

Faculdade Sete Lagoas- FACSETE

Ana Regina dos Reis  
Camila Keli Silva  
Thaís Schneider Herrerías

**TRATAMENTO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO (NT) COM O USO DE  
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BTX-A)**

Sete Lagoas

2022

Faculdade Sete Lagoas- FACSETE

Ana Regina dos Reis  
Camila Keli Silva  
Thaís Schneider Herrerías

**TRATAMENTO DA NEURALGIA DO TRIGÊMEO (NT) COM O USO DE  
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BTX-A)**

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

Orientadora: Thays Crosara

Sete Lagoas

2022

Reis, Ana Regina dos; Silva Camila Keli, Herrerías Thaís  
Schneider,

Tratamento da neuralgia do trigêmeo (NT) com o uso da  
toxina botulínica tipo A (BTX-A)- 2022  
(VX), 50 f.(46): il. ; 29 cm.

Orientadora: Prof. Thays Crosara  
Monografia- Faculdade Sete Lagoas-Sete Lagoas, 2022



Monografia intitulada **“Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo (NT) com o uso de Toxina Botulínica tipo A (BTX-A)”**

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Prof. Eduardo Januzzi

---

Prof. Thays Crosara

---

Facsete Belo horizonte 15 de junho 2015. Faculdade Seta Lagoas - FACSETE Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 \_ Set Lagoas, MG Telefone (31) 3773 3268 - [www.facsete.edu.br](http://www.facsete.edu.br)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao professor Eduardo Januzzi e à professora Thays Crosara por todos os ensinamentos, apoio e orientação durante este trabalho.

## RESUMO

A Neuralgia do Trigêmeo (NT) é uma dor paroxística, causada por lesão ou disfunção do nervo trigêmeo, que inerva a região orofacial. A dor da NT pode se originar espontaneamente ou pode ser provocada por toque ou alteração de temperatura ambiente. A dor é unilateral, intensa, em choque, queimação ou em faca, com duração de um segundo a dois minutos por episódio (Ostrowski, Roszak e Komisarek, 2019). Vários medicamentos são indicados para o tratamento da NT, e recentemente a toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem sido utilizada como uma opção em substituição ao tratamento com medicamentos sistêmicos, principalmente por apresentar menos efeitos colaterais. A terapia sistêmica medicamentosa tem como padrão ouro a carbamazepina, mas atualmente também utiliza-se pregabalina, baclofeno e fenitoína. Um dos mecanismos de ação da BTX-A é a inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, impossibilitando a contração muscular. No entanto, a ação desejada da toxina no tratamento da NT é sua ação antinociceptiva, pois a toxina inibe a liberação de peptídeos relacionados à dor, como norepinefrina, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (SYCHA *et al.*, 2004). Ao final do trabalho, constatou-se que todos os artigos analisados, apesar de apresentarem limitações e considerarem que os estudos ainda são bastante limitados, demonstraram resultados satisfatórios, de forma que a BTX-A reduziu significativamente a intensidade da dor e a frequência dos ataques de dor. O presente artigo tem como tema o tratamento da Neuralgia do Trigêmeo (NT) com o uso da Toxina Botulínica tipo A (BTX-A), e seu objetivo foi uma revisão de literatura da eficácia da toxina botulínica no tratamento na Neuralgia do Trigêmeo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Toxina botulínica; Neuralgia; Trigêmeo; Tratamento; Dor.

## **ABSTRACT**

Trigeminal Neuralgia (TN) is a paroxysmal pain caused by injury or dysfunction of the trigeminal nerve, which innervates the orofacial region. TN pain may arise spontaneously or may be provoked by touch or a change in ambient temperature. The pain is unilateral, intense, shocking, burning, or knife-like, lasting from one second to two minutes per episode (Ostrowski, Roszak, & Komisarek, 2019). Several drugs are indicated for the treatment of TN, and botulinum toxin type A (BTX-A) has recently been used as an option to replace treatment with systemic drugs, mainly because it has fewer side effects. Systemic drug therapy has carbamazepine as the gold standard, but currently pregabalin, baclofen and phenytoin are also used. One of the mechanisms of action of BTX-A is the inhibition of acetylcholine release at neuromuscular junctions, making muscle contraction impossible. However, the desired action of the toxin in the treatment of TN is its antinociceptive action, as the toxin inhibits the release of pain-related peptides such as norepinephrine, substance P, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) (SYCHA et al., 2004). At the end of the study, it was found that all the articles analyzed, despite having limitations and considering that the studies are still quite limited, showed satisfactory results, so that BTX-A significantly reduced the intensity of pain and the frequency of attacks. of pain. The present article has as its theme the treatment of Trigeminal Neuralgia (TN) with the use of botulinum toxin type A (BTX-A), and its objective was to review the literature on the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of Trigeminal Neuralgia.

**KEYWORDS:** Botulinum toxin; Neuralgia; Triplet; Treatment; Pain.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>44</b>





## INTRODUÇÃO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma das doenças neurológicas que mais acometem a região orofacial, como descrevem Ostrowski, Roszak e Komisarek (2019), sendo mais comum na população idosa, geralmente após 60 anos e em mulheres. Envolve o quinto par de nervo craniano e se manifesta como dor paroxística, unilateral, intensa, em choque ou em faca, com duração de um segundo a dois minutos. Normalmente, os ataques de dor surgem espontaneamente, mas também podem ser precipitados por outros fatores como clima frio, escovar os dentes ou fazer a barba (OSTROWSKI; ROSZAK; KOMISAREK, 2019, p.).

De acordo com Bendtsen *et al.* (2019), a NT é uma condição extremamente dolorosa, que pode ser difícil diagnóstico e tratamento. Ao longo do tempo várias intervenções foram relatadas na literatura como forma de tratamento para aliviar a dor e reduzir a frequência de incidência da NT, incluindo métodos farmacológicos e cirúrgicos. Algumas intervenções apresentam bons resultados, no entanto, em alguns casos o paciente continua a apresentar dor persistente ou recorrente (Morra *et al.* 2016). Bendtsen *et al.* (2019) indicam infusão intravenosa de fosfenitoína ou lidocaína para dor aguda. Para o tratamento a longo prazo, carbamazepina ou oxycarbamazepina são recomendadas como drogas de primeira escolha. Lamotrigina, Gabapentina, Toxina Botulínica tipo A, Pregabalina, Baclofeno e Fenitoína podem ser usados isoladamente ou como terapia coadjuvante. Nos casos em que há persistência da sintomatologia dolorosa, recomenda-se a cirurgia de descompressão microvascular para pacientes com NT. No entanto, nenhum desses métodos é isento de complicações. Alguns estudos mostraram que uma nova terapia com uso de toxina botulínica do tipo A pode ser uma forma segura e eficaz de tratar a Neuralgia do Trigêmeo (Ostrowski, Roszak e Komisarek 2019; Bendtsen *et al.* 2019.)

Park e Park (2017) explicam que a BTX-A vem sendo utilizada há aproximadamente 40 anos como tratamento para rigidez muscular excessiva, espasticidade e distonia, e também para tratamento de vários tipos de dor neuropática. O mecanismo pelo qual a BTX-A atua na dor neuropática envolve a inibição da liberação de mediadores inflamatórios e neurotransmissores periféricos dos nervos sensoriais (PARK; PARK, 2017). São exemplos de dor neuropática a Neuralgia Pós-herpética, a

Neuralgia Trigeminal e a Neuralgia Periférica. O objetivo do presente trabalho é relatar o que literatura apresenta sobre a eficácia da neurotoxina botulínica no controle da Neuralgia do Trígêmeo.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **MÉTODO**

Inicialmente foi realizada uma busca sistemática para identificar artigos que avaliam os efeitos adversos produzidos pelas aplicações da toxina botulínica BTX-A como tratamento paliativo para a Neuralgia do nervo Trígêmeo (NT). Utilizou-se como banco de dados o Pubmed, buscando-se artigos publicados a partir de 2002. Os termos relacionados foram: Neuralgia do Trígêmeo, Toxina Botulínica, Tratamento para Neuralgia do Trígêmeo.

Os dados de cada estudo foram extraídos e analisados de acordo com uma leitura estruturada. As questões adotadas para conduzir a coleta de dados foram: “Como a toxina botulínica pode contribuir com a Neuralgia do Trígêmeo? Os estudos comprovam que a toxina botulínica pode minimizar a dor neuropática decorrente da Neuralgia do Trígêmeo?”

