropatia trigeminal dolorosa pós-traumática concluíram que os estudos e dados relevantes revisados sugerem um efeito promissor no tratamento. Segundo estudos anteriores, uma dose entre 25 a 50 unidades pode ser preconizada para dor intraoral, dividindo a dose total em múltiplas injeções para cobrir a área principal da dor. Além disso, recomendam a diluição da toxina em lidocaína 2% sem vasoconstritor para limitar a dor local. Enfatizaram ainda que mais estudos bem conduzidos na região orofacial eram necessários.

Liu et al. (2018) avaliaram a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de pacientes de idade avançada com neuralgia trigeminal idiopática. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um com 14 pacientes com idade igual ou superior a 80 anos e outro com 29 pacientes abaixo de 60 anos. Os escores iniciais de dor pela escala analógica visual era semelhante nos dois grupos. A existência de comorbidades no grupo mais velho era significativamente maior. A diluição utilizada foi de 25 unidades por ml. As injeções foram intradérmicas e/ou submucosas, de acordo com o local da dor percebida pelo paciente e nas zonas de gatilho. As dosagens totais injetadas variaram de 30 a 200 unidades. Os pacientes foram examinados 1 mês após o tratamento e foram registrados o nível de dor pela escala analógica visual e os efeitos colaterais. As dosagens de toxina botulínica variaram de 45 a 150 unidades no grupo mais velho e 30 a 200 unidades no mais jovem. Houve redução significativa da dor medida pela escala analógica visual nos dois grupos, não ocorrendo diferença significativa desta redução entre os grupos, refletindo resultados terapêuticos semelhantes. Os efeitos colaterais não diferiram significativamente entre os grupos e todos os eventos resolveram-se espontaneamente dentro de 3 semanas. O estudo concluiu que a utilização da toxina botulínica é eficaz e segura em pacientes com idade igual ou maior que 80 anos ao comparar sua utilização, em dosagens semelhantes em pacientes com 60 anos ou menos.

Em uma revisão de literatura publicada por Marin Naranjo em 2018 a utilização de toxina botulínica no tratamento da neuralgia do trigêmeo apresentou-se como uma opção viável associada a outros tipos de tratamento. No entanto, ainda não há um consenso em relação aos critérios de dosagem com utilidade efetiva, assim

como ainda não há estudos que comprovem a superioridade de algum diluente utilizado na diluição e que a literatura confirma a eficácia da toxina botulínica com efeitos colaterais pouco frequentes, geralmente transitórios e sem causar maiores problemas aos pacientes.

Garcia-Sáez et al. (2018) em uma série de casos em 9 pacientes de odontalgia atípica, utilizaram toxina botulínica com diluição de 50 unidades em 1 ml de soro fisiológico, injetada em vários locais da mucosa gengival na área sintomática, sendo 2,5 unidades por local, até um máximo de 12 locais e uma dosagem máxima de 30 unidades. O procedimento foi repetido, quando solicitado pelo paciente, após pelo menos 3 meses. O tempo médio de acompanhamento foi de 27 meses e o número médio de injeções por paciente foi de 7. Após o tratamento com toxina botulínica todos os pacientes tiveram redução de 50% na intensidade da dor medida através da EAV. Todos os pacientes também apresentaram redução da área dolorosa e do uso de medicamentos. O início do efeito de redução da dor variou entre 2 e 15 dias e a duração do efeito foi de 2 a 6 meses. Não foram registradas reações adversas significativas. O estudo sugere que o uso de toxina botulínica pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento da odontalgia atípica.

Kim et al. (2018) em um estudo retrospectivo de uma série de casos de pacientes com dor orofacial não odontogênica utilizando a toxina botulínica como tratamento, relataram que injeções de toxina botulínica com outros tratamentos para dor neuropática trigeminal traumática, pode ser útil quando não há resposta ao tratamento farmacológico convencional. Entretanto a dor facial atípica de causa desconhecida não foi aliviada. Os efeitos colaterais envolveram assimetria facial transitória.

