

Uso da Toxina Botulínica Tipo A em pacientes com Neuralgia Trigeminal

Julya Prüsse ¹, Fernando André Campos Viana ¹, Bruno Frota Amora Silva ¹, José Rômulo de Medeiros ^{1,*}

¹ Curso de Odontologia, Universidade de Fortaleza - UNIFOR, Fortaleza, CE, Brasil.

* Correspondência: joseromulo@yahoo.com.br.

Resumo: O presente artigo oferece uma revisão sistemática sobre a eficácia da Toxina Botulínica Tipo A (TBA) no tratamento da neuralgia trigeminal (NT), uma disfunção dolorosa que incide no nervo trigêmeo. A NT é descrita pela literatura como uma dor facial de natureza aguda, frequentemente unilateral, e caracteriza-se por episódios de dor intensa e transitória, comparável a descargas elétricas. O diagnóstico é realizado por meio de uma avaliação detalhada que inclui anamnese, caracterização dos sintomas e realização de exames de imagem para excluir patologias similares. A terapia convencional para NT envolve o uso de carbamazepina, contudo, em casos de resistência farmacológica ou ineficácia dos tratamentos padrões, a TBA emerge como uma alternativa terapêutica viável. A eficácia da TBA, conforme demonstrado em estudos retrospectivos e prospectivos, se deve à sua capacidade de inibir a liberação de neurotransmissores responsáveis pela transmissão da dor e processos inflamatórios. Diversos estudos corroboram a eficácia da TBA, especialmente em pacientes com mais de 50 anos, observando-se uma melhoria substancial nos sintomas com mínimos efeitos adversos. A administração de TBA é realizada diretamente nas zonas de gatilho, onde se mostrou ser bem tolerada, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados. Apesar dos resultados promissores, a literatura sugere a necessidade de estudos adicionais para otimizar os protocolos de dosagem e aplicação da TBA, visando assegurar sua eficácia e segurança a longo prazo. Em conclusão, este artigo reitera que a TBA representa uma alternativa terapêutica eficaz e pouco invasiva para o tratamento da NT. No entanto, é imprescindível a elaboração de protocolos terapêuticos individualizados e o desenvolvimento de estudos mais abrangentes para consolidar sua aplicação como tratamento de eleição.

Citação: Prüsse J, Viana FAC, Silva BFA, Medeiros JR. Uso da Toxina Botulínica Tipo A em pacientes com Neuralgia Trigeminal. Brazilian Journal of Dentistry and Oral Radiology. 2024 Jan-Dec;3: bjd41.

doi: <https://doi.org/10.52600/2965-8837.bjdor.2024.3.bjd41>

Recebido: 24 Março 2024

Aceito: 28 Abril 2024

Publicado: 11 Maio 2024



Direitos autorais: Este trabalho está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons Atribuição 4.0 (CC BY 4.0).

Palavras-chave: Neuralgia trigeminal; Toxina botulínica; Harmonização orofacial.

1. Introdução

A International Headache Society (ISH) relata a neuralgia trigeminal (NT) como uma desordem de caráter unilateral e a caracteriza como uma dor intensa do tipo choque elétrico, que tende a ser de pouca duração, com início e fim abruptos. É considerada uma algia facial crônica e descrita como o tipo de dor mais intensa que pode ser sentida pelo ser humano, acomete predominantemente o sexo feminino, frequentemente o lado direito da face e tem seu pico de incidência por volta de 60-70 anos. Acomete de 4 a 29 pessoas por cada 100.000 habitantes no mundo [1]. A NT é descrita como uma dor facial espontânea extremamente forte que envolve o V par craniano (nervo trigêmeo) e seus ramos V1, V2, V3. A dor é sentida por volta da maxila (V2) e da mandíbula (V3), a menos comum é na área frontal da cabeça e órbita (V1). É desencadeada por estímulos inócuos, como por exemplo, falar, tocar na área chamada de zona de gatilho, escovar os dentes, ingerir líquidos, vento no rosto, dentre outros [2].

Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias, existem dois tipos de Neuralgias Trigeminais, a dolorosa, que pode ser ocasionada por trauma, lesão ou infecção viral, e a clássica que geralmente não possui causa específica, porém a dor deve se manifestar somente na área inervada e apresentar, pelo menos, três dessas características: dor recorrente e em paroxismos, duração de uma fração de segundo a 2 minutos, intensidade grave, dor descrita como do tipo choque elétrico, fisgada, facada ou guinada, desencadeada por estímulos inócuos [3]. Outra classificação adotada é a que associa a neuralgia do trigêmeo a outras patologias, ao pós trauma, pós herpética, além do tipo I, que seria a dor do tipo choque elétrico, além do tipo II, que refere-se a dores contínuas e mais longas [2].

Seu diagnóstico é considerado complexo, mas, para que seja estabelecido, baseia-se nos critérios estabelecidos pela IHS e pela *International Association for the Study of Pain* (IASP), além do histórico do paciente, os relatos da sintomatologia. Os exames de imagem são indispensáveis para a determinação do diagnóstico, pois demonstram possíveis alterações anatômicas vasculares, neoplasias e doenças neurodegenerativas [1]. Além disso, a neuralgia trigeminal apresenta características semelhantes a odontalgias, portanto, cabe ao cirurgião-dentista analisar e estruturar as hipóteses para garantir um diagnóstico correto. Deve-se observar as chamadas "zonas de gatilho" para que seja possível compreender o local e o gatilho da dor [4].

No entanto, existem tratamentos bem disseminados para essa algia crônica, que agem tanto no controle da dor, quanto na recorrência. O inicial, dito de primeira escolha, é o farmacológico, que considera a carbamazepina, um anticonvulsivante, como tratamento de primeira linha. Quando não se obtém sucesso com este tratamento ou quando o paciente apresenta farmacoresistência, novas estratégias são traçadas, como a neurocirurgia, maneira mais invasiva, e recentemente com a nova descoberta do uso da toxina botulínica com fins terapêuticos como uma ótima alternativa, tendo em vista que é um tratamento não invasivo, confortável para o paciente, com alta eficácia e baixos índices de efeitos colaterais [2].

Na década de 90, foi dado o início aos estudos com Toxina Botulínica (TB) após perceber melhoras em pacientes que fizeram a aplicação na área para tratar os movimentos involuntários dos músculos da pálpebra. A neurotoxina natural é derivada da bactéria gram positiva anaeróbia *Clostridium botulinum*, que tem sua ação inibindo a liberação de acetilcolina nas junções dos músculos, fazendo com que o mesmo relaxe por meio da paralisia do seu movimento, junto com os neurotransmissores responsáveis pela dor, pois atua também bloqueando substâncias que participam dos processos inflamatórios e sensibilizam os nervos, causando a sensação dolorosa [3]. O contexto histórico no qual a Toxina Botulínica surge no ano de 1817, onde foi publicado o primeiro artigo sobre botulismo, que seria o envenenamento pela *Clostridium botulinum*. Foi identificado em uma salsicha defumada, na qual algumas pessoas ingeriram e causaram a morte das mesmas, agindo no sistema nervoso autônomo e motor. Pode ser encontrada no solo, em animais, nas fezes humanas, dentre outros. Sendo assim, a TB é considerada até os dias de hoje como uma das substâncias mais mortais [5].

Em 1960, Alan B. Scott procurava alguma substância que ajudasse no tratamento do estrabismo em crianças, assim descobrindo que quando a TB era injetada nos músculos hiperativos acontecia a reação que esperada. Após muitos estudos, na década de 90, percebeu-se que, além de tratar espasmos na pálpebra, a TB minimizava as linhas de expressão dos pacientes que faziam seu uso. Assim, iniciou-se a utilização da toxina botulínica do tipo A para fins estéticos, sendo considerado um método eficaz e seguro [6]. Com a popularização da marca BOTOX®29, em 1997 a ANVISA junto com o Ministério da Saúde decretou a liberação da aplicação em todo território brasileiro, para fins estéticos e tratamento de sudorese em mãos e pés [7]. Sabe-se que o tratamento da neuralgia trigeminal pode ser feito de forma medicamentosa e não-medicamentosa. Quando a utilização de anticonvulsivantes (tratamento de primeira linha) não apresenta a mesma melhora com o passar do tempo, é

indicado tratamento cirúrgico ou a nova terapia utilizando TB. No procedimento cirúrgico como descompressão microvascular, rizotomia sensorial, entre outros, há grandes chances de complicações pós-cirúrgicas.