Ao final da busca, foram encontrados 46 artigos. Destes, 20 são estudos de casos clínicos, 3 retrospectivos, 1 prospectivo, 4 randomizados, 11 revisões de literatura e 7 revisões de literatura com metanálise. Os estudos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Organização sistemática dos artigos

<b>TÍTULO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>CRITÉRIO DE DIAGNOSTICO PARA TN</b>	<b>N- DE PACIENTES/ ESTUDO INCLUÍDOS</b>	<b>PROTOCOLO PARA UTILIZAÇÃO</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>CONCLUSÃO</b>
1. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain	BORODIC, G.E; ACQUADRO, M.A, 2002	Estudo de Caso	Dor facial Crônica	44 pacientes	As doses variam de 25 a 75 unidades de LD 50 com toxina botulínica derivada da cepa Hall tipo A.	Dos 44 pacientes 33, (75%) responderam favoravelmente, incluindo 8 de 11 pacientes com neuralgia do trigêmeo. A duração do efeito benéfico variou de 2 a 4 meses e todos os pacientes responderam desejarem mais injeções.	Os pacientes com dor facial crônica severa podem responder às injeções de BTX-A, que podem ser uma ferramenta não cirúrgico útil para o tratamento de casos difíceis.
2. Botulinum toxin A for the treatment of greater occipital neuralgia and trigeminal neuralgia: a case report with pathology considerations	VOLCY,Me t.al, 2006	Estudo de Caso	Neuralgia occipital maior (NOM), dores faciais e outras fontes focais de dor crônica são distúrbios que, além do que impacto significativo que podem causar, são frequentemente percebidos como tornando outras síndromes de	1 paciente	6-12 U	O tratamento com injeção de BTX-A no território do NO resultou em alívio da dor com cessação do uso excessivo de analgésicos. Resultados semelhantes foram verificados após o tratamento da NT.	O estudo amplia o conhecimento sobre os efeitos analgésicos locais da BTX-A e também destaca a importância de outras síndromes de dor crônica no desenvolvimento de HDC.

			cefaleia primária				
3. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin	GAZERANI, P. et.al, 2009.	Estudo de caso	Dor trigeminal induzida por capsaicina, inflamação neurogênica	14	22,5 U	BTX-A reduziu a intensidade da dor trigeminal induzida por capsaicina em comparação com solução salina; reduziu a hiperalgesia secundária induzida por capsaicina; e reduziu o fluxo sanguíneo e temperatura da pele nos locais de injeção de capsaicina.	BTX-A parece ter como alvo preferencial as fibras C e provavelmente os receptores TRPV1, bloquear a liberação de neurotransmissores e, subsequentemente reduzir a dor a inflamação neurogênica e o limiar cutâneo de dor pelo calor.
4. Injection of botulinum toxin type A into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain	NGEOW, W.C; NAIR, R, 2010	Estudo de Caso	Dor orofacial persistente	1 paciente	100U	Foram realizadas as três administrações de BTX-A que reduziram a dor, mas a dor reaparecia) geralmente após 5 meses), sendo sanada somente após radiocirurgia.	Em casos mais graves, a toxina botulínica reduz a dor por determinado período, podendo voltar, ainda que mais amena, após tal período.
5. Use of botulinum toxin A for drug-refractor y trigeminal neuralgia: preliminary report	BOHLULI, B et.al, 2011	Estudo de Caso	A neuralgia do trigêmeo (NT) é um distúrbio unilateral caracterizado por dores breves, de início abrupto e limitado à distribuição de	15 pacientes (8 homens e 7 mulheres) entre 28 e 67 anos de idade que sofriram de NT de 2008 a 2010.	50U de solução BTX-A reconstituída nas zonas de disparo.	Todos melhoraram em relação à frequência e gravidade dos ataques de dor; em 7 pacientes, a dor foi completamente erradicada e não houve necessidade	A BTX-A é um método minimamente invasivo que pode desempenhar um papel no tratamento da NT antes de outras terapias mais invasivas, ou seja,

			divisões inervadas pelo nervo trigêmeo.			de mais medicamentos. Em 5 pacientes, os anti-inflamatórios não esteroides foram suficientes para aliviar as crises de dor, e 3 pacientes responderam novamente aos medicamentos anticonvulsivantes após a injeção.	radiofrequência e cirurgia.
6. Therapeutic effect of Botulinum toxin- A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow- up	LI, S. et al.,2014	Estudo de caso	Dor súbita (geralmente unilateralmente), intensa, breve, em punhalada e corrente na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo.	88 pacientes	50-100 UI	O tratamento foi considerado “eficaz” em 1 mês em 81 pacientes e em 2 meses em 88 pacientes (100%). O período mais curto de tratamento eficaz foi de 3 meses e o controle completo da dor foi observado em um máximo de 46 pacientes.	A injeção subcutânea local de BTX-A para o tratamento da NT tem efeitos terapêuticos consideráveis que duram vários meses e é segura para essa indicação. Pelo menos um quarto dos pacientes manteve analgesia completa. O período de manutenção do efeito terapêutico pode estar relacionado à redução do escore VAS após a primeira injeção de BTX-A.

7. Botulinum Toxinas Monotherapy in Symptomatic Trigeminal Neuralgia.	LUNDE, H.M.; TORKILDSEN, O.; BO, L.; BERTELSE N, A.K., 2016	Relatode caso	Condição de dor facial excruciante que envolve o quinto nervo craniano (NCV) e seus ramos (V1, V2 e V3).	Um homem de 60 anos	Foram aplicadas doses maiores (5U) de BTX-A nas proximidades dos locais de saída dos ramos sensoriais terminais do nervo trigêmeo (supraorbital/ supratroclear, infraorbital e nervos mentais).	Analgesia completa foi relatada 2 semanas após a injeção de BTX-A. Os analgésicos foram descontinuados e os valores laboratoriais voltaram a níveis aceitáveis. O tratamento regular com BTX-A durante os 28 meses seguintes mostrou efeito analgésico sustentado.	BTX-A tem um perfil de segurança excelente e pode ser eficiente para pacientes com NT sintomática não adequada por terapias convencionais.
8. Botulinum toxin A in the treatment of trigeminal neuralgia	XIA, J.H. et al., 2016	Estudo de Caso	A NT foi confirmada por inquérito, exame físico e tomografia ou ressonância magnética.	87 pacientes	BTX-A liofilizado ( <i>HENG LI, 100 U/ garrafa, Lanzhou Institute of Biological Production</i> ) foi diluído com 2 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% e injetado intercutâneo em vários locais da área da dor e local do gatilho, de acordo com a extensão da dor. Um total de 15-20	As taxas eficazes após 1,2,4 e 8 semanas de tratamento foram 48,28%, 66,67%, 78,16% e 80,46%, respectivamente. As taxas efetivas de ansiedade e depressão foram 90,32% e 96,77%, respectivamente. Quando comparada com a de antes do tratamento, a qualidade de vida foi significativamente	O tratamento com BTX-A pode aliviar significativamente a dor em pacientes com neuralgia do trigêmeo; melhorar a ansiedade, depressão e o sono e aumentar a qualidade de vida. O tratamento com BTX-A é um método seguro e eficaz para tratar a neuralgia trigeminal clássica.

					locais de injeção foram feitos em uma profundidade de injeção de 0,1cm e uma separação de 15mm.	melhor em termos de papel físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, papel emocional e saúde mental.	
9. Antione conceptive Effects of Botulinum Toxin Type A on Trigeminal Neuropathic Pain.	YANG, K.Y. et al., 2016	Estudo de Caso	Dor decorrente do implante dentário mal posicionado.	10 ratos	Cem unidades de BTX-A (Botulax; Hugel Inc) foram diluídas em solução salina.	Uma única administração subcutânea de BTX-A na área mais sensível da região facial produziu efeitos anti nociceptivos prolongados no modelo de rato com dor neuropática do trigêmeo induzida por implantes dentários sinal posicionados.	A BTX-A é, portanto, uma nova abordagem terapêutica potencialmente importante para a dor neuropática prolongados após uma única injeção.
10 Ultrasound-Guided Nerve Block with Botulinum Toxin Type A for Intractable Neuropathic Pain	MOON, Y.E,2016	Estudo de Caso	A dor neuropática foi definida como “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso” pela Associação Internacional para o Estudo da Dor.	2 pacientes	50 unidades de BTX-A (BOTO X, Allergan Inc, Irvine, CA, EUA)	O bloqueio nervoso guiado por ultrassom com BTX-A pode ser uma modalidade analgésica eficaz em uma dor neuropática intratável crônica, especialmente quando o tratamento convencional não	Um bloqueio de nervo guiado por ultrassom com BTX-A pode ser uma modalidade de tratamento útil e alternativa para condições de dor neuropática intratável crônica envolve no NPH e PDn, especialmente aquelas que não



						conseguiu obter o alívio adequado da dor.	respondem bem à terapia convencional.
11 Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain	HERRERO BABILONI, A.; KAPOS, F.P.; NIXDORF, D.R, 2016	Estudo de Caso	A neuralgia do Trígêmeo (NT) apresenta uma resposta à medicação diferente daqueles de outras condições de dor neuropática.	2 pacientes	25-100 U	Os pacientes relataram reduções significativas na frequência e intensidade da dor, com efeitos colaterais mínimos de secura temporária da mucosa e queda do sorriso.	Os benefícios analgésicos da toxina botulínica podem ser utilizados para tratar a dor neuropática intraoral. Mais estudos necessários para confirmar a segurança e eficácia em amostras maiores.
12 Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated- dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study	ZHANG, H. et al., 2017	Estudo de Caso	Dor grave e recorrente, distribuída unilateralmente ao longo de um ramo de nervo trigêmeo	Cem pacientes	Os pacientes no grupo de dose única receberam uma injeção local de BTX-A de 70 a 100U. O grupo de dose repetida recebeu uma injeção inicial de BTX-A de 50 a 70U e, em seguida, outra de igual volume 2 semanas depois.	Os grupos foram estatisticamente semelhantes na frequência de NT, tempo entre o tratamento e efeito, tempo para efeito de pico, pontuação VAS e taxas de reações adversas (latência e duração). No entanto, o grupo de dose única experimentou uma duração de efeito mais longa.	Os regimes de dosagem única e repetida de BTX-A foram amplamente comparáveis em eficácia e segurança. A dosagem deve ser ajustada para cada paciente.
13 Efficacy and Safety of Botulinum ToxinType A in	LIU, J. et al.2018	Estudo de Caso	Paroxismos de intensa dor empontadas na	Dois grupos de pacientes com	As dosagens de BTX-A foram de 45 a 150 U no	A mediana da pontuação VAS em pacientes mais	O BTX-A é eficaz e seguro no tratamento de