Moreno-Hay et al. (2019) administraram toxina botulínica em um total de 8 pacientes com dor neuropática dentoalveolar contínua. Em 50% dos casos, um procedimento odontológico ou cirúrgico invasivo foi relacionado ao aparecimento da dor. Todos os pacientes foram tratados previamente, sem sucesso, com variadas combinações de medicamentos. Foram injetadas entre 10 e 25 unidades de toxina botulínica, diluídas em solução de cloreto de sódio na proporção de 100 unidades em 4 ml, na mucosa vestibular ou gengiva inserida da região dolorosa. Os pacientes foram acompanhados por 3 meses após o procedimento. Cinco dos oito pacientes relataram melhora na dor, com uma redução média de 50% na intensidade. O efeito analgésico

inicial foi sentido entre 7 e 14 dias após a injeção e durou entre 1 e 8 semanas. Nenhum efeito adverso foi relatado nos locais das injeções, um único paciente relatou dificuldade transitória de sorrir, que melhorou em algumas semanas.

Canales et al. (2020) relataram o uso de toxina botulínica em um caso de neuropatia trigeminal pós-traumática dolorosa crônica, onde após a tentativa de controle da dor com terapia farmacológica ter falhado, foi utilizada injeções de toxina botulínica como terapia. Foram diluídas 100 unidades de toxina botulínica em 2 ml de solução salina e administradas 10 injeções de 0,10 ml a aproximadamente 0,05 mm de profundidade em toda a região dolorosa. Nenhum outro tratamento concomitante foi realizado no paciente. A dor obteve redução significativa após 2 semanas e continuou melhorando até o terceiro mês. Não houve efeitos colaterais relatados pelo paciente. Os efeitos terapêuticos da toxina botulínica duraram 5 meses. Na sessão de acompanhamento de 6 meses a intensidade e a qualidade da dor se repetiram, mas o paciente não aceitou uma segunda aplicação, impedindo a avaliação dos efeitos de injeções múltiplas.

4 RESULTADOS

Dos 232 artigos encontrados na busca inicial, 14 foram selecionados para análise descritiva. Em relação a metodologia, 4 estudos eram relatos de caso, 5 séries de casos, 2 ensaios clínicos e 3 revisões de literatura.

As patologias abordadas nos artigos selecionados foram neuralgia do trigêmeo idiopática, neuralgia do trigêmeo pós-traumática, síndrome da ardência bucal, odontalgia atípica, dor orofacial atípica e dor neuropática dentoalveolar.

Em relação às características da amostra dos estudos incluídos que envolveram pacientes foram analisados 169 participantes, sendo 62 homens e 107 mulheres. Em todos os artigos, os autores relataram que houve redução da dor de forma significativa quando utilizada a injeção de toxina botulínica. Uma descrição mais detalhada das características de cada estudo incluído está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Características principais dos estudos incluídos.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	PATOLOGIA	AMOSTRA	IDADE	UNIDADES INFILTRADAS	DILUIÇÃO	DILUENTE	INÍCIO EFEITO TERAPÊUTICO	DURAÇÃO EFEITO TERAPÊUTICO	REDUÇÃO DA DOR	EFEITOS COLATERAIS
Zuinga et al (2008)	Série de casos	Neuralgia do trigêmeo idiopática	12 pacientes	28 a 91 anos	20 U - 50 U	-	-	Alguns minutos até 2 semanas	2 a 3 meses	54%	-
Yoon et al (2010)	Relato de caso	Neuralgia do trigêmeo pós-traumática	1 paciente	62 anos	10 U	-	-	1 mês	2 meses	> 80%	-
Babiloni et al (2016)	Relato de casos	Neuralgia do trigêmeo	2 pacientes	60 e 61 anos	100 U	100 U / 0,3 ml e 100 U / 0,2 ml	Lidocaina 2% sem vasoconstritor	1 a 2 semanas	2 meses	60%	Secura temporária da mucosa e queda do sorriso
Wu et al (2017)	Relato de caso	Neuralgia do trigêmeo	1 paciente	79 anos	50 U	50 U / ml	solução salina	1 semana	5 meses	50%	-
Restivo et al (2017)	Série de casos	Síndrome de ardência bucal	4 pacientes	67 e 76 anos	16 U	100 U / 2 ml	solução salina	48 horas	16 a 20 semanas	100%	-
Zhang et al (2017)	Estudo clínico randomizado	Neuralgia do trigêmeo	100 pacientes	47 a 70 anos	50 a 100 U	50 U / 2 ml	solução salina	1 semana	6 meses	> 75%	Houve efeito colateral, mas não foram descritos.
Liu et al (2018)	Estudo clínico	Neuralgia do trigêmeo idiopática	43 pacientes	34 a 90 anos	30 a 200 U	25 U / ml	-	-	-	50%	Ptose leve, paralisia labial e paralisia facial
García-Sáez et al (2018)	Série de casos	Odontalgia atípica	9 pacientes	31 a 77 anos	10 a 30 U	50 U / ml	solução salina	2 a 15 dias	2 a 6 meses	> 50%	-
Kim et al (2018)	Série de casos	Neuralgia do trigêmeo pós-traumática e Dor orofacial atípica	7 pacientes	52 a 71 anos	20 a 250 U	-	-	-	-	Efetiva	Desequilíbrio facial transitório
Moreno-Hay et al (2019)	Série de casos	Dor neuropática dentoalveolar	8 pacientes	21 a 73 anos	10 a 25 U	100 U / 4 ml	solução salina	7 e 14 dias	1 a 8 semanas	25% a >50%	Paralisia hemifacial transitória
Canales et al (2020)	Relato de caso	Neuralgia trigeminal pós-traumática	1 paciente	44 anos	50 U	100 U / 2 ml	solução salina	2 semanas	5 meses	Efetiva	-