Com o passar do tempo, foi identificado uma nova terapia utilizando a neurotoxina natural vinda da bactéria *Clostridium botulinum*. A TB é responsável pelo relaxamento do músculo e dos neurotransmissores responsáveis pela dor, além disso atua também como analgésico e possui ação anti-inflamatória. Atualmente foram publicados estudos que mostram os possíveis efeitos antinociceptivos, que podem ser explicados tendo em vista fibras e células aferentes primárias liberando mediadores químicos. Tal mecanismo pode ser explicado pelo fato de que células lesadas e fibras aferentes primárias liberam uma série de mediadores químicos, incluindo substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), que têm efeitos diretos sobre a excitabilidade de fibras sensoriais simpáticas. Estes mediadores contribuem para a formação de um ambiente complexo responsável pela inflamação neurogênica [8].

Existem algumas técnicas para uma injeção correta e segura da TB em pacientes com neuralgia trigeminal, que variam de acordo com a área afetada, podendo ser aplicada em linhas quadriculadas ou em disposição de leque. É citado que a sua administração deve ser feita por via subcutânea ou intradérmica, com doses fracionadas entre 2,5 a 7,5 U/cm² na área dolorosa, que é delimitada por meio do tato, demarcando três pontos equidistantes para a injeção. Para segurança do procedimento, não é recomendado o uso de mais de 200 U no total [9].

Acerca dos efeitos colaterais é dito que são de leves a moderados, transitórios e de curta duração, os mais comuns são: dor no local da injeção, erupção cutânea e edema. Além disso, pode ocorrer fraqueza, paralisia muscular e assimetria facial, em decorrência da sua disseminação para tecidos adjacentes. Requer uma atenção especial a pacientes que possuem doenças concomitantes preexistentes, pois podem apresentar outros efeitos como náusea, incontinência urinária, febre, xerostomia, porém não são frequentes [10]. Segundo Moreau et al. [10] deve-se levar em consideração a anatomia, o volume e dosagem de toxina a ser aplicada, e o uso de vasoconstritor para limitar a difusão da toxina. A TBA apresenta grandes vantagens, tanto pela sua duração, quanto pela facilidade de administração, por ser feita de forma direta e localizada, exatamente no ponto doloroso. Sua tolerabilidade é considerada excelente, além do seu perfil de segurança e ausência de efeitos sistêmicos.

A dor dos pacientes é avaliada numa escala de visualização analógica (VAS) que mede até 11 pontos. Complementada pela escala de impressão global de pacientes (PGIC), que retrata a resposta global ao tratamento, por meio de uma autoavaliação da mudança geral do paciente desde o início do tratamento [2]. Os estudos mais recentes comprovam que a associação da terapia com TBA e da farmacologia é uma maneira segura e promissora, com resultados positivos nos pacientes analisados, tendo em vista que houve grande controle da dor, além da diminuição da frequência dos episódios, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes [1]. Deve-se ter em mente que cada indivíduo possui suas características próprias, respondendo de maneiras diferentes aos tratamentos disponíveis no mercado, portanto, além de utilizar os protocolos corretos para a injeção de maneira segura, é necessária a individualização de cada procedimento, avaliando o diagnóstico, as reais necessidades e condições do paciente, garantindo assim um tratamento mais eficaz e assertivo.

Assim, o uso da toxina botulínica tipo A vêm se mostrando como um tratamento promissor em pacientes com neuralgia trigeminal, porém ainda existe a necessidade de maiores estudos para consolidar a terapia e a análise dos quadros de evolução de pacientes que fazem uso da TBA, garantindo assim resultados seguros e satisfatórios [3]. Aqui, apresentamos a neuralgia do trigêmeo, caracterizando e mostrando aspectos fisiológicos e anatômicos dando ênfase no estudo da utilização da Toxina Botulínica tipo A como tratamento, analisando sua eficácia, os efeitos colaterais e a possibilidade de virar a opção terapêutica em pacientes com NT, tanto por ser uma boa opção, quanto para uso em pacientes que não se adaptem aos outros tratamentos.