<p>Treating Patients of Advance de Agewith Idiopathic Trigeminal Neuralgia.</p>			<p>distribuição das divisões mandibular e maxilar (raramente, a divisão oftálmica) do quinto nervo craniano. A NT é umas neurológicas mais comuns envolvendo a região orofacial, que geralmente apresenta o tipo de dor mais intensa.</p>	<p>neuralgia do trigêmeo, um composto por de pacientes <math>\geq 80</math> anos (n 14) e outro de pacientes <math>&lt; 60</math> anos (n 29).</p>	<p>grupo mais velho e 30 a 200U no grupo mais jovem. Dosagens médias de BTX-A de 91,3 e 71,8UI foram administrados em grupos de pacientes mais velhos e mais jovens respectivamente.</p>	<p>velhos no inicio do estudo diminui significativamente em 1 mês após o tratamento, assim como o de pacientes mais jovens (8,0 e 5,0 respectivamente)</p>	<p>pacientes de idade avançada (<math>&gt; 80</math> anos) com MTI, em dosagens comparáveis às usadas em contrapartes muito mais jovens (<math>&lt; 60</math> anos).</p>
<p>14. Pilot Study of Injection of Onabotulinumtoxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia</p>	<p>CRESPI, J. et al., 2019</p>	<p>Estudo piloto</p>	<p>Paroxismos recorrentes de dor facial unilateral.</p>	<p>10 pacientes</p>	<p>25 UI</p>	<p>Houve redução dos ataques de NT a longo dos meses.</p>	<p>Injeção de BTX-A para o SPG usando o MultiGuide® em pacientes com NT parece ser seguro e bem tolerado. Este estudo foi negativo para o principal de eficácia (redução do número de ataques desde o início até 5-8 semanas). Mais estudos examinando o papel do SPG na NT são necessários.</p>
<p>15. Botulinum Toxin Type A Injections as an Effective Treatment of</p>	<p>CALEJO, M. et al. 2019</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p>Lesões desmielinizantes na ponte, localizadas na zona de</p>	<p>1 paciente</p>	<p>45U</p>	<p>O paciente relatou melhora subjetiva de mais de 75% na</p>	<p>A BTX-A surgiu como um tratamento eficaz na NT idiopática.</p>

Refractor Multiple Sclerosis-Related Trigeminal Pain –A Case Report			entrada da raiz do nervo trigêmeo e pode apresentar características			intensidade e frequência da dor e melhorana qualidade de vida logo após o tratamento. Três meses depois, a recorrência leve dos paroxismos levou ao retardamento, porém com dosagem menor e com esquema “follow the p”in” (administração nos pontos-gatilho), repetido a cada 03 meses. Paralisia facial esquerda transitória foi observada uma vez.	Acredita-se que o BTX-A bloqueia liberação de neurotransmissão nociceptivos e pró-inflamatórios no nível sináptico, levando ao alívio da dor.
16. Sphenopalatine Ganglion Block with Botulinum Neurotoxin for Treating Trigeminal Neuralgia Using CAD/CAM-Derived Injection Guide	YOSHIDA,K. 2020	Estudo de caso	Dores recorrentes, breves, unilaterais, semelhantes a choques elétricos, de início e término abruptos e limitados à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo	Dez pacientes (8 mulheres e 2 homens, idade média: 63,6 ± 13,7 anos)	O autor administrou 50 unidades de Neurotoxina Botulínica do tipo A na zona de gatilho submucosa de todos os pacientes.	Todos os pacientes responderam sem complicações. As razões para esses resultados não são claramente compreendidas; entretanto, têm sido sugeridos que devido ao baixo gradiente de difusão da toxina Botulínica, pode ser necessário administrar doses	Mesmo sem experiência anterior de bloqueio do gânglio esfenopalatina, o guia derivado de CAD/CAM permitiu a administração precisa e segura de neurotoxina Botulínica ao gânglio esfenopalatina para o tratamento da

						adequadas mais próximas do gânglio esfenopalatina. Mais estudos de longo prazo são necessários para confirmar essa hipótese.	neuralgia do trigêmeo.
17. CGRP Plasma Levels Decrease in Classical Trigeminal Neuralgia Patients Treated with Botulinum Toxin Type A: A Pilot Study	ZHANG, H. et al. 2020	Estudo de caso	Choque grave recorrente Ou de lancinante, confinado a um ou mais ramos do nervo trigêmeo. Pode ser desencadeada por uma variedade de estímulos leves, como tocar, mastigar, falar ou escovar os dentes. Cada episódio dura de segundos a minutos	47 pacientes	Cristais liofilizados de BTX-A (HengLi, Lanzhou Institute of Biological Products, 100 U / frasco) foram diluídos com solução salina 0,9% (2mL) a 50 U / mL antes do uso.	Concentrações plasmáticas de CGRP. Após o tratamento com BTX-A foram significativamente menores do que antes do tratamento. Concentrações plasmáticas de CGRP em respondedores após o tratamento com BTX-A foram significativamente menores do que antes do tratamento.	Os níveis de CGRP diminuíram significativamente em pacientes com NT clássica após o tratamento com BTX-A. Os níveis plasmáticos de CGRP não podem ser usados para prever a resposta ao BTX-A. Este estudo indica que o CGRP provavelmente está envolvida na fisiopatologia da NT clássica. Além disso, o mecanismo analgésico da BTX-A pode estar relacionado à inibição da

							liberação de CGRP.
18.Trigeminal Neuralgia With Extraoral Trigger Zone Successfully Treated With Intraoral Injections of Botulinum Toxin:A Case Report.	DINAN, J.E.; SMITH, A.; HAWKINS,J.M., 2020	Relato de Caso	Dor lancinante severa sentida em umou mais dermatômos trigêmos, normalmente desencana deada pela estimulação de uma "zona de gatilho"	Uma mulher afro-americana aposentada de 66 anos de idade	Inicialmente, 30 unidades foram distribuídas igualmente entre 6 locais submucosos para sua zona de gatilho intraoral 1 e 20 unidades entre 4 locais subcutaneamente para sua zona de gatilho extraoral.	Apesar da presença de zonas de gatilho dentro e fora de sua boca, a resolução completa dos sintomas foi finalmente alcançada por meio de injeções de BTX-A administradas exclusivamente por via oral.	O autor destaca dificuldade em diagnosticar corretamente NT e oferece evidencias para o benefício terapêutico das injeções de toxina botulínica A intraoral.
19.Selective denervation of the corrugator Superciliimuscle for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia purely paroxysmal distributed in the supraorbital and suprathrochlear dermatomes.	GUALDI, A. et al., 2021	Estudo de caso-apresentação de nova técnica	A hiperatividade do musculo corrugador de supercilio pode desempenhar um papel no desenvolvimento da neuralgia idiopática do trigêmeo puramente paroxística, caracterizada por dor nos territórios de inervação do nervo supraorbital	15 pacientes	25-100 U	Episódios de enxaqueca diminuíram de $24 \pm 4$ dias/ mês para $2 \pm 2$ (p < 0,001). Um paciente(7%) apresent ou complicação grau I de acordo com o CDC. Nenhum paciente precisou de um segundo procedimento operatório.	Adesinervação do musculo corrugador do supercilio seletiva representa uma opção de tratamento promissora, minimamente invasiva e altamente eficaz para pacientes que sofrem de Neuralgia idiopática do trigêmeo

			e supratroclear.				paroxística distribuindo no nervo supraorbital e supraotroclear e que respondem a injeções de BTX-A
20. Factors affecting the therapeutic effect of botulinum toxin A on trigeminal neuralgia: A follow-up retrospective study of 152 patients.	ZHANG, H. et al., 2019	Estudo Retrospectivo	Dor crônica severa caracterizada por breves dores semelhantes a choques elétricos em um ou mais ramos do tratamento da NT.	152 pacientes	50 a 70U	Os pacientes que receberam injeções de média (50-70 unidades) ou altas doses de curto prazo eram mais propensos a serem completamente curados. Pacientes com curso mediano da doença (1-10 anos) ou múltiplos ramos eram mais propensos a exibir assimetria facial	Dado que a resposta clínica ao tratamento com BTX-A varia em todos os pacientes individuais, o presente estudo forneceu informações sobre os resultados do tratamento com BTX-A e apoiou a eficácia do tratamento a longo prazo.
21. Botulinum Toxin Type A refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect	WU, S. et al., 2019	Estudo de coorte retrospectivo.	Os critérios de inclusão foram os seguintes: os pacientes devem ser diagnosticados com TN clássica de acordo com a International Classification of Headache Disorders version 3-beta	104 pacientes	O BTX-A (100 U de complexo de neurotoxina de <i>Clostridium botulinum</i> tipo A) foi adquirido do Instituto de Produtos Biológicos de Lanzhou, República Popular da China. BTX-A	Um total de 87 pacientes relataram resultados bem-sucedidos; 41 afirmaram que a dor estava totalmente controlada, enquanto 46 relataram alívio adequado da dor, totalizando 83,7%. O estudo sugere que o sucesso do	Uma injeção local de BTX-A pode ser um tratamento seguro e eficiente para a NT clássica, que durará vários meses. A BTX-A é uma nova estratégia