5 DISCUSSÃO

Devido as dificuldades encontradas no manejo de pacientes com dores neuropáticas, atualmente, tem sido pesquisado sobre a aplicação de toxina botulínica, além de formas de manejo á comprovadas pela literatura científica, como no caso da farmacoterapia.

Tendo em vista que um dos objetivos deste trabalho foi avaliar esse tipo de tratamento, o uso da toxina botulínica nas dores neuropáticas orofaciais mostrou-se seguro e eficaz em todos os artigos revisados neste trabalho, independentemente da idade dos pacientes (Yoon et al., 2010; Babiloni et al., 2016; Wu et al., 2017; Restivo et al., 2017; Zang et al., 2017; Garcia-Sáez et al., 2018; Liu et al., 2018; Kim et al., 2018; Zuniga et al. 2018; Moreno-Hay et al., 2019; Canales et al., 2020). A toxina foi utilizada em pacientes com idade entre 28 e 90 anos, sem efeitos colaterais relevantes. No entanto quando aconteceram foram transitórios e sem trazer maiores problemas aos mesmos (Zuniga et al. 2018). Dentre os efeitos adversos relatados, ocorreram secura temporária da mucosa na região injetada (Babiloni et al., 2016), paralisia facial (Liu et al., 2018) e assimetria facial (Kim et al., 2018).

O desfecho principal avaliado foi a intensidade da dor, quantificada através da escala analógica visual, variando de 0 a 10 e a toxina foi efetiva na redução da dor em todos os artigos revisados neste trabalho. O nível de redução da dor variou entre 25% (Moreno-Hay et al., 2019) e 100% (Restivo et al., 2017). O destaque em relação à redução da dor ficou para a série de casos em que a toxina foi utilizada em pacientes com síndrome de ardência bucal, onde todos os pacientes ficaram completamente sem dor durante o período de efeito terapêutico da toxina (Restivo et al., 2017).

Outra questão relevante é a diluição da toxina botulínica utilizada neste tipo de tratamento. Como este é um assunto recente ainda é necessário que mais artigos bem delineados sejam realizados. Nos artigos incluídos foi relatado o uso de 25 unidades por ml (Zhang et al., 2017; Liu et al., 2018; Moreno-Hay et al., 2019) e 50 unidades por ml (Wu et al., 2017; Restivo et al., 2017; Garcia-Sáez et al., 2018; Canales et al., 2020), sendo que a maior parte dos que citaram a substância usada para a diluição, utilizou solução salina (Wu et al., 2017; Restivo et al., 2017; Zang et al., 2017; Garcia-Sáez et al., 2018; Moreno-Hay et al., 2019; Canales et al., 2020). A exceção foi o relato de casos de Babiloni e colaboradores (2016), que utilizaram uma diluição de 100 unidades por 0,2 ml e 100 unidades por 0,3 ml em lidocaína 2% sem

vaso constritor. Não houve um consenso em relação a melhor proporção de diluição, assim como não existe evidência comprovando qual o melhor diluente a ser utilizado (Marin Naranjo, 2018).