2. Metodologia

Para a realização do presente trabalho, que se trata de uma revisão integrativa, foram selecionados artigos científicos das bases de dados Google Acadêmico, Scielo, PubMed e BVS, com o objetivo de aumentar e aprimorar os estudos, além de comprovar a eficácia da utilização da TBA como tratamento para a neuralgia do nervo trigêmeo. Foram filtrados artigos com a data a partir de 2017, selecionadas pesquisas clínicas e relatos de caso, com, no mínimo, 4 pacientes na amostra, nas línguas portuguesa e inglesa. Serviram de critérios para exclusão: artigos duplicados, em línguas além das citadas, com data anterior a 2017 e que os resumos não corresponderam ao objetivo da pesquisa. Os descritores utilizados foram: Toxina Botulínica, neuralgia trigeminal, tratamento e reabilitação orofacial.

3. Resultados e discussão

Wu et al. [11] comparou a aplicação da toxina botulínica tipo A em pacientes idosos e jovens, sua injeção foi feita intradérmica no local da dor e nas chamadas zonas de gatilho, respeitando um espaço de 15 mm entre as aplicações de 5U por ponto. Nos pacientes que apresentaram dor na mucosa oral as injeções foram estendidas a submucosa com 2,5U. Os resultados foram considerados positivos tendo em vista que 87 dos 104 pacientes analisados relataram resultados positivos, sendo 41 com dor dores totalmente controladas e 46 com alívio considerável da dor. Dezesete pacientes relataram falha no tratamento, sendo sete sem melhora, nove com melhora considerada de grau leve e um com piora da dor. O estudo comprovou que existe sim relação entre a idade do paciente e a resposta positiva ao tratamento, considerando que os pacientes com idade acima de 50 anos apresentaram melhora considerável quando comparados aos resultados dos pacientes mais jovens, nos aspectos relacionados ao tempo do início e do pico do tratamento, além do aparecimento dos efeitos colaterais.

Zhang et al. [12] analisou 100 pacientes que foram divididos em 2 grupos distintos. Em um grupo foi injetada TBA em dosagem com aplicação única de 70 a 100 U, no outro foi adotado o protocolo de dupla aplicação de 50 e 70 U. A injeção foi feita intradérmica, submucosa e local. O estudo comprovou que não existe diferença significativa no resultado, sendo eficiente a aplicação única da TBA. Alguns pacientes relataram efeitos colaterais, considerados leves e categorizados como transitórios. Já no seu estudo em 2019, comprovou que os homens apresentaram melhores resultados ao tratamento quando comparado as mulheres analisadas. Os resultados também forma positivos, sendo mais de 89% de eficácia e o efeito averso mais observado foi assimetria facial, principalmente nas mulheres, como citado.

Um ensaio clínico realizado por Boru et al. [13], comprovou que o uso da toxina botulínica em pacientes com neuralgia que não apresentaram bons resultados com tratamentos farmacológicos era eficiente, sendo avaliada uma redução nos níveis de dor em 50% durante os 6 meses analisados e mais de 44% apresentando remissão total dos efeitos. Os efeitos colaterais relatados foram fraqueza facial e do masseter, em 3 pacientes. Segundo Liu et al. [14], o tratamento é considerado eficaz e seguro tanto para pacientes idosos, quanto para pacientes jovens, e que a dosagem não interfere na melhora da resposta ao tratamento. A aplicação foi direcionada pela dor do paciente, sendo injetada diretamente no ponto de gatilho, de maneira submucosa e/ou intradérmica. Um grupo recebeu de 45 a 150 U e o outro de 30 a 200 U de TBA. Assim, Wu et al. [11] e Liu et al. [14], que compararam o uso da TBA em pacientes idosos x pacientes jovens, entraram em concordância que o tratamento é eficaz e seguro para ambas as idades e que a dosagem não interfere no resultado, além de que verificaram que pacientes com idade superior a 50 anos obtiveram melhores resultados.

Diferentemente do estudo realizado por Crespi et al. [15] que selecionou 10 pacientes, porém somente 9 puderam permanecer no estudo. A injeção ocorreu por meio de navegação assistida, onde foi realizada uma incisão de 1 a 2 mm e aplicação

de 25U de toxina associada a 0,5ml de solução salina. O acompanhamento dos casos foi no período de 5 a 8 semanas após o tratamento e foi possível observar melhora de 50% dos casos, porém, para o autor, a utilização da toxina botulínica não foi considerada segura, tendo em vista que muitos pacientes apresentaram efeitos colaterais, como: assimetria facial. Caldera et al. [16] utilizou do protocolo de aplicação de 15 a 50U por via intradérmica diretamente nas zonas de gatilho. Entrou em concordância com a maioria dos artigos que também não verificaram diferença nos resultados dos tratamentos de acordo dosagem e/ou local de aplicação. Os pacientes analisados apresentaram melhora significativa na frequência das crises e na intensidade da dor.

