



Análise

Toxina botulínica tipo A para neuralgia do trigêmeo: uma revisão abrangente da literatura.

Yan Tereshko¹ Simone Dal Bello¹, Christian Lettieri¹ Enrico Belgrado² Gian Luigi Gigli^{3,*},
Giovanni Merlino^{1,3}  e Mariarosaria Valente^{1,3} 

- ¹ Unidade de Neurologia Clínica, Hospital Universitário de Udine, Piazzale Santa Maria della Misericordia 15, 33100 Udine, Itália; yan.tereshko@asufc.sanita.fvg.it (YT); simonedalbello@libero.it (SDB); christian.letteri@asufc.sanita.fvg.it (CL); giovanni.merlino@asufc.sanita.fvg.it (GM); mariarosaria.valente@uniud.it (MV)
- ² Unidade de Neurologia, Hospital Universitário de Udine, Piazzale Santa Maria Della Misericordia 15, 33100 Udine, Itália; enrico.belgrado@asufc.sanita.fvg.it
- ³ Departamento de Medicina (DAME), Universidade de Udine, Via Colugna 50, 33100 Udine, Itália
- * Correspondência: gianluigi.gigli@uniud.it ; Tel.: +39-0432559020; Fax: +39-0432552719

Resumo: A neuralgia do trigêmeo é uma síndrome de dor neuropática responsiva à terapia com toxina botulínica tipo A. Esta revisão teve como objetivo analisar os diferentes estudos publicados de 2002 a janeiro de 2024 para melhor definir as técnicas e os tipos de toxina botulínica tipo A utilizados, as doses, as vias de injeção e as diferentes populações de pacientes com neuralgia do trigêmeo tratados. Foram considerados apenas artigos em que a terapia foi administrada a humanos para o tratamento da neuralgia do trigêmeo. Relatos de caso, séries de casos, estudos abertos, retrospectivos e ensaios clínicos randomizados foram considerados. A pesquisa foi realizada no MEDLINE e as palavras-chave incluíram (neuralgia do trigêmeo) e (botulínico). Trinta e cinco artigos foram considerados adequados para esta revisão. A toxina botulínica tipo A demonstrou ser uma terapia eficaz para a dor da neuralgia do trigêmeo em todos os artigos analisados, embora haja falta de padronização nos métodos e resultados. As técnicas, as doses e as abordagens de injeção foram muito heterogêneas entre os estudos. Apenas duas formulações de toxina botulínica tipo A foram utilizadas neste contexto: onabotulinumtoxina A e lanbotulinumtoxina A. No total, 300 pacientes foram tratados com onabotulinumtoxina A e 760 com lanbotulinumtoxina A (em 42 pacientes, a formulação não foi especificada). A distinção entre os tipos etiológicos e clínicos da neuralgia do trigêmeo foi feita por apenas uma pequena parte dos estudos. O principal evento adverso foi a assimetria facial transitória. A toxina botulínica tipo A é, de fato, uma terapia promissora e claramente eficaz para a neuralgia do trigêmeo. A onabotulinumtoxina A é a formulação mais comumente utilizada em países ocidentais; no entanto, a pequena amostra de pacientes com neuralgia do trigêmeo tratados e a falta de padronização não são suficientes para que essa terapia seja aprovada pelo FDA ou pela EMA. De fato, mais estudos com métodos padronizados e amostras maiores são necessários para esse fim.

Palavras-chave: toxina botulínica tipo A; neuralgia do trigêmeo; revisão

Contribuição fundamental: Embora a eficácia da toxina botulínica tipo A seja evidente em todos os artigos científicos publicados, os delineamentos dos estudos apresentam heterogeneidade significativa, falta de informações clínicas substanciais e métodos não padronizados. Estudos de maior porte com métodos padronizados são necessários para aprovar o uso da toxina botulínica tipo A em contextos clínicos.



Citação: Tereshko, Y.; Dal Bello, S.; Lettieri, C.; Belgrado, E.; Gigli, GL; Merlino, G.; Valente, M. Toxina Botulínica Tipo A para Trigêmeo Neuralgia: Uma Revisão Abrangente da Literatura. *Toxinas* **2024**, *16*, 500. <https://doi.org/10.3390/toxinas16110500>

Recebido: 30 de setembro de 2024;

Revisado: 5 de novembro de 2024;

Aceito: 18 de novembro de 2024;

Publicado: 20 de novembro de 2024



Direitos autorais: © 2024 pelos autores.

Licenciado pela MDPI, Basileia, Suíça.