Dentre as variáveis comparadas entre os artigos, a que sofreu a maior variabilidade foi a quantidade de unidades infiltradas. Foi observado uma variação de 10 unidades (Yoon et al., 2010) até 250 unidades (Kim et al., 2018). A grande variabilidade na quantidade de unidades infiltradas ocorreu principalmente devido à extensão da área acometida pela dor, uma vez que em estudos comparativos não foi observada diferença significativa na injeção entre 25 e 75 unidades ou entre 50 e 100 unidades de toxina botulínica (Moureau et al., 2017).

O intervalo de tempo para o início do efeito terapêutico após a injeção de toxina botulínica, variou de alguns minutos (Zuniga et al., 2008) a 15 dias (Garcia-Sáez et al., 2018), enquanto a duração do efeito terapêutico variou entre 1 semana (Moreno-Hay et al., 2019) e 6 meses (Zhang et al., 2017).

O insucesso de tratamentos farmacológicos e/ou os efeitos colaterais indesejados intoleráveis, além do risco da abordagem cirúrgica indicada em alguns casos, levaram os autores dos artigos de nossa revisão a buscar outra forma de tratamento e encontraram na toxina botulínica, uma alternativa que tem se mostrado eficaz no controle de dores neuropáticas que não respondem aos tratamentos de primeira escolha (Zhang et al., 2017). Além da eficácia na redução das dores neuropáticas, a injeção de toxina botulínica tem se mostrado uma técnica segura, com efeitos colaterais pouco relevantes e transitórios (Liu et al., 2018).

6 CONCLUSÃO

Todos os trabalhos revisados forneceram evidências para uso terapêutico potencial da toxina botulínica em casos de dor neuropática com bom perfil de segurança.

A utilização da toxina botulínica deve ser feita em pacientes com dor neuropática que não responderam a outros tratamentos de primeira escolha, seja pela ineficácia e/ou pela intolerância aos efeitos colaterais.

Após a injeção da toxina, os efeitos de redução da dor têm duração média entre 2 e 6 meses, passado este período o procedimento deve ser repetido a fim de se manter o quadro de dor sob controle.

Mais estudos são necessários para determinar um protocolo quanto ao número de unidades injetadas, diluição ideal e substância diluente mais adequada.

REFERÊNCIAS

BABILONI, Herrero A.; KAPOS, Flavia P.; NIXDORF Donald R. Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 121, n. 6, p. 148-153, jun. 2016.

BENGSTON, Ida A. Preliminary Note on a Toxin-Producing Anaerobe Isolated from the Larvæ of *Lucilia Cæsar*. **Public Health Reports**, v. 37, n. 4, p. 164-170, jan. 1922.

BURGEN, Arnold S. V.; DICKENS, F.; ZATMAN, L. J. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. **The Journal of Physiology**, v. 109, p. 10-24, 1949.

CANALES, Giancarlo D. L. T.; POLUHA, Rodrigo L. ; FERREIRA, Dyna M.; STUGINSKI-BARBOSA, Juliana; CONTI, Paulo R. Botulinum toxin-A injections as therapy for chronic painful posttraumatic trigeminal neuropathy: case report. **Brazilian Dental Science**, v. 23, n. 1, p. 23-27, jan.-mar. 2020.

ERBGUTH, Frank J.; NAUMANN, Markus. Historical aspects of botulinum toxin. **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1850-1853, nov. 1999.

ERBGUTH, Frank J. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 151, feb. 1996.

ERBGUTH, Frank J. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. **Journal of Neural Transmission**, v. 115, n. 4, p. 559-565, 2008.

GARCÍA-SÁEZ, Rafael; GUTIÉRREZ-VIDEIRA, Álvaro; GONZÁLEZ-GARCÍA, Nuria; GÓMEZ-MAYORDOMO, Victor; PORTA-ETESSAM, Jesús; CUADRADO, María-Luz. OnabotulinumtoxinA injections for atypical odontalgia: an open-label study on nine patients. **Journal of Pain Research**, v. 23, n. 11, p. 1583-1588, aug. 2018.

GROSSMANN, Eduardo; SIQUEIRA, José T. T.; SIQUEIRA, Silvia R. D, T. Algias neuropáticas orofaciais. **Revista Dor**, v. 17, n. 1, p. 75-78, 2016.