					dissolvido em 2ml de solução salina (0,9%) a 50U/ml, conforme recomendação do fabricante.	tratamento foi maior em pacientes com 50 anos ou mais.	
22. Botulinum toxin type A For the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	WU, C.J. et al., 2019	Estudo de Coorte	Dor paroxística breve, evocada pelo toque, unilateral, semelhante ao choque, em uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. Além da dor paroxística, alguns pacientes sentem dor contínua	104 pacientes	O BTX-A 100 UI foi dissolvido em 2 mL de solução fisiológica (0,9%) a 50 U /mL, conforme recomendação do fabricante.	Um total de 87 pacientes relataram resultados bons 41 afirmaram que a dor estava totalmente controlada, enquanto 46 relataram alívio adequado da dor, totalizando 83,7%	Uma injeção local de BTX-A pode ser um tratamento seguro e eficiente para a NT clássica, que dura vários meses. A é uma BTX-A nova estratégia que vale a pena tentar especialmente para pacientes de meia-idade e idosos que não toleram os efeitos colaterais dos medicamentos e podem ter medo de complicações graves da descompressão microvascular.
23. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a	BURMEISTER, J. et al. 2015	Ensaio clínico prospectivo duplo-cego	Doença crônica caracterizada por paroxismos de dor unilateral semelhante a um choque elétrico na	34 pacientes	5U	O estudo ainda estava em andamento	As injeções locais de BTX-A podem ser uma opção de tratamento adicional potencialmente segura e eficiente

randomized			distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo				para casos graves de NT.
24. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia	TÜRK, U. et al. 2005	Estudo randomizado e aberto	O paciente deveria estar sofrendo de dor paroxística ica; ador deve estar na distribuição do nervo trigême o; a dor deve ser aguda, penetrante ou de caráter de choque elétrico; e a dor pode ser potencialmente provocada por estímulos inócuos. Os pacientes deveriam estar sofrendo de paroxismos de dor na distribuição do nervo trigêmeo por pelo menos 03 dias consecutivos antes de entrar no estudo. Pacientes que estavam recebendo tratamento por pelo menos 06 meses e que não responderam foram incluídos no	8 pacientes	BTX-A (Allergan BOTO X), 100 U, que foi reconstituído, foi diluído em 2 mL de solução salina. Um calibre 21, 10 mL, 0,83Um a seringa de 38 mm foi usada para a injeção.	O medicamento pode ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo.	A toxina Botulínica do Tipo A demonstrou reduzir a dor significativa e rapidamente em casos de neuralgia idiopática do trigêmea refratária à terapia medicamentos. Os efeitos colaterais foram limitados. Facilidade de aplicação.



			estudo.				
25. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia	ZÚÑIGA, C. et al. 2008	Estudo randomizado	Episódios recorrentes de dor lancinante intensa e excruciante localizada em pequenas áreas da face.	12 pacientes	20 a 50U	Dez dos pacientes relataram benefício significativo com as injeções de toxina Botulínica, com redução. Ou mesmo desaparecimento da dor, e permaneceram sem dor por até 60 dias.	A toxina Botulínica pode representar uma ferramenta terapêutica útil no manejo de pacientes com essa entidade
26. Botulinum toxin-type A: could it be an Effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia?	SHEHATA, H.S. et al., 2013	Estudo randomizado, simples-cego	Dor unilateral, abrupta e breve, semelhante a um choque elétrico, que se limita à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo.	20 pacientes	100 U de Botox em 2 mL de solução salina concentração: de 5 unidades/ 0,1 mL ou placebo 2 mL de NaCl a 0,9%.	A redução da dor no ponto ao final de 12 semanas foi significativa no grupo BTX-A.	BTX-A tem efeito analgésico direto em pacientes com NT e pode representar uma opção terapêutica para os casos intratáveis.
27. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from randomized, double-blind, placebo-controlled trial	ZHANG, H. et al, 2014	Estudo randomizado duplo-cego	Condição unilateral com dor em pontada ultra curta localizada ao longo de um ou mais ramos do nervo trigêmeo	84 pacientes	Placebo (n= 28); BTX-A 25U (n = 27); BTX-A 75U (n = 29).	66,7% (grupo 25U) e 75,9% (grupo 75U) dos pacientes relataram que seus sintomas de dor "melhoraram muito" ou "melhoraram muito" versus 32,1% do grupo placebo, e também	A injeção de BTX-A em NT é segura e eficiente. É um tratamento útil para NT refratária. A dose mais baixa (25U) e a dose alta (75U) foram semelhantes em eficácia em curto

						não houve diferença significativa entre grupos 25U e 75U. Todas as reações adversas foram classificadas como leves ou moderadas.	prazo.
28.Botulinum toxin in the treatment of rare head and neck pain syndrome: a systematic review of the literature.	SYCHA, T. et al. 2004	Revisão sistemática	Distúrbio neurológico associado ao tônus muscular patologicamente aumentado, causando o síndrome dolorosa (o estudo aborda vários distúrbios, entre eles a NT).	14 ensaios clínicos randomizados	Diferentes doses foram usadas BTX- A: Botox® 50–280 MU, Dysport ® 130– 960 MU; BTX-B Neurobloc® 2.500–10.000 MU.	BTX-A foi relatada como um tratamento potencial para cefaleia tipo tensão e enxaqueca - ambas as síndromes de cefaleia primária sem um componente muscular aparente. No entanto, foram encontradas respostas e variáveis à BTX-A em geral sem evidências suficientes para um tratamento geral.	Existem evidências convincentes da eficácia da BTX-A no tratamento da dor com a distonia cervical;para as outras síndromes raras, como NT, não foram tiradas conclusões definitivas.
29.Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review	HU, Y. et al.,2013	Revisão sistemática.	A neuralgia do trigêmeo é uma doença comum causada principalmente pela compressão da raiz do nervo trigêmeo por um	Cinco estudos prospectivo e um estudo duplo-cego,randomizados e controlados por placebo foram identificados.	A dose mais comum utilizada de BTX-A é 20-75 U. No entanto, Piovesan <i>et al</i> [51] descobriram que 6-9U de BTX-A induziu	Futuros estudos de tratamento com BTX-A sobre a dose ideal, duração da eficácia terapêutica, E as indicações para repetir a injeção	Os estudos disponíveis mostram que o BTX-A pode ser eficaz no tratamento da Neuralgia do trigêmeo. No

			vaso sanguíneo subjacente.		diminuições significativas na área e intensidade da dor, sugerindo que doses mais baixas também são viáveis.	seriam promissores. e a intensidade e frequência médias da dor foram reduzidas em aproximadamente 60-100% em 4 semanas após o tratamento na maioria dos estudos. Principais eventos adversos não foram relatados.	entanto, ainda falta um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego bem desenhado.
30. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia :a systematic review with meta- analyses	SHACKLETON, T. <i>et al.</i> ,2016	Revisão sistemática	Dor que se estende ao longo do curso de um ou mais nervos. Muitas variedades de neuralgia são diferenciadas de acordo com os nervos	A pesquisa foi restrita a ensaios clínicos randomizados, e seis estudos foram elegíveis para inclusão.	A dosagem das injeções variou de 20 a de 200U.	Diferença na intensidade da dor pós-tratamento de -3,009 (intervalo de confiança de 95% - 4,566 a -1,453;P <.001) em favor de BTX-A em comparação com placebo no tratamento de NT ou Neuralgia pós herpética. Dos seis estudos, cinco apresentavam risco incerto de viés e um apresentavam risco incerto de viés e um apresentava alto risco.	A BTX- A pode ser um tratamento alternativo para os pacientes que são incapazes de controlar a dor com medicação ou desejam terapia adjuvante.

31. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain	PARK, J.; PARK, H.J., 2017	Revisão sistemática.	Vários tipos de dor neuropática, dores neuropáticas intratáveis.	O banco de dados Pubmed foi pesquisado de 1988 a maio de 2017 (não consta o número exato de estudos).	A aplicação da injeção de BTX-A variou entre intradérmica, intramuscular e subcutânea e as quantidades variam entre 25 U a 100U	Na neuralgia pós-herpética. Neuralgia do trigêmeo e dor neuropática induzida por lesão medular, a BTX-A é eficaz e a BTX-A é provavelmente eficaz na neuralgia pós-cirúrgica, neuropatia diabética e dor central pós-AVC.	Não há diretrizes clínicas para administração de BTX-A para dor neuropática. Há necessidade de estudos comparativos sobre se esses métodos são eficazes e seguros ou quais métodos são mais eficazes do que outros.
32. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis	MENG, F. et al., 2018	Revisão sistemática e meta-análise.	Exemplos clínicos de dor neuropática incluem neuralgia trigeminal, dor neuropática diabética e neuralgia pós-herpética e neuralgia pós-cirúrgica. É importante notar que a dor neuropática costuma ser difícil de tratar e pode causar ansiedade e depressão, o que compromete seriamente a	12 ensaios clínicos randomizados	A maioria dos pacientes recebeu uma dose de 100-200 U, por via subcutânea, intradérmica ou intramuscular. Para pacientes com neuralgia pós-herpética e Neuralgia do trigêmeo, foram utilizadas injeções subcutâneas ou intradérmicas de BTX-A,	Os escores de dor no grupo BTX-A foram significativamente menores em comparação com o grupo de solução salina em 4 semanas. Não houve diferenças significativas nas horas de sono. Quatorze e de 108 pacientes (12,9%) com neuralgia do trigêmeo apresentaram assimetria facial leve após o tratamento com	BTX-A pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento da neuralgia.

			qualidade de vida dos pacientes.			BTX-A	
33. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia.	BENDTSEN, L. <i>et al.</i> , 2019	Revisão sistemática	A NT é uma doença extremamente dolorosa a que pode ser difícil de diagnosticar e tratar. Na Europa, os pacientes com NT são tratados por muitas especialidades diferentes, incluindo clínicos gerais, anestesiólogos, dentistas, neurologistas e neurocirurgiões.	14 especialistas, incluindo áreas de neurologia, dor, neurocirurgia, imagem e odontologia, bem como um representante do paciente. Dez grupos de trabalho, cada um consistindo de quatro a cinco membros, foram nomeados e cada um era responsável por uma questão clínica.	A dosagem usada variou de 25 a 100 U. Há algumas evidências de que em 2 semanas a toxina Botulínica do tipo A pode resultar em uma redução de 50% na intensidade e frequência da dor com a continuação de outros medicamentos sistêmicos.	Recomenda-se o uso do sistema de classificação mais recente, que diagnóstica NT como NT primária, clássica ou idiopática ou dependendo do grau de contato neurovascular, ou NT secundária causada por outra patologia que não o contato neurovascular. A ressonância magnética usando uma combinação de três sequências de alta resolução, deve ser realizada como parte da investigação em pacientes com NT porque nenhuma característica clínica pode excluir NT secundária. Se a ressonância	Não se recomenda que a cirurgia seja oferecida aos pacientes se a dor não for suficientemente controlada com medicamentos ou se o tratamento médico for mal tolerado. A descompressão microvascular é recomendada como cirurgia de primeira linha em pacientes com NT clássica.

						magnética não for possível, os reflexos trigêmeos podem ser usados.	
34. Botulinum toxin type A as an alternative way to treat Trigeminal neuralgia: a systematic review.	OSTROWSKI, I. H.; ROSZAK, J.; KOMISAREK, O., 2019	Revisão sistemática	A NT envolve o quinto nervo craniano e se manifesta como dor paroxística, unilateral, intensa, em choque ou em faca, com duração de um segundo a 2 minutos. Normalmente, os ataques de dor surgem espontaneamente, mas também são precipitados por fatores como clima	Obtiveram-se 43 itens; após a verificação, sete artigos foram incluídos.	Alguns pacientes receberam injeções subcutâneas que continham 1 ml de solução salina 0,9% ou 50 U de BTX-A e outros receberam 10 U ou placebo no músculo masséter. As doses globais variaram de 40U a 60U (média $\pm$ DP de 48 $\pm$ 5,87 U).	Alguns estudos mostraram que uma nova terapia que usa uma toxina Botulínica do Tipo A pode ser uma forma segura e eficaz de tratar a neuralgia do trigêmeo.	A terapia com BTX-A é um método seguro e eficaz de tratar a neuralgia do trigêmeo.
35. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects?	CANALES, D.L.T. <i>et al.</i> 2019	Revisão sistemática	Dor miofascial mastigatória, dor intensa e ataques frequentes de dor.	A estratégia de busca forneceu 436 citações. Após análise, 16 citações foram incluídas, sete para MFP (dor miofascial) e	A dosagem de injeção de BTX-A variou de 15 U a 200 U. O local da injeção foi intradérmico, submucoso e variou de acordo	Em todos os estudos, o BTX-A tolerou bem e melhorou a dor. Os efeitos adversos menos comuns foram fraqueza regional temporária,	O tratamento com BTX-A é bem tolerado, uma vez que efeitos adversos menores foram os mais relatados; entretanto,

				nove para NT.	com a zona de gatilho do paciente, exceto por um	sensibilidade nos locais de injeção e pequeno desconforto durante a mastigação. A maioria dos estudos relatou uma resolução espontânea do efeito adverso.	recomenda-se que estudos futuros tenham como objetivo avaliar a segurança e os possíveis efeitos adversos de múltiplas aplicações ou altas doses desse tratamento.
36. A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia	MOORE, D. et al., 2019	Revisão sistemática	Condição dolorosa associada a ataques de dor súbitos, lancinantes e unilaterais na distribuição dos ramos do nervo trigêmeo. Os ataques duram de alguns segundos a 2 minutos e costumam estar associados a gatilhos típicos (por exemplo) escovar os dentes, falar comer.	431 estudos	20 U e 50 U	Várias intervenções podem ser benéficas para NT, destacando-se anestésico local, inclusive toxina Botulínica (injeção no ponto de gatilho)	Existem varias opções de tratamento que podem fornecer alívio rápido e seguro da NT. Estudos futuros devem relatar os resultados em 24 horas para melhorar o conhecimento dos tratamentos analgésicos agudos para NT.
37 Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology y (deutsch e Gesellsc	SCHLERET H, T. 2020	Revisão sistemática	O diagnostico de dor neuropática é baseado nos sintomas típicos e achados de dor neuropática, em particular a	2 estudos com 58 pacientes	50-200 U	Toxina botulínica pode ser considerado para o tratamento da dor neuropática de qualquer etiologia, mas apenas como	A BTX-A é eficaz com uma redução da dor demonstrável de 30%, mas o número de pacientes tratados nos

haft für Neurologie).			combinação de sintomas negativos (deficits sensoriais como hipestesia, hipalgesia) e sintomas positivos (dor em queimação, especialmente em repouso, dor aguda, alodinia, hiperalgesia).			terceira escolha para dor focal limitada em centros especializados.	estudos foi muito pequeno e, em alguns casos, foi descrito um risco de viés.
38. The Use of Botulinum Toxin A in Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review.	RUBIS, A.; JUODZBALYS, G. 2020	Revisão sistemática	A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma das doenças mais dolorosas, que se apresenta como dores recorrentes, unilaterais, breves, porém intensas, semelhantes a choques elétricos, de início rápido e curta duração (até 2 minutos) na distribuição do nervo trigêmeo. Pode se desenvolver sem causa aparente ou ser resultado de outro distúrbio diagnosticado.	4 ensaios clínicos randomizados	As dosagens dos ensaios clínicos variaram entre 25 e 100U.	A média de VAS (escala de avaliação o visual) do grupo BTX-A diminuiu em aproximadamente 68% e do grupo placebo diminuiu em aproximadamente 21,6% após a terapia. A frequência média de ataques de NT em 3 estudos do grupo BT-A diminuiu 85% enquanto no placebo em apenas 15,9%	A terapia com injeção de toxina Botulínica do tipo A é um método seguro e eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo. Não foram encontradas diferenças entre as dosagens de toxina Botulínica do tipo A. A eficácia máxima foi observada entre 06 semanas e 03 meses após o procedimento. Os efeitos colaterais foram principalmente assimetria facial após a injeção, dores de cabeça,



							hematoma que desapareceram em uma semana;
39. Current status of the application of Botulinum toxin As a treatment option for trigeminal neuralgia	CHÁVEZ-PÉREZ et al.,2021	Revisão sistemática	Início súbito e desaparecimento da dor semelhante a um choque elétrico, limitada à distribuição de um ou mais ramos da divisão do nervo trigêmeo e desencadeada por estímulos inespecíficos localizados em certas áreas chamadas pontos de gatilho.	21 artigos	As dores variam entre 12 U e 100 U	Apesar de ser considerado eficaz, reduzindo a dor de 50-68%, a dose recomendada, a profundidade da injeção, o mapeamento correspondente e as propriedades de que funciona são questões que permanecem sem resposta.	A BTX-A deve ser considerada uma opção terapêutica nos casos em que os tratamentos de primeira linha falharam ou não puderam ser tolerados e onde os tratamentos de segunda linha (tratamentos mais invasivos) são rejeitados pelos pacientes ou não podem ser realizados devido a condições médicas adicionais.
40. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum ToxinA Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and metanalysis of randomized controlled trials	MORRA, M.E. et al.,2016	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	Dor característica ao longo da distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo.	178	A quantidade de BTX-A, a via de injeção, e o local variaram entre os estudos. A quantidade de BTX-A injetada variou de um mínimo de 25 U a um máximo de 100 U.	O efeito geral favoreceu BTX-A versus placebo em termos de proporção de respondentes. A frequência de paroxismos por um dia significativamente menor para o grupo BTX-A	Apesar dos dados limitados, nossos resultados sugerem que a BTX-A pode ser uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com NT, melhorando a qualidade de vida para pacientes com NT.