Este artigo é de acesso aberto e distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Atribuição (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introdução

A neuralgia do trigêmeo (NT), ou tic doloroso, é uma síndrome de dor crônica caracterizada por episódios paroxísticos recorrentes de dor unilateral, breve e intensa, em um ou mais ramos do nervo trigêmeo. A prevalência ao longo da vida da NT é de 0,16 a 0,30%, e há de 4 a 13 casos por 100.000 pessoas a cada ano. A maioria dos casos tem início após os 50 anos de idade, e mais mulheres são afetadas do que homens.^{1,2} Cada paroxismo tem início e término abruptos e dura de um

Em 74% dos casos, a duração varia de alguns segundos a 2 minutos. A frequência pode variar de um a mais de 50 ataques por dia, sendo que 40% dos pacientes com neuralgia do trigêmeo apresentam mais de dez ataques paroxísticos por dia.^{3,4} A dor é descrita principalmente como lancinante, semelhante a um choque, ou em pontadas, ou em queimação. Apenas um ramo nervoso está envolvido em 60% dos casos, enquanto em 35%, dois ramos estão envolvidos. O ramo oftálmico está envolvido em apenas 4% ou menos dos pacientes com neuralgia do trigêmeo. Nesses casos, podem estar associados sintomas autonômicos leves, como rinorreia, lacrimejamento, hipersalivação, rubor facial e hiperemia conjuntival.⁵ Se esses sintomas autonômicos associados forem intensos e frequentes, e apenas o ramo V1 estiver envolvido, deve-se considerar o diagnóstico de cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração (SUNHA). Embora a maioria dos pacientes apresente apenas um ramo envolvido, pode-se observar um envolvimento progressivo de outros ramos.

Além disso, a divisão afetada, o lado do rosto e a qualidade da dor podem mudar ao longo do curso da doença [6–8]. Quando a neuralgia do trigêmeo envolve dois ramos nervosos, eles devem ser contíguos. O médico deve certificar-se de que a dor não se estende à parte posterior da orelha, ao ângulo da mandíbula e ao terço posterior do crânio, uma vez que nervos cranianos extratrigeminais inervam essas áreas. O envolvimento bilateral é raro e geralmente está relacionado a causas secundárias, como esclerose múltipla ou tumores em crescimento do ângulo cerebelopontino.^{9,10} A dor pode ser espontânea ou provocada pela estimulação de pontos-gatilho localizados no ramo ou ramos nervosos envolvidos. Os gatilhos mais comuns são a ativação dos músculos mastigatórios, a escovação dos dentes, o ar frio e o toque na pele do rosto. A estimulação tátil leve é o gatilho mais potente, enquanto a estimulação dolorosa e térmica geralmente são ineficazes.¹¹ Esses pontos-gatilho estão frequentemente localizados nas regiões nasal ou perioral, perto da linha média da face, e incluem o sulco nasolabial, o lábio superior, a porção lateral do lábio inferior, o queixo, a bochecha e a gengiva alveolar [12–14].

Além disso, pacientes com dor exclusivamente espontânea são praticamente desconhecidos, e a dor provocada é relatada em 99% dos pacientes [14–16], demonstrando um alto valor diagnóstico neste contexto [17]. Os episódios de dor são seguidos por um período refratário que dura um período de tempo variável [18], e isso varia entre as cefaleias autonômicas trigeminais, como a SUNHA. Quando os períodos sem dor se tornam muito breves e os episódios de dor se tornam muito frequentes, a qualidade de vida e o humor ficam gravemente prejudicados. Curiosamente, as crises dolorosas geralmente não ocorrem durante o sono. Uma característica interessante da neuralgia do trigêmeo, diferente de outras formas de dor neuropática, é que ela entra em um período de remissão completa em até 63% dos pacientes. Esse período pode durar semanas ou anos [14,19]. Déficits sensoriais podem ser encontrados durante o exame neurológico em 30% dos casos; no entanto, na maioria dos casos, eles são sutis e detectáveis apenas com testes sensoriais quantitativos.^{14,17,20} Embora a ausência de déficits sensoriais não exclua a neuralgia do trigêmeo secundária, os déficits de discriminação sensorial são altamente indicativos de neuralgia do trigêmeo secundária.²¹ Na neuralgia do trigêmeo clássica e secundária, a desmielinização e possivelmente a perda axonal secundária são os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da dor da neuralgia do trigêmeo.^{22–28} A desmielinização pode diminuir os limiares de excitabilidade e promover a propagação efáptica em direção às fibras próximas, porque a bainha de mielina está danificada [29–32]. Há evidências de expressão anormal dos canais de sódio NaV1.7, NaV1.3 e NaV1.8 [33], bem como canais de potássio dependentes de voltagem [34]. Isso leva à desregulação dos potenciais de repouso, facilitando a geração repetitiva espontânea e estimulada de potenciais de ação. As opções de tratamento medicamentoso mais utilizadas e eficazes são a carbamazepina e a oxcarbazepina, que proporcionam alívio da dor em quase 90% dos pacientes. No entanto, em cerca de 40% dos casos, ocorrem eventos adversos significativos que levam à interrupção do tratamento.³⁵ Há menos evidências e menor eficácia para outras opções terapêuticas, incluindo baclofeno, lamotrigina, gabapentina e pregabalina, do que para os bloqueadores dos canais de sódio. Além disso, esses medicamentos podem causar eventos adversos graves. A ablação por radiofrequência, a quimiodenervação, a compressão com balão e a radiocirurgia são terapias intervencionistas que podem levar a eventos adversos desagradáveis ou graves e, às vezes, não conseguem proporcionar alívio adequado da dor.^{36–45}