A maior parte dos estudos analisados utilizou a escala visual de dor (VAS) como medida avaliativa. Além disso, relataram como sendo positiva a associação da terapia com TBA e da farmacologia, sendo considerada segura e com resultados positivos, com grande controle da dor e considerável diminuição dos episódios [1]. Comparando os artigos analisados, podemos observar que o tratamento com a TBA se destaca pois é considerado não invasivo, de efeito rápido e reversível. O período médio que os estudos comprovaram de eficácia da Toxina Botulínica tipo A é de 8 a 12 semanas após a primeira injeção, havendo uma diminuição no nível da dor, um espaçamento entre as crises e, conseqüentemente, um aumento considerável na qualidade de vida dos pacientes. As pesquisas não entram em concordância acerca das dosagens ideais, porém preconizam que os locais de infiltração são nos chamados pontos-gatilhos e/ou nas áreas dolorosas, variando de acordo com o protocolo adotado. Sua aplicação deve ser subcutânea e/ou submucosa, com distância segura de 15 mm entre os pontos de infiltração. Alguns autores afirmam que a melhor via de administração seria a intradérmica pois seria um contato direto com as terminações nervosas sensitivas não mielinizadas.

No geral, os efeitos colaterais foram considerados de leves a moderados e de efeito transitório, que não perduram por um longo tempo, sendo resolvidos de maneira espontânea em um curto período. Assimetria facial, edema, dor no local da injeção, diminuição da força de contração muscular no masseter e orbicular do olho, são alguns dos efeitos relatados. Existem pacientes que apresentam resistência a TBA, porém, em uma segunda aplicação, é possível observar a efetividade do tratamento sem que os riscos sejam aumentados.

Todos os estudos analisados entram em concordância e enfatizaram que, apesar da TBA ser uma opção segura e efetiva de tratamento, existe a necessidade de aumentar as pesquisas para comprovar melhor a eficácia, o tempo de duração e, principalmente, definir melhor um protocolo de aplicação.

Tabela 1: Descrição dos artigos incluídos no presente estudo destacando o tamanho amostral avaliado, a metodologia, os principais achados e as conclusões.

Referência	Tamanho Amostral	Metodologia	Principais Achados	Conclusões
[11]	104 pacientes	Estudo de corte retrospectivo, analisando a frequência de ataques por dia após a injeção de TBA, na escala VAS.	83,7% dos pacientes apresentaram respostas satisfatórias. Foi sugerido que o melhor resultado se deu em pacientes com mais de 50 anos.	A TBA é um tratamento seguro e eficaz, principalmente em pacientes de meia idade e idosos que apresentam possíveis intolerâncias medicamentosas.
[16]	22 pacientes	Estudo observacional durante 6 meses. Avaliação da dor foi feita por um análogo visual de 0 a 10, nos períodos	Resposta máxima ocorreu dia 60 após a aplicação. Não houve diferença de resultado com dosagens mais altas ou estratégia de injeção.	Redução significativa da dor, comprovando que a TBA é um possível tratamento para NT.

		de 10,20,30,60,90 dias após a aplicação.		
[13]	27 pacientes	Injeção feita nos nervos maxilar e mandibular. Escala visual analógica e frequência de dor analisadas antes do tratamento, primeira semana, segundo e sexto mês após aplicação.	A TBA reduziu frequência das crises e intensidade da dor. Além de ter sido bem tolerada e apresentado poucos eventos adversos.	Comprovou que a aplicação de TBA nas raízes maxilar e mandibular são eficazes.
[12]	100 pacientes	Foi realizada a divisão dos pacientes em um grupo que recebeu dose única de TBA e outro dose repetida. Pacientes acompanhados por 6 meses.	Pacientes de ambos os grupos apresentaram frequência das crises e intensidade de dor semelhantes. Porém o grupo de dosagem única apresentou duração de efeito mais longa.	Verificou-se que a dosagem repetida não possui vantagens sobre a dosagem única. Sendo necessária e ajuste individual para cada paciente.
[14]	43 pacientes	Pacientes agrupados por idade, n=14 para pacientes >80 anos e n=29 para pacientes <60 anos.	A pontuação de dor diminuiu significativamente após 1 mês da aplicação em ambos os grupos. As reações adversas foram leves e cessaram espontaneamente em 3 semanas.	Tratamento seguro e eficaz em pacientes idosos com doses semelhantes as aplicadas em pacientes jovens.
[17]	152 pacientes	Pacientes acompanhados no período de 6 a 28 meses após aplicação.	As mulheres apresentaram maior incidência de efeitos colaterais, portanto, os homens responderam melhor ao tratamento.	Taxa de efetividade do tratamento foi de 89,4% e o efeito adverso mais encontrado foi assimetria facial.
[15]	10 pacientes	25U injetadas em 9 pacientes (1 violou o protocolo) que foram acompanhados no período de 5 a 8 semanas	Melhora de 50% dos efeitos da NT e 6 dos pacientes apresentaram efeitos como: disfagia, assimetria nasolabial, desconforto na maníbula e diplopia.	Não considerou o tratamento seguro devido aparecimento dos efeitos colaterais.