ICHIDA, Michelle C.; ALMEIDA, Antonio N.; NOBREGA, Jose C.; TEIXEIRA, Manoel J.; SIQUEIRA, José T.; SIQUEIRA, Sivia R. Sensory abnormalities and masticatory function after microvascular decompression or balloon compression for trigeminal neuralgia compared with carbamazepine and healthy controls. **Journal of Neurosurgery**, v. 122, n. 6, p. 1315-1323, jun. 2015.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, jul. 2013.

International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). **Cephalalgia**, v. 40, n. 2, p. 129-221, feb. 2020.

KIM, Sang-Yun; KIM, Young-Kyun; YUN, Pil-Young, BAE Ji-Hyun. Treatment of non-odontogenic orofacial pain using botulinum toxin-A: a retrospective case series study. **Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 40, n. 1, p. 21-25, aug. 2018.

KOWACS Pedro A.; UTIUMI Marco A.; NASCIMENTO Fábio A.; PIOVESAN Elcio J.; TEIVE Helio A. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.73, n. 10, p. 877-884, oct. 2015.

LEEuw, Reny; Orofacial Pain : Guidelines for Assessment, Diagnosis and Management. 4. ed. Chicago: Quintessence, 2013. 301p.

LIU, Jing; XU, Ying-Ying; ZHANG, Qi-Lin; LUO, Wei-Feng. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia. **Pain Research and Management**, apr. 2018.

MARIN NARANJO, Rita M. El uso de toxina botulínica em el tratamiento de la neuralgia del trigémio (V par craneal). **Odovtos – International Journal of Dental Sciences**, v. 20, n. 3, p. 43-50, sep.-dec. 2018.

MENSE, Siegfried. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. **Journal of Neurology**, v. 251, p. i1-i7, feb. 2004.

MERSKEY, H; BOGDUK, N (editors). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP Press; 1994.

MOREAU, Nathan; DIEB, Wisan; DESCROIX, Vianney; SVENSSON, Peter; ERNBERG, Malin; BOUCHER, Yves. Topical Review: Potential Use of Botulinum Toxin in the Management of Painful Posttraumatic Trigeminal Neuropathy. **Journal of Oral and Facial Pain and Headache**, v. 31, n. 1, p. 7-18, 2017.

MORENO-HAY, Isabel; MISHRA, Pratishtha; OKESON, Jeffrey P. Intraoral Administration of Botulinum Toxin for Continuous Dentoalveolar Neuropathic Pain: A Case Series. **Journal of Oral and Facial Pain and Headache**, v. 33, n. 2, p. 160–164, feb. 2019.

RIVERA DIA, Roberto C.; LOTERO, Mario A. A.; SUAREZ, Maria V. A.; SALDARRIAGA, Sara E.; MARTÍNEZ, Manuela G. Botulinum toxin for the treatment of chronic pain. Review of the evidence. **Colombian Journal of Anesthesiology**, v. 42, n. 3, p. 205-213, 2014.

RESTIVO Domenico A.; LAURIA Giuseppe; MARCHESE-RAGONA Rosario; VIGNERI Riccardo. Botulinum Toxin for Burning Mouth Syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v. 166, n. 10, p. 762-763, may. 2017.

YOON, Seung H.; MERRILL, Robert L.; CHOI, Jong H.; KIM, Seong T. Use of botulinum toxin type A injection for neuropathic pain after trigeminal nerve injury. **Pain Medicine**, v. 11, n. 4, p. 630-632, mar. 2010.

ZHANG, Haifeng; LIAN, Yajun; XIE, N, CHEN, Chen; ZHENG; Yake. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. **The Journal of Headache and Pain**, v.18, n. 1, p. 81-85, aug. 2017.

ZÚÑIGA, Carlos; DÍAZ, Sergio; PIEDIMONTE, Fabián; MICHELI, Federico. Beneficial effects of botulinum toxin type a in trigeminal neuralgia. **Archivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 3A, p. 500-503, sep. 2008.

WU, Chuanjie; XIE, Nanchang; LIU, Hongbo; ZHANG, Haifeng; ZHANG, Lu; LIAN, Yajun. A new target for the treatment of trigeminal neuralgia with botulinum toxin type A. **Neurological Sciences**, v. 39, n. 3, p. 599-602, oct. 2017.