O uso terapêutico da toxina botulínica foi estabelecido em 1970 para tratar o estrabismo [46]. Seu uso se estendeu ao tratamento de distonia, espasmos hemifaciais, atividade neurogênica do detrusor, hiperidrose primária e a fins cosméticos [47]. Em 1986, seu efeito sobre a dor.

foi relatado em um grupo de pacientes afetados por distonia cervical [48]. Desde então, inúmeros artigos e relatos de casos investigaram seu efeito antinociceptivo. Até o momento, a migrânea crônica é a única indicação aprovada para o uso da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) no tratamento da dor. Ainda assim, a evidência de sua eficácia em outras síndromes dolorosas, como a neuralgia do trigêmeo, está bem estabelecida [49,50]. Além disso, a BoNT/A possui um excelente perfil de segurança e tolerabilidade e geralmente não apresenta eventos adversos graves. [51] A toxina botulínica tipo A pode ser uma excelente opção terapêutica para pacientes com neuralgia do trigêmeo que não podem usar medicamentos orais convencionais devido a eventos adversos ou baixa tolerabilidade e que não são elegíveis ou não desejam se submeter a procedimentos intervencionistas.

1.1. Toxina botulínica tipo A

A neurotoxina botulínica (BoNT) é produzida por um bacilo anaeróbico gram-positivo conhecido como *Clostridium botulinum* e está entre as toxinas biológicas mais letais da natureza. Essa toxina possui sete sorotipos classificados com letras maiúsculas de A a G. Cada sorotipo tem sua própria estrutura molecular e mecanismo de ação únicos, mas apenas os sorotipos A, B, E e F podem causar botulismo em humanos. Os sorotipos A e B são utilizados na prática clínica. A BoNT tem um peso molecular de 150 kDa e é composta por uma cadeia leve (CL) de 50 kDa e uma cadeia pesada (CP) de 100 kDa, ligadas por uma ponte dissulfeto. A CL apresenta um domínio catalítico, enquanto a CP possui um domínio de ligação e translocação. [52] A toxina botulínica (BoNT) está associada a um complexo proteico (proteínas não tóxicas associadas à neurotoxina ou NAPs) para formar um complexo neurotóxico. As NAPs incluem proteínas hemaglutininas (HAs), que estão envolvidas na translocação do complexo do revestimento epitelial intestinal para a corrente sanguínea e o sistema linfático, e proteínas não hemaglutininas (NAHs), que conferem estabilidade e proteção ao complexo contra proteases em um ambiente ácido. [53] Autoanticorpos podem ser formados contra o HA (em particular contra o NAP-33). No músculo com pH neutro, a BoNT e os NAPs se dissociam e a neurotoxina é ativada por si mesma (tipo A) ou por uma protease tecidual (outros sorotipos). Dentro de algumas horas, a toxina botulínica penetra nas terminações nervosas periféricas. A cadeia pesada (HC) se liga a um receptor específico da membrana pré-sináptica; por exemplo, o sorotipo A se liga ao SV2A-C, enquanto o sorotipo B se liga às sinaptotagminas I e II. Essa ligação induz a internalização da BoNT em um endossomo, onde a HC e a cadeia leve (LC) se separam e a HC abre um canal no endossomo através do qual a LC transloca para o citosol. A cadeia leve (LC) cliva as proteínas do complexo SNARE (formado pelos heterotrímeros VAM2, SNAP25 e sintaxina) e impede a fusão das vesículas pré-sinápticas e a liberação de neurotransmissores como a acetilcolina. Cada sorotipo tem um alvo específico no complexo SNARE: o sorotipo A cliva o SNAP25, enquanto o sorotipo B catalisa a sinaptobrevina (VAMP2). A protease da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) concentra-se na superfície interna da membrana plasmática, próxima às septinas; além disso, a toxina parece recrutar enzimas que removem as cadeias de poliubiquitina. Isso permite que a BoNT/A sobreviva por até 5 meses nos neurônios, enquanto a funcionalidade da junção neuromuscular se recupera em 3 a 4 meses. A BoNT/A cliva o SNAP25 e forma um produto truncado denominado SNAP25 (1-197). Essa molécula não inibe a formação do complexo SNARE (VAM2, SNAP25 e sintaxina), e o complexo recombinante compete com os complexos SNARE normais. Uma pequena porcentagem de SNAP25 clivado (2–20%) pode bloquear toda a sinapse.