41. Interventions for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Bayesian Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis of Randomized Controlled	SRIDHARA N, K.; SIVARA MAKRISHN AN, G. 2017	Revisão sistemática e meta-análise	Episódios de dor aguda, de início súbito, forte e de curta duração na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo	13 estudos incluídos na revisão sistemática, dos quais 11 foram incluídos na meta-análise final.	50 – 75 U	No primeiro grupo, observou-se que sumatriptano, lidocaína intranasal, toxina Botulínica e lidocaína intravenosa tinham melhor desempenho do que a proparacaína oftálmica e placebo com base em estimativas agrupadas em um gráfico de floresta.	As intervenções relacionadas a medicamentos que incluem sumatriptano, lidocaína intranasal, lidocaína intravenosa e toxina Botulínica e Termocoagulação e por radiofrequência pulsada e contínua combinada tiveram efeitos significativos na redução da dor em pacientes com NT refratário. No entanto, a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos, exceto para a toxina Botulínica.
42. Botulinum Toxin A Might Be an Alternative or Adjunct Therapy for the Treatment of Trigeminal and Postherpetic Neuralgia.	CHEN, Y.W.; CHUANG, 2017	Síntese qualitativa e meta-análise	Dor intensa	Inicialmente foram compilados 179 artigos não duplicados, sendo que 19 deles foram selecionados Para avaliação do texto completo.	A dosagem de BTX-A variou de 25 a 200 unidades.	O resultado agrupado mostrou os pacientes BTX-A. Tinham 2,9 vezes mais probabilidade de ter uma “redução de 50% da dor ou mais” em comparação com os	O uso clínico de BTX-A em muitas doenças neuromusculares e dor neuropática tem sido amplamente aceito. Para expandir a aplicação da BTX-A no tratamento da

				Finalmente, 6 estudos RCT foramelegíveis.		pacientes que receberam placebo	dorfacial, educação e treinamento para as técnicas de injeção devem estar mais amplamente disponíveis para que mais estudos possam ser realizados para esclarecer o papel da BTX-A na neuralgia.
43. Efficacy of 8 Different Drug Treatments for Patients With trigeminal Neuralgia: A network meta-analysis.	YANG, F. et al. 2018	Revisão sistemática e meta-análise	Dor súbita, severa e recorrente no nervo trigêmeo	13 estudos e 627 pacientes	25 – 100 U	Com relação à taxa de resposta do desfecho primário, apenas lidocaína, toxina Botulínica tipo A (BTX-A) e carbamazepina tiveram desempenho estatisticamente melhor do que o placebo.	Entre os 8 medicamentos investigados exibiram uma capacidade de aliviar a TN mais do que o placebo, exceto para pimizida e proparacaína. Além disso, Lidocaína, BTX-A e carbamazepina se destacaram por sua alta eficácia e podem ser recomendados como a escolha primária de tratamento para NT.

44. Botulinum Toxin for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials	SRIDHARA N, K.; SIVARAMA KRISHNA, N. G., 2018	Meta-análise	Dor forte a partir da NT.	Três ensaios clínicos randomizados	Não consta	O risco relativo (intervalos de confiança de 95%) de pacientes com alívio da dor foi a variável de resultado, e um estudo não relatou este resultado. Os autores observaram estimativas agrupadas estatisticamente significativas favorecendo a toxina botulínica, e a análise sequencial do ensaio confirma ou a existência de evidências adequadas para a utilidade e terapêutica da toxina Botulínica.	Embora não haja consenso de especialistas sobre o uso de toxina Botulínica em NT refratária devido à falta de estudos de acompanhamento robusto e de longo prazo e dados de custo-efetividade, o agente parece promissor para uso com base em princípios de análise sequencial de ensaio.
45 The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials	WEI, J. <i>et al.</i> , 2019	Meta-análise	Dor causada por uma lesão ou doença dos sistemas somatosensoriais; é uma das síndromes de dor mais difíceis de gerenciar, e os resultados costumam ser	10 ensaios clínicos randomizados	Nos estudos foram usadas diferentes dosagens de BTX-A, variando entre 30 U a 50 U, sendo subcutâneo ou intradérmico.	O número necessário para tratar NT para redução de 50% da intensidade da dor mostrou melhor efeito da BTX-A na NT e na neuralgia pós-herpética. Os eventos adversos associados com	BTX-A é eficaz e segura no tratamento de NT e Neuralgia pós-herpética. No entanto, devido ao tamanho limitado da amostra e heterogeneidade, RCTs ainda maiores e bem desenhados são

			insatisfatórios.			BTX-A foram semelhantes ao placebo (OR = 1,58, IC de 95% (0,51, 4,87), p= 424).	imperativos para validar esses resultados.
46. Neuromodulation vs for Atypical Facial Pain and Neuralgias: A Systematic Review and Meta- Analysis	DO, T.M. et al., 2021	Revisão sistemática e meta- análise.	Dor intermitente de “choque, pontada”, apresenta-se unilateralmente e ocorre na distribuição de um dos outros dos nervos trigêmeos	73 artigos	25 – 100 U	Vinte e quatro agentes farmacológicos diferentes foram avaliados; a carbamazepina foi a mais frequentemente estudada, enquanto a toxina Botulínica- A demonstrou a maior consistência na redução dos escores de sintomas.	Os pacientes que receberam toxina Botulínica. A para neuralgia do trigêmeo tiveram maiores chances de atingir redução de 50% nos escores de dor.

Fonte: As autoras, 2022.

## RESULTADOS

Os primeiros estudos sobre o tratamento da NT com toxina botulínica foram realizados em 2002, quando Micheli *et al.* (*apud* LI *et al.* 2014) relataram que a BTX-A pode aliviar os sintomas da NT.

Conforme Li *et al.* (2014), o maior período de observação do efeito terapêutico da BTX-A para o tratamento da dor neuropática foi de 6 meses, mas em seus estudos observaram o tratamento de 88 pacientes do Primeiro Hospital Afiliado da Universidade de Zhengzhou durante 14 meses, entre janeiro de 2009 a junho de 2021. As doses máxima e mínima foram 170 U e 25 U, em 3 meses respectivamente. A dose era  $\leq 50$  U em 43 casos, 50-100 U em 32 casos, e  $\geq 100$  U em 13 casos.

Ao final do estudo, Li *et al.* (2014) constataram que todos os pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas dos ataques de dor, e a NT foi classificada como completamente controlada em 3 meses em 46 casos. O número de casos nos quais o tratamento foi classificado como eficaz em 3 meses diminuiu para 76, e o número de casos com uma redução no escore VAS de 50-75% diminuiu de 30 para 17 em 2 meses. Após 3 meses, o efeito da BTX-A diminuiu gradativamente, com prevalência de tratamento eficaz de 38,6% aos 14 meses, e da NT totalmente controlada em 22 casos (25%). Mais de 90% dos pacientes relataram melhora significativa a cada mês. (LI *et al.*, 2014, p. 3).

Segundo Herrero Babiloni, Kapos e Nixdorf (2016), a toxina botulínica, além de bloquear a liberação da acetilcolina, pode inibir a liberação de neuropeptídeos nociceptivos locais, como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e glutamato; pode também inibir a expressão do potencial receptor transitório vaniloide 1 (TRPV1), que, por sua vez, inibe a inflamação neurogênica e a sensibilização periférica.

Vários estudos citados por Herrero Babiloni, Kapos e Nixdorf (2016) sugerem que a toxina botulínica injetada no tecido hiperalgésico pode reduzir a dor espontânea de origem neuropática, podendo ser decorrente de neuropatia diabética periférica dolorosa, síndrome complexa de dor regional e Neuralgia do Trigêmeo.

Canales *et al.* (2019) descrevem estudos variados, em que um total de 359 pacientes foram submetidos ao tratamento da NT com BTX-A. Os acompanhamentos variaram de 60 dias a 6 meses, e a dosagem de injeção de BTX-A variou de 15 U a 200 U. O local da injeção foi intradérmica, submucoso e variou de acordo com a zona de gatilho do paciente, exceto por um estudo em que as injeções de BTX-A foram aplicadas nos nervos maxilar e mandibular.

Em todos os estudos, as injeções de BTX-A reduziram significativamente a intensidade da dor, a frequência dos ataques de dor e o número de medicamentos para dor aguda (CANALES *et al.*, 2019, p. 3.417). De modo geral, a BTX-A foi bem tolerada, sem manifestação de efeito adverso grave, sendo que os efeitos mais comuns foram fraqueza facial local, assimetria facial, edema transitório, prurido e dor na área de injeção.

Resultados semelhantes foram encontrados por Zuñiga *et al.* (2008), cujos estudos demonstraram os efeitos benéficos da BTX-A no controle da dor em casos de NT idiopática. Ainda assim, os autores relatam que não há explicações evidentes para alguns aspectos, como a ação extremamente rápida de controle da dor pela toxina, que em alguns casos desaparece logo após a injeção. Em contrapartida, na maioria dos pacientes a dor voltou após 60 dias, o que contrasta com o benefício motor, que geralmente se estende entre 3 e 6 meses.

O efeito analgésico da BTX-A foi investigado em vários estudos citados por Shehata *et al.* (2013). Tais estudos comprovaram a eficácia das injeções de toxina botulínica, colocando-as como uma opção de tratamento prévia à cirurgia ou para pacientes que não apresentaram bons resultados ao tratamento convencional e não desejam se submeter à cirurgia (SHEHATA *et al.*, 2013, p. 1). Eles realizaram um estudo com 20 pacientes que apresentavam NT idiopática, cuja dor era causada por estimulação sensorial tátil leve em diferentes áreas da pele, consistente com os pontos-gatilho que afetam a qualidade de vida dos pacientes, impedindo-os de se barbear, escovar os dentes, beijar ou lavar o rosto por medo de provocar dor. Cada paciente recebeu uma injeção de 100 U de BTX-A em 2 ml de solução salina normal sem conservantes, resultando em uma concentração de 5 unidades / 0,1 ml ou placebo, 2 mL de NaCl a 0,9%. Ao final do estudo, Shehata *et al.* (2013) concluíram que o emprego da BTX-A foi considerado um tratamento eficaz com a maioria dos pacientes.