Anexo A. Estratégia de busca aplicada nas bases de dados.

<p>PUBMED</p>	<p>"Botulinum Toxin"[All Fields] OR "Botulinum Toxins"[MeSH Terms] OR "Toxins Botulinum"[All Fields] OR "Botulinum Neurotoxins"[All Fields] OR "Neurotoxins Botulinum"[All Fields] OR "Toxin Botulinum"[All Fields] OR "Clostridium botulinum Toxins"[All Fields] OR "Toxins Clostridium botulinum"[All Fields] OR "Botulinum Neurotoxin"[All Fields] OR "Neurotoxin Botulinum"[All Fields] OR "Botulin"[All Fields] OR "BoNT-A"[All Fields] OR "BTX"[All Fields] OR "botulinum toxin a"[All Fields] OR "Clostridium botulinum A Toxin"[All Fields] OR "botulinum toxin a"[All Fields] OR "Toxin A Botulinum"[All Fields] OR "Botulinum Neurotoxin A"[All Fields] OR "Neurotoxin A Botulinum"[All Fields] OR "Botulinum A Toxin"[All Fields] OR "Toxin Botulinum A"[All Fields] OR "Botulinum Neurotoxin Type A"[All Fields] OR "Clostridium Botulinum Toxin Type A"[All Fields] OR "Meditoxin"[All Fields] OR "Botox"[All Fields] OR "Neuronox"[All Fields] OR "Oculinum"[All Fields] OR "OnabotulinumtoxinA"[All Fields] OR "Onabotulinumtoxin A"[All Fields]) AND ("Neuropathic Pain"[All Fields] OR "Neuropathic Pains"[All Fields] OR "Nerve Pain"[All Fields] OR "Nerve pains"[All Fields] OR "Atypical Neuralgias"[All Fields] OR "Atypical Neuralgia"[All Fields] OR "Trigeminal Neuralgias"[All Fields] OR "Trifacial Neuralgia"[All Fields] OR "Idiopathic Trigeminal Neuralgia"[All Fields] OR "Idiopathic Trigeminal"[All Fields] OR "Neuralgias"[All Fields])</p>
<p>LILACS</p>	<p>"Botulinum Toxin" OR "Botulinum Toxins" OR "Toxins Botulinum" OR "Botulinum Neurotoxins" OR "Neurotoxins Botulinum" OR "Toxin Botulinum" OR "Clostridium botulinum Toxins" OR "Toxins Clostridium botulinum" OR "Botulinum Neurotoxin" OR "Neurotoxin Botulinum" OR "Botulin" OR "BoNT-A" OR "BTX" OR "botulinum toxin-A" OR "Botulinum Toxins Type A" OR "Clostridium botulinum A Toxin" OR "Botulinum Toxin A" OR "Toxin A Botulinum" OR "Botulinum Neurotoxin A" OR "Neurotoxin A Botulinum" OR "Botulinum A Toxin" OR "Toxin Botulinum A" OR "Botulinum Toxin Type A" OR "Botulinum Neurotoxin Type A" OR "Clostridium Botulinum Toxin Type A" OR "Meditoxin" OR "Botox" OR</p>

	<p>"Neuronox" OR "Oculinum" OR "Vistabex" OR "OnabotulinumtoxinA" OR "Onabotulinumtoxin A" OR "Vistabel" OR "Toxina botulínica" OR "Toxinas botulínicas" OR "Botulina" OR "Neurotoxina botulínica" OR "Neurotoxinas Botulínicas" OR "Toxinas de Clostridium botulinum" OR "Toxinas Botulínicas Tipo A" OR "Neurotoxina botulínica Tipo A" OR "Toxina botulínica A" OR "Toxina botulínica Tipo A" OR "Toxina de Clostridium botulinum Tipo A" AND "Facial Nerve Diseases" OR "Neuropatia Facial" OR "Enfermedades del Nervio Facial" OR "Neuropathic Pain" OR "Neuropathic Pains" OR "Nerve Pain" OR "Nerve pains" OR "Atypical Neuralgias" OR "Atypical Neuralgia" OR "Trigeminal Neuralgias" OR "Trifacial Neuralgia" OR "Idiopathic Trigeminal Neuralgia" OR "Idiopathic Trigeminal" "Neuralgias"</p>
--	---