4. Conclusão

Podemos concluir que, a Toxina Botulínica tipo A, além da sua utilização para fins estéticos, é também uma opção de tratamento para pacientes que apresentam neuralgia trigeminal, pois sua aplicação é simples, rápida e com efeitos colaterais leves e transitórios, sendo uma alternativa para pacientes que possuem algum tipo de alergia as possíveis terapias medicamentosas e evitar que seja encaminhado para tratamento cirúrgico. Ressalta-se que os tratamentos devem ser individualizados, o diagnóstico deve ser feito de maneira cautelosa e correta, garantindo assim que o tratamento de escolha seja realmente o mais indicado para cada paciente. Apesar das comprovações de eficiência e segurança da utilização da TBA para tratamento da NT, todos os artigos enfatizam a necessidade de maiores estudos e análises a longo prazo sobre sua eficácia, sugerindo a necessidade do aumento da amostra e da definição de um protocolo para sua utilização, tanto a acerca das dosagens, quanto dos locais de infiltração.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Romero JGA, et al. Toxina botulínica no tratamento da dor na neuralgia trigeminal: revisão de literatura. *Soc Bras Estudo Dor*. 2020;3(44):366-373.
2. Pereira CTO. Uso da Toxina Botulínica na Nevralgia do Trigêmio [dissertation]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2019.
3. Rocha BTG. Tratamento clínico da neuralgia do trigêmeo idiopática com toxina botulínica tipo A: Revisão de literatura. 2020.
4. Nishimori LE, et al. NEURALGIA DO NERVO TRIGÊMEO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. *Uningá Rev*. 2015;22(2).
5. Ostrowski H, et al. Botulinum toxin type A as an alternative way to treat trigeminal neuralgia: a systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(5):327-334.
6. Lyra ML, et al. Bases anatômicas e papel do cirurgião dentista na neuralgia do trigêmeo: uma revisão da literatura. *Braz J Health Rev*. 2021;4(4):17261-17276.
7. Costa ETS, et al. Utilização da Toxina Botulínica no tratamento de Síndromes Dolorosas. *Rev Cient Escola Estad Saúde Públ Goiás "Cândido Santiago"*. 2017;3(2):97-110.
8. Dall'Antoni M, et al. Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev Dor*. 2013;14(1):52-57.
9. Talarico S. Toxina botulínica: uma nova opção para o tratamento da neuralgia pós-herpética? *Rev HUPE*. 2014;13(1):21-27.
10. Moreau N, et al. Topical Review: Potential Use of Botulinum Toxin in the Management of Painful Posttraumatic Trigeminal Neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(1):7-18.
11. Wu S, Lian Y, Zhang H, et al. Botulinum toxin A for a refractory trigeminal neuralgia in older patients: a better therapeutic effect. *J Pain Res*. 2019;12:2177-86.
12. Zhang H, et al. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):81.
13. Böru MD, et al. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Medicine (Baltimore)*. 2017.
14. 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*. 2018.
15. Crespi J, et al. Pilot Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Sphenopalatine Ganglion for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. *Headache*. 2019;59(8):1229-1239.
16. Caldera et al. Efficacy of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia in a south Asian cohort. *J Neurosci Rural Pract*. 2018;9(1):100-105.
17. Zhang et al. Factors affecting the therapeutic effect of botulinum toxin A on trigeminal neuralgia: A follow-up retrospective study of 152 patients. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3375-82.