Verificou-se que o BTX-A é eficaz em combinação com farmacoterapia, antes de considerar terapias mais invasivas. Como tal, a BTX-A é um tratamento particularmente valioso para pacientes idosos e aqueles que apresentam comorbidades anestésicas adversas (SHEHATA *et al.*, 2013, p. 4).

Crespi *et al.* (2019) realizaram um estudo para verificar a eficácia das injeções de BTX-A em dez pacientes com NT. Neste estudo foi utilizada uma nova ferramenta: o MultiGuide. Nenhum paciente apresentou eventos adversos, mas a dor retornou após um período máximo de 4 meses. O dado que apresentou maior eficácia no estudo foi a redução dos ataques de dor, que no início eram de 5,5 ataques por dia, e passaram para 5,0 ataques após 5 a 8 semanas. Quatro pacientes responderam ao tratamento com pelo menos 50% de redução no número médio de ataques entre a linha de base e as semanas 5-8; dois pacientes apresentaram

remissão completa dos sintomas após injeção da toxina, com recorrência 30 dias após a finalização do estudo. Pacientes não responsivos ao tratamento farmacológico e ao tratamento com BTX-A foram encaminhados para tratamento cirúrgico.

Apesar dos resultados positivos, é necessário aprimoramento técnico para que a toxina botulínica não se dissemine de maneira indesejável. Herrero Babiloni, Kapos e Nixdorf (2016) enumeram:

- 1) Anatomia dos tecidos e estruturas adjacentes: planos faciais, vasos sanguíneos, glândulas, musculatura relacionada à deglutição, musculatura de suporte das vias aéreas e nervos que inervam estruturas à distancia (nervo frênico, nervo vago);
- 2) Volume de BTX-A aplicada.
- 3) Uso de vasoconstritor, que determinará a difusão através dos tecidos
- 4) Unidades de dosagem. (HERRERO, BABILONI, KAPOS E NIXDORF, 2016, p. XX).

Shehata *et al.* (2013) afirmam que o mecanismo pelo qual a BTX-A exerce seu efeito antinociceptivo ainda é pouco conhecido, pois não é sabido se há alteração da percepção sensorial dos pacientes. Dentre os efeitos relatados na literatura pelo uso da toxina botulínica, Herrero Babiloni, Kapos e Nixdorf (2016) citam paresia facial, ptose palpebral, assimetria, disestesia temporária, dificuldade para mastigar, edema local e hematoma. Em ambos os casos os pacientes relataram assimetria facial ao sorrir, no entanto estavam cientes que era passível de ocorrer devido à característica unilateral da dor e da aplicação do medicamento. O ressecamento da mucosa no local com consequente impacção alimentar foi relatado em um dos casos, o que possivelmente pode estar relacionado aos efeitos anticolinérgicos da toxina. Nenhuma lesão do tecido foi observada, e o ressecamento não foi observado após a segunda e terceira serie de injeções (HERRERO BABILONI; KAPOS; NIXDORF, 2016, p. 151).

De acordo com Canales *et al.* (2019, p. 3.418), doses mais altas ou aplicações repetidas da BTX-A podem levar a possíveis alterações estruturais nas fibras musculares. Do ponto de vista fisiológico, a inibição da exocitose da acetilcolina para a placa motora pela BTX-A causa um efeito paralítico direto nos músculos, fato que pode provocar atrofia e redução do volume muscular. Estudos experimentais citados pelos autores demonstraram que a atrofia muscular após as injeções de BTX-A ocorre após a injeção de dosagens elevadas de toxina, bem como injeções consecutivas na mesma região. A dosagem variou de 15 U A 200 U para o tratamento da NT. Os efeitos colaterais são devidos à diminuição do tamanho das



fibras, substituição de tecido contrátil por gordura, mudanças na composição das fibras musculares e no conteúdo de RNA- m da miosina dos músculos tratados.

## DISCUSSÃO

Calcula-se que aproximadamente entre 4 a 29 pessoas a cada grupo de 100.000 em todo o mundo sofrem de NT, e, conforme Burmeister *et al.* (2015), a população mais afetada são indivíduos do sexo feminino e idosos, em relação a faixa etária. Sobre a origem da NT, os autores consideram que a artéria cerebelar superior pode afetar localmente o nervo trigêmeo causando desmielinização segmentar e condução alterada consecutiva de paroxismos dolorosos (BURMEISTER *et al.*, 2015, p. 2).

Existem duas estratégias que são indicadas como tratamento para NT: farmacoterapia e neurocirurgia. No entanto, em nenhum dos casos é alcançada a cura total, e os efeitos colaterais dos medicamentos podem ser bastante acentuados. Shackleton *et al.* (2016)

O tratamento farmacológico é o tratamento de escolha para as neuralgias, sendo mais conservador, apresenta menos morbidade. Além disso, pode ser uma abordagem para pacientes clinicamente comprometidos que não estão aptos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. No entanto, os efeitos colaterais de medicamentos sistêmicos (ataxia, tontura, náusea, fadiga, erupção na pele, sonolência) podem ser debilitantes para uso a longo prazo (SHACKLETON *et al.*, 2016, p. 61).

Zúñiga *et al.* (2008) explicam que vários fatores estão associados à Neuralgia do Trigêmeo. Envelhecimento, esclerose múltipla, infecção viral persistente no gânglio trigeminal, anormalidades estruturais que comprimem o gânglio (alças arteriais ou venosas, tumores e cistos). Estudos indicam que a maioria das causas decorre da compressão focal da zona de entrada da raiz do quinto nervo na ponte por uma alça arterial ou venosa aberrante, levando à desmielinização das fibras sensoriais do trigêmeo na raiz nervosa ou, menos comumente, no tronco cerebral.

Dentre as alternativas para se tratar a NT está a aplicação de toxina botulínica Tipo A, que, de acordo com Shackleton *et al.* (2016), é uma neurotoxina potente que bloqueia a liberação de acetilcolina das terminações nervosas pré-sinápticas, interferindo com a atividade de SNARE (solúvel N-receptores de proteínas de fixação de fatores sensíveis à etilamida) proteínas.

Em consonância, Park e Park (2017), Zhang *et al.* (2020), Gazerani *et al.* (2009) e Calejo *et al.* (2019) afirmam que a BTX-A age na dor neuropática inibindo a liberação de mediadores inflamatórios e neurotransmissores periféricos dos nervos sensoriais, bloqueando a liberação de neurotransmissores e, conseqüentemente, reduzindo a dor, a inflamação neurogênica e o limitar cutâneo de dor pelo calor.

Li *et al.* (2014) explicam que a BTX-A age paralisando a musculatura através do bloqueio da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, e seu uso é utilizada tanto na cosmetologia quanto no tratamento da dissintonia. Ela também pode atuar inibindo a secreção das glândulas por meio do bloqueio da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos.

Descrição semelhante é realizada por Sycha *et al.* (2004), que afirmam que a BTX-A é utilizada no tratamento de vários distúrbios neurológicos associados ao tônus muscular patologicamente aumentado. A BTX-A inibe a liberação do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular, inibindo as contrações do músculos estriados.

Com base na observação de que o alívio da dor não se correlaciona necessariamente com a extensão e a duração dos efeitos neuromusculares diretos, a BTX-A foi proposta adicionalmente como um analgésico, sugerindo mecanismos alternativos de ação (inibição na liberação de glutamato, substância P, expressão de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e do gene C-fos na medula espinhal dorsal). No entanto, até o momento, há apenas evidências circunstanciais de mecanismos não colinérgicos como explicação para o alívio da dor após as injeções de BTX-A (SYCHA *et al.*, 2004a).

Herrero Babiloni, Kapos e Nixdorf (2016, p. 148-149) esclarecem que o mecanismo exato do efeito analgésico da toxina botulínica na neuralgia do trigêmeo não é reconhecido, mas ainda assim os efeitos adversos da toxina botulínica são geralmente menores e sua ação se restringe aos tecidos injetados, como ressecamento e assimetria muscular.

Ainda que os estudos comprovem a eficácia do tratamento com toxina botulínica para neuralgia do trigêmeo, Canales *et al.* (2019) atentam para a inexistência de protocolos clínicos e padronização de dosagem.

A injeção de toxina botulínica é uma terapia off-label em odontologia. A ausência de protocolos clínicos validados, a falta de padronização da dosagem e da diluição da toxina são fatores que contribuem para a escassez de estudos bem delineados. Por esses motivos, foi encontrada diversidade de protocolos de tratamento nos estudos incluídos, com doses variando entre 10 e 150 U para dor miofascial mastigatória e 15 e 200 U para NT, fato que

certamente poderia influenciar no desenvolvimento de efeitos adversos (CANALES *et al.*, 2019, p. 3.418).