A difusão da toxina é dependente da dose. Em um experimento de 1994, 1 U de onaA foi injetada no músculo longissimus dorsi de um coelho, e sua dispersão ocorreu em uma área de 15 a 30 mm; quando 5 a 10 U de onaA foram injetadas, a toxina se espalhou por todo o músculo.

1.2. Formulações de Toxina Botulínica Tipo A

Quatro formulações de toxina botulínica (BoNT) estão disponíveis na prática clínica nos EUA e na Europa. As toxinas botulínicas do sorotipo A são a onabotulinumtoxina A (Botoxina A)®—Allergan, Inc., Irvine, CA, EUA; frascos de 100–200 U), incobotulinumtoxina A (Xeomin®—Merz Pharmaceuticals LLC, Greensboro, NC, EUA, frascos de 50 a 100 U) e abobotulinumtoxina A (Dysport®—Ipsen Biopharm Ltd., Wrexham, Reino Unido; frascos de 300–500 U). Essas três toxinas botulínicas precisam ser preparadas e diluídas com cloreto de sódio a 0,9%. Toxina rimabotulínica B (Myobloc em

A toxina botulínica tipo A (BoNT) do sorotipo B, produzida pela NeuroBloc na Europa (Solstice Neurosciences, Inc., San Francisco, CA, EUA; frascos de 2500–5000–10000 U), é a única toxina botulínica tipo B utilizada na prática clínica e já vem preparada em frasco diluído. A equivalência em unidades dessas diferentes toxinas botulínicas é a seguinte: 1 U onA = 1 U incoA = 3–4 U aboA = 40–50 U rimaB. Todos os frascos de BoNT devem ser armazenados em refrigerador, exceto o incoA. Todas essas toxinas devem ser utilizadas em até 24 horas após o preparo. Além disso, os três sorotipos A apresentam padrões de difusão semelhantes. A lanobotulinumtoxina A foi introduzida na China e posteriormente em todo o mundo sob diferentes nomes comerciais (Hengli®, Prosigne®, Lantox®, Lazox®, Redux®, Liftox®, BTX-A e HTBX-A). Seus componentes são semelhantes aos da onabotulinumtoxina A e da abobotulinumtoxina A, mas a proteína estabilizadora utilizada é feita de gelatina bovina (5 mg por frasco) e não de albumina sérica humana. Em relação à potência desta lanobotulinumtoxina A, um estudo recente a comparou com a onabotulinumtoxina A e a incobotulinumtoxina A e não relatou diferenças significativas; portanto, sugere-se uma proporção de 1 U lanA = 1 onA [54].

1.3. Mecanismos de ação da toxina botulínica tipo A na dor

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) parece ter entrada seletiva em neurônios sensoriais sensíveis à capsaicina; os neurônios que expressam TRPV1, tanto no sistema nervoso periférico quanto no central, têm alta afinidade pela BoNT/A [55]. Portanto, apenas as sensações mecânicas e inflamatórias relacionadas à dor são afetadas. Também é possível que os neurônios sensibilizados expressem uma alta concentração de SV2A, o que pode facilitar a entrada da toxina [56]. Quando injetada no canal espinhal, a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) tem seu efeito sobre a dor iniciado mais cedo (24 horas) e requer doses menores em comparação com injeções subcutâneas (3 a 4 dias). A BoNT/A também pode inibir a liberação de outros neurotransmissores, como CGRP, substância P, ATP, glutamato, serotonina e noradrenalina, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. [57–59]. Isso provavelmente se deve à sua dependência do complexo SNARE para a liberação.