## CONCLUSÃO

Nos últimos anos, o uso terapêutico da toxina botulínica (BTX-A) como tratamento para neuralgia do trigêmeo (NT) se expandiu, devido principalmente aos resultados positivos observados pelos estudos realizados. As neuralgias podem ser descritas como distúrbios faciais extremamente dolorosos, cujo tratamento é complicado principalmente devido à abordagem farmacológica falha para tratar tal dor, além dos efeitos colaterais apresentados pelos medicamentos indicados, como a carbamazepina, que pode causar sedação, comprometimento cognitivo, constipação e ataxia.

A BTX-A tem se mostrado uma opção cada vez mais utilizada para tratar a dor gerada pela NT. Como visto ao longo do trabalho, praticamente todos os estudos realizados para verificar a eficácia da BTX-A obtêm resultados satisfatórios, com redução da dor em, no mínimo, 50%.

As principais propriedades analgésicas da BTX-A podem ser atribuídas ao seu efeito na contração muscular, devido à sua ligação ao terminal nervoso pré-sináptico, gerando a liberação de acetilcolina (Ach). Além disso, a BTX-A inibe não somente a exocitose de acetilcolina, mas também outros neurotransmissores.

Constata-se, portanto, que o tratamento com BTX-A, além de ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo, é bastante segura, uma vez que os efeitos colaterais apresentados são leves, na maioria dos casos. Vale ressaltar, porém, que há relatos na literatura de casos isolados em que os pacientes apresentaram complicações graves após o procedimento, como edema e infecção devido à punção no local da injeção, paralisia muscular indesejada, fraqueza muscular e dificuldade de engolir e mastigar. Neste trabalho, dos 46 estudos avaliados, em 39 (84,78%) a BTX-A obtêm resultados satisfatórios, com redução da dor em, no mínimo, 50%. Três estudos são inespecíficos, Três relatam a necessidade de mais estudos, e um estudo avalia a redução dos marcadores inflamatórios (CGRP, Norepinefrina, Substância P) após a aplicação de BTX-A.

Mesmo com todos os estudos citados ainda é necessário mais pesquisas sobre o uso de BTX-A e a padronização de protocolos para o tratamento da NT.

### REFERENCIAS

BENDTSEN, L. *et al.* European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. **Eur J Neurol**, v.26,n.6,p. 831-849, Jun.2019.

BOHLULI, B. *et al.* Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.111,n.1,p. 47-50, Jan. 2011

BORODIC, G.E.; ACQUADRO, M.A. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. **J Pain**, v.3,n.1,p.21-7, Feb. 2002.

BURMEISTER, J. *et al.* Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v.3,n.16,p. 550, dec. 2015.

CANALES, D.L.T. *et al.* Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects? **Clin Oral Investig**, v.23,n.9,p.3411-3421, Sep. 2019.

CALEJO, M. *et al.* Botulinum Toxin Type A Injections as an Effective Treatment of Refractory Multiple Sclerosis-Related Trigeminal Pain - A Case Report. **Headache**, v.59,n.8,p.1379-1381, Sep. 2019.

CHÁVEZ-PÉREZ, V. *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, jan. 2021.

CRESPI, J. *et al.* Pilot Study of Injection of On a botulinum toxin A Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. **Headache**, v.69,n.8,p.1229-1239, sep. 2019.

CHEN, Y.W.; CHUANG, S.K. Botulinum Toxin A Might Be an Alternative or Adjunct Therapy for the Treatment of Trigeminal and Postherpetic Neuralgia. **J Evid Based Dent Pract**.v.15,n.3,p.259-261, sep. 2017.

DINAN, J.E.; SMITH, A.; HAWKINS, J.M. Trigeminal Neuralgia With Extraoral Trigger Zone Successfully Treated With Intraoral Injections of Botulinum Toxin: A Case Report. **Clin Neuropharmacol**, v.43,n.5,p.162-163, sep/oct. 2020.

DO, T.M. *et al.* Neuromodulators for Atypical Facial Pain and Neuralgias: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Laryngoscope**,v.131,n.6,p.1235-1253, Jun.2021

GAZERANI, P. *et al.* Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. **Pain**, v.141,n.1-2,p. 60-69, Jan. 2009

GUALDI, A. Selective denervation of the corrugator supercilii muscle for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia purely paroxysmal distributed in the supraorbital and supratrochlear dermatomes. **J Headache Pain**, v.4,n.22,p.9, ,mar.2021.

HANG, 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**, v.18,n.5,p.3375-3382, nov.2019.

HERREO BABILONI, A; KAPOS, F.P.; NIXDORF, D.R. Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v.121,n.6,p. e148-53, jun. 2016.

HU, Y. *et al.* Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. **J Headache Pain**,v.21,n.1,p.72, aug. 2013.

LI, L.S. *et al.* Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. **J Headache Pain**, v.15,n.1,p. 43, Jun. 2014.

LIU, J. *et al.* Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Treating Patients of Advanced Age with Idiopathic Trigeminal Neuralgia. **Pain Res Manag**, v.5,n.1,p.1, Apri 5. 2018.

LUNDE, H.M; TORKILDSEN, L.; BERTELSEN, A.K. Botulinum Toxin as Monotherapy in Symptomatic Trigeminal Neuralgia. **Headache**, v.56,n.6,p.1035-0, Jun. 2016.

MENG, F. *et al.* Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. **J Pain Res**, v.12,n.11,p. 234302351, Oct. 2018 Oct.

MORRA, M.E. *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**, v.17,n.1,p.63, dec. 2016.

MOORE, D. *et al.* A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. **Br J Anaesth**, v.123,n.2,p.e385-e396, Aug. 2019.

MOON, Y.E. Ultrasound-Guided Nerve Block with Botulinum Toxin Type A for Intractable Neuropathic Pain. **Toxins (Basel)**,v.8,n.8,p.18, Jan 8. 2016.

NGEOW, W.C.; NAIR, R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.109,n.3,p. e-47-50, mar, 2010.

OSTROWSKI H, ROSZAK J, KOMISAREK O. Botulinum toxin type A as an alternative way to treat trigeminal neuralgia: a systematic review. **Neurol Neurochir Pol**, v.53,n.5,p.327-334, 2019.

PARK, J.; PARK, H.J. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. **Toxins (Basel)**, v.24,n.9,p. 260, Aug. 2017.

RUBIS, A.; JUODZBALYS, G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. **J Oral Maxillofac Res**, v.30,n.11,p. 2, Jun. 2020.

SHACKLETON, T. *et al.* 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**, v.22,n.1,p.61-71,Jul. 2016.

SCHLERETH, T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). **Neurol Res Pract**, v.10,n.2,p.16, Jun. 2020

SHEHATA, H.S. *et al.* Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? **J. Headache Pain**, v.19,n.14,p.92, Nov. 2013.

SYCHA, T. *et al.* Botulinum toxin in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. **J Neurol**, v.suppl 1,n.1,p.19-30, Feb. 2004.

SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G. Botulinum Toxin for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. **J Neurosci Rural Pract**,v. 9,n.1,p.3-4, Jan-Mar. 2018

\_\_\_\_\_. Interventions for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Bayesian Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. **Clin Drug Investig**, v.37,n.9,p.819-831, Sep. 2017.

TÜRK, U. *et al.* Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. **Clin Neuropharmacol.**, v.28,n.4,p.161-2, Jul-Aug. 2005.

VOLCY, M. *et al.* Botulinum toxin A for the treatment of greater occipital neuralgia and trigeminal neuralgia: a case report with pathophysiological considerations. **Cephalalgia**,v.26,n.3,p.336-40, Marc. 2006.

XIA, J.H. *et al.* Botulinum toxin A in the treatment of trigeminal neuralgia. **Int J Neurosci**, v.126,n.4,p.348-53, 2016.;

YANG, F. *et al.* Efficacy of 8 Different Drug Treatments for Patients With Trigeminal Neuralgia: A Network Meta-analysis. **Clin J Pain**, v.34,n.7,p. 685-690, Jul. 2018.

YANG, K.Y. *et al.* Antinociceptive Effects of Botulinum Toxin Type A on Trigeminal Neuropathic Pain. **J Dent Res**, v.95,n.10,p. 1183-90, Sep. 2016.

YOSHIDA, K. Sphenopalatine Ganglion Block with Botulinum Neurotoxin for Treating Trigeminal Neuralgia Using CAD/CAM-Derived Injection Guide. **J Oral Facial Pain Headache**, v.34,n.2,p. 135-140,2020.

\_\_\_\_\_. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. **J Headache Pain**, v.10,n.18,p. 81, Aug. 2017.

\_\_\_\_\_. 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**, v.15,n.1,p.65, Sep. 2014.

ZHANG, Y *et al.* CGRP Plasma Levels Decrease in Classical Trigeminal Neuralgia Patients Treated with Botulinum Toxin Type A: A Pilot Study. **Pain Med**, v.21,n.8,p. 1611-1615, Aug. 2020.

ZÚÑIGA, C. *et al.* Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. **Arq Neuropsiquiatr**, v.66,n. 3A,p.500-3, Sep. 2008.

WEI J. *et al.* The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Brain Behav**. 2019.

WU, C.J. *et al.* Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Cephalalgia**, v.32,n.6,p. 443-50, Apr.2012.

WU, S. *et al.* Botulinum Toxin Type A for refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. **J Pain Res**,v.17,n.12,p.2177-2186, Jul. 2019.