Além disso, a BoNT/A possui um efeito antinociceptivo central, possivelmente devido ao transporte axonal retrógrado e trans-sináptico [60–62]. A injeção de BoNT/A nas almofadas vibrissais de ratos mostrou a presença de SNAP25 clivado nas porções oral e caudal do núcleo trigeminal. Alguns autores descreveram um efeito indireto da BoNT/A em regiões sensoriais distantes na dor orofacial induzida por formalina. Por exemplo, a expressão de c-Fos no PAG e no locus coeruleus mostrou-se diminuída, sugerindo um efeito modulador da dor nas áreas sensoriais ascendentes. A expressão de TRPV1 e P2X3, mas não de seus mRNAs, foi significativamente reduzida nos gânglios sensoriais de nervos lesados pela injeção de BoNT/A; isso sugere que a toxina botulínica pode bloquear a translocação de TRPV1 na superfície da membrana neuronal dos gânglios sensoriais. [63–65]. Além disso, a colchicina, um bloqueador do transporte axonal, bloqueia o efeito da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) sobre a dor; a toxina inibe a exocitose de vesículas contendo TRPV1. A expressão reduzida de TRPV1 após injeções de BoNT/A foi demonstrada em neurônios sensoriais que se projetam da dura-máter, corroborando a teoria do transporte retrógrado axonal e da translocação trans-sináptica entre diferentes neurônios sensoriais. [60,62,66,67]. O efeito antinociceptivo da toxina botulínica tipo A (BoNT/A), quando injetada em um lado, também afeta o lado contralateral em muitos modelos de dor bilateral. [68,69].

Curiosamente, a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) pode restaurar a transmissão opioide normal na porção caudal do núcleo trigeminal e no corno dorsal da medula espinhal. Por exemplo, em modelos de dor ciática em ratos, a BoNT/A aumentou a expressão de GABA-A e a transmissão do receptor opioide, aumentando a resposta analgésica e a tolerância à morfina [70–73]. A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) afeta a regeneração de nervos periféricos lesionados e interfere na neuroinflamação. Camundongos neuropáticos foram injetados com BoNT/A na pata, o que levou a um aumento na expressão de cdc2 e na proliferação de células de Schwann. [64,74]. Além disso, a toxina pode ser transportada de forma retrógrada através dos axônios e para dentro das células de Schwann [61].

Curiosamente, a BoNT/B não possui essa capacidade [75]. Injeções intraplantares de BoNT/A em ratos reduziram a ativação ipsilateral da microglia e a ativação dos astrócitos nos cornos dorsal e ventral da medula espinhal [64,76]. Em outro estudo com ratos, as injeções de BoNT/A reduziram a ativação da microglia por IL-1 β e IL-18 e aumentaram a expressão de IL-1RA e IL-10 na medula espinhal e no DRG [77]. In vitro, a BoNT/A afetou o funcionamento de

p38, ERK1/1 e NF- κ B, e reduziu a expressão de IL-1 β , IL-18, IL-6 e NOS2; também diminuiu a atividade de SNAP23 e aumentou a expressão de TLR2 [78].

Os efeitos anti-inflamatórios periféricos da BoNT/A são debatidos, devido a resultados contraditórios de vários experimentos [79]. Em modelos de cistite e prostatite induzidas por ciclofosfamida e capsaicina, respectivamente, a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) foi capaz de diminuir a inflamação neurogênica e a hipersensibilidade na bexiga, bem como o acúmulo de células inflamatórias e a expressão de COX2 na próstata [80,81]. Além disso, a injeção articular de BoNT/A em modelos de artrite aguda e crônica reduziu IL-1 β e TNF- α no tecido sinovial, promovendo uma melhora na degeneração e inflamação da cartilagem [82,83]. Por outro lado, na dor inflamatória aguda induzida por injeção intraplantar de capsaicina ou carragenina, as injeções preventivas de BoNT/A não conseguiram afetar os edemas induzidos por carragenina ou o extravasamento de proteínas da corrente sanguínea induzido por capsaicina [84].

2. Resultados

Existem 35 artigos sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A em humanos com neuralgia do trigêmeo. Dez estudos são relatos de caso ou séries de casos, 17 são estudos abertos (um randomizado), quatro são ensaios clínicos randomizados e quatro são estudos retrospectivos. A lista dos estudos e seus resultados é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Lista de estudos, em ordem cronológica, sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) em humanos com neuralgia do trigêmeo. Legenda: N/D — não disponível; IM — intramuscular; EVA — escala visual analógica; SC — subcutânea; NT — neuralgia do trigêmeo.

Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[85] Micheli et al., 2002	Relato de caso Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: IM Dose: 2,5 por local (dois locais) Localização: olhos orbitais, músculos bucinadores	Um paciente com tique convulsivo doloroso (espasmo hemifacial) e Tipo 1 TN clássico)	A dor foi aliviada para 10 semanas e depois reapareceu. O procedimento foi repetido a cada 12 semanas com significativo melhora.	N / D
[86] Allam et al., 2005	Relato de caso Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: IM Dose: Duas por local (oito locais) Localização: Filiais V1 e V2	Um tipo idiopático 1 TN (V2 esquerdo); após a falha do CBZ e, em seguida, do glicerol rizotomia, queimadura A dor se espalhou por todos. três ramos.	Escala Visual Analógica da Dor significativamente reduzido de 82 a 54, 25, 25, e 45 em 7 dias, 30 dias, 60 dias e Acompanhamento de 90 dias.	Paresia leve do músculo frontal esquerdo.
[87] Türk et al., 2005	Estudo aberto Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: N/A Dose: 50 U por local (dois locais) Localização: um local acima e um site abaixo do arco zigomático	Oito pacientes com neuralgia do trigêmeo tipo 1 idiopática refratário a tratamento médico.	Redução significativa em relação à intensidade e frequência da dor após 1 semana, 2 meses, e Acompanhamento após 6 meses. Não há dados quantitativos.	Um paciente relatou dificuldade de mastigação por 3 a 4 dias; um paciente relatou disestesia afetando o local tratado.
[88] Piovesan et al., 2005	Estudo aberto Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: SC Dose: média de 3,22 U/cm ² Localização: “siga o técnica de dor	13 pacientes com TN (três executados) cirurgia anterior para TN). Não havia nenhuma Informação em relação ao etiologia e tipo do Tennessee.	Redução significativa com dor e área dolorida em cada filial estudado. Máximo O efeito foi observado. nos acompanhamentos de 20 e 30 dias. Houve uma correlação positiva entre a área da dor e intensidade da dor. O efeito durou > 60 dias.	Nenhum

Tabela 1. *Continuação.*

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[89] Volcy et al., 2006	Relato de caso	Tipo: N/A Diluição: N/A Abordagem: IM Dose: 7,5 U Localização: no músculo masseter esquerdo e músculos zigomáticos	Um paciente com NT idiopática tipo I (esquerda V2)	Redução significativa com dor (redução de mais de 90%) em dois meses; o o procedimento foi repetiu outros dois vezes.	N / D
[90] Boscum-Blasco et al., 2006	Série de casos	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 25 U/mL Abordagem: IM Dose: 15–17,5 U Localização: orbicularis oculi	Quatro pacientes com tique convulsivo doloroso (espasmo hemifacial) e TN clássico; o não era do tipo relatado.	Redução significativa com dor (não quantificado); Duração de 3 a 5 meses.	Nenhum
[91] Zúñiga et al., 2008	Estudo aberto	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: SC Dose: 20–50U Localização: na zona de gatilho e áreas dolorosas.	12 pacientes com NT idiopática. Fez não especifique o tipo do Tennessee.	Dor significativa reduzido de $8,83 \pm 1,19$ a $4,08 \pm 4,44$ após 8 semanas. O paroxismos reduzidos a partir de $23,42 \pm 13,5$ a $8,67 \pm 12,4$ no acompanhamento de 8 semanas. Dois pacientes não responder ao Tratamento completo. alívio da dor para 7 semanas e depois retomada gradual de dor. Doses mais altas correlacionado com um Início de ação mais rápido. Sem dor por 60 dias; às 12 semanas dor de acompanhamento gradualmente retomou.	Assimetria facial em apenas um caso
[92] Ngeow et al., 2010	Relato de caso	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 40 U/mL Abordagem: SC Dose: 40–60 U Localização: no lado mental direito território nervoso e na zona de gatilho nasal direita.	Um paciente com neuralgia do trigêmeo tipo 1 idiopática (V2-V3 direito); 14 neurectomias eram apresentou-se e ela desenvolvido posteriormente persistente dor neuropática.	Resolução completa dor na região nasal direita há cinco meses; parcial resposta à direita região mental. 5 duração de meses. A redução da dor não é quantificado.	Assimetria facial
[93] Bohluli et al., 2011	Estudo aberto	Tipo: N/A Diluição: N/A Abordagem: N/A Dose: 50–100 U Localização: nas zonas de gatilho.	15 pacientes com tipo 1 TN; não especificado etiologia.	Dor significativa e redução de frequência com 1 semana e Acompanhamento após 1 mês. A duração do efeito foi relatada como sendo de pode ser até 6 meses.	Assimetria facial em três casos (um paralisia grave)

Tabela 1.Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[94]Shehata et al., 2012	Aleatório, duplo-cego, controle placebo estudar	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: SC Dose: 40–60 U, 5 U por local. Local de aplicação: “seguir a dor”. técnica	20 neuralgia do trigêmeo idiopática pacientes; 10 tratados com BoNT/A e 10 Com placebo. Não. especificou o tipo.	Dor significativa reduzido no grupo tratado com BoNT/A (média NRS de 6,5) redução) no Desfecho em 12 semanas; o grupo placebo não melhorou (média NRS de 0,3) redução). Frequência de paroxismo significativamente reduzido durante as duas semanas acompanhamento e persistiu até o ponto final. Não. correlação entre a dose e a dor redução ou Frequência de paroxismo.	O grupo tratou com BoNT/A apresentaram quatro casos de assimetria facial, um caso de hematoma, um caso de coceira e um caso de dor no local da injeção. o grupo placebo não presente facial assimetria, mas há Houve dois casos de hematoma, um caso de dor e um caso de coceira no Local de injeção.
[95]Wu et al., 2012	Aleatório, duplo-cego, controlado por placebo estudar	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 75 U, 5 U por local. Local de aplicação: “seguir a dor”. técnica	40 pacientes com TN clássica; 21 tratado com BoNT/A e 19 com placebo. Não especificado o tipo.	68,18% dos pacientes no grupo BoNT/A tinha dor superior a 50% redução em 12 semanas ponto final; 15% do pacientes no O grupo placebo apresentou redução da dor superior a 50% em Acompanhamento após 12 semanas. A frequência em Grupo BoNT/A significativamente reduzido no acompanhamento de 1 semana e persistiu até o ponto final.	Cinco pacientes no Grupo BoNT/A experiência facial assimetria; três com pacientes apresentou edema em o local da injeção (um um deles estava no grupo placebo).
[96] Zúñiga et al., 2013	Aleatório, duplo-cego, controlado por placebo estudar	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: SC Dose: 50U Localização: “siga o técnica de dor	36 pacientes com neuralgia do trigêmeo; 20 tratados com BoNT/A e 16 com placebo. Clássico. e idiopático. Não especificou o tipo.	Dor significativa reduzido de 8,85 para 4,9 e 4,75 no grupo BoNT/A em 2 meses e Acompanhamento de 3 meses, respectivamente; no grupo placebo dor significativamente alterado de 8.19 para 6,63 e 6,94 em dois meses e Acompanhamento de 3 meses respectivamente. O número de paroxismos no Grupo BoNT/A significativamente reduzido de 29,1 para 7,1 no acompanhamento de 3 meses. No grupo placebo, os paroxismos diminuiram. de 31,06 para 21,25 por dia no acompanhamento de 3 meses, embora essa diferença era não estatisticamente significativo. Duração efeito da toxina botulínica tipo A foi relatado que estava em pelo menos 3 meses.	Nenhum

Tabela 1.Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[97] Li et al., 2014	Estudo aberto	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: SC ou intraoral Dose: 20–170 U, 2,5–5 U por site Localização: “siga a dor” técnica	88 pacientes com TN clássica; a amostra foi então dividido em três grupos baseados em dose de BoNT/A (<50, 50–100, >100). Não especificou o tipo.	92% tinham pelo menos Redução da dor superior a 50% em um mês acompanhamento; 100% e 77% apresentaram redução da dor superior a 50% após 2 meses. e 3 meses seguir, respectivamente. Em Acompanhamento de 14 meses, 38,6% ainda tinham pelo menos >50% melhoria e 22% estavam completamente Sem dor. Não. significativo diferença entre os diferentes grupos de dosagem.	Inchaço local em três pacientes; músculo Fraqueza em 10 casos.
[98]Wang et al., 2014	Estudo aberto	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: N/A Dose: N/A Localização: Não disponível	16 pacientes com TN clássica. Não. especificou o tipo.	Dor significativa reduzido de 9.12±0,65 a 2.8±1,36, 2,2±1,26, 1.3±1,45, 1,3±1,45 e 1,2±2,52 em 1 semana, 2 semanas, 1 mês, 3 meses, e 6 meses seguir, respectivamente.	N / D
[99]Zhang et al., 2014	Aleatório, duplo-cego, controlado por placebo estudar	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 100 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 25 ou 75 U Local de aplicação: “siga o técnica de dor	84 pacientes com TN clássica; 27 tratados com 25 U e 29 tratados com 75 U. 28 pacientes foram tratados com placebo. Não especificado o tipo.	Os socorristas (dor >50%) redução), em 8 semanas acompanhamento, foram 70,4%, 86,2% e 32,1% para o grupo de 25 anos, grupo de 75 anos, e placebo, respectivamente. Lá foi uma dor significativa redução em ambos grupos tratados com BoNT/A, mas não para o grupo placebo. Não havia diferença na eficácia entre os 25 U e 75 grupos U.	Três pacientes tratado com BoNT/A (dois no grupo 25 U e um no Grupo 75 U) apresentado com facial Assimetria. Transitório edema no local de injeção em dois pacientes tratados com 25 U de BoNT/A.
[100]Xu et al., 2015	Estudo aberto	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 25 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 88±30 U no > Grupo de 70 anos, 72±33 no grupo com menos de 60 anos. Intervalo de dose: 30–200 U, 2,5–5 U por local. Localização: “siga a dor” técnica	64 pacientes com neuralgia do trigêmeo idiopática; subanálise de > 70 anos e < 60 anos. Tipo não especificado.	Dor significativa reduzido de 7,7±2,2 a 4,4±2,9 no acompanhamento de 1 mês. Sem diferenças entre os dois faixas etárias.	Sete pacientes com Efeitos colaterais leves.
[101] Xia et al., 2015	Estudo aberto	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: intradérmica ou subcutâneo Dose: N/A Localização: Não disponível	87 pacientes com TN clássico, apenas um ramo envolvido. Não. especificou o tipo.	Dor reduzida significativamente de De 6,59 para 1,95 no acompanhamento de 8 semanas.	Inchaço localizado em dois pacientes; facial fraqueza em sete pacientes.

Tabela 1.Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos	
[102]	Lunde et al., 2016	Relato de caso	Tipo: N/A Diluição: 100 U/mL Abordagem: SC e intradérmico Dose: 75 U, 2,5–5 U por local. Localização: ao longo do trajeto de os três ramos.	Um paciente com tipo II idiopático TN secundário (todos os três ramos esquerdos afetado).	Resolução completa de dor após 19 dias. Retaliação gradual de Dor na 9ª semana.	N / D
[103]	Zhang et al., 2016	Rótulo aberto, ensaio randomizado	Tipo: IantobotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 70–100 U em caso de injeção única ou 50–70 U em cada sessão em caso de duas injeções. (Com 2 semanas de intervalo). Localização: “siga o técnica de dor	81 pacientes com NT clássica; 44 pacientes tratados com uma única injeção e 37 tratados com duas injeções Com duas semanas de intervalo. Tipo não especificado.	90,9% e 61,4% da injeção única grupo sentiu dor redução de pelo menos > 50% em 2 meses e 6 meses seguir, respectivamente; 83,3 e 51,4% % do injeção dupla O grupo apresentou redução da dor de pelo menos > 50% em 2 meses e Acompanhamento de 6 meses respectivamente. Dor reduzido significativamente no primeiro grupo a partir de 7,99±1,60 a 1,59±2.17 e 3.02±3,29 em 3 meses e Acompanhamento de 6 meses respectivamente; o o segundo grupo tinha resultados semelhantes com redução da dor de 8.27±1,69 a 2,36±3.01 e 4,32±3,61 em 3 meses e Acompanhamento de 6 meses, respectivamente. Lá não houve estatísticas diferenças entre os dois grupos.	14 pacientes com lado não especificado efeito (sete em ambos os grupos).
[104]	Turco et al., 2017	Estudo aberto	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: próxima ao nervo Dose: 50U por ramo. Local: “siga o técnica de dor	27 pacientes com TN clássico; não especificou o tipo.	Dor significativa reduzido de 9,7±0,6 a 2,4±3.1 e 1.6±2,4 aos dois meses e acompanhamento de seis meses, respectivamente. 74,1% e 88,9% tinham >50% redução da dor em 2 meses e Acompanhamento de 6 meses respectivamente. 44,4% estavam sem dor Acompanhamento após 6 meses. A frequência melhorado de 217±331,5 paroxismos por dia para 54,8±196,2 e 55,15±196,2 aos 2 meses e Acompanhamento após 6 meses.	Um paciente com assimetria facial; dois pacientes com Fraqueza do músculo masseter.

Tabela 1. Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[105] Wu et al., 2018	Relato de caso	Tipo: IantobotulinumtoxinaA Diluição: 100 U/mL Abordagem: IM (masseter) músculo) e intraoral Dose: 50 U Localização: “siga o técnica de dor	Um paciente com tipo 1 clássica TN	Sem significado melhoria com injeção intraoral; dor significativa redução após intramuscular injeção no músculo masseter com remissão completa de dor após 2 semanas.	N / D
[106] Liu et al., 2018	Estudo aberto	Tipo: IantobotulinumtoxinaA Diluição: 25 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 30–200 U Localização: “siga o técnica de dor	43 pacientes com TN clássica distribuído em 14 > 80 anos e 29 < 60 anos. Não especificou o tipo.	Dor reduzida significativamente de 8,5 e de 8,0 a 4,5 e 4,0 para os >80 anos e grupos com menos de 60 anos respectivamente em Acompanhamento após 1 mês.	Quatro pacientes com assimetria facial (dois em cada grupo).
[107] Caldeira et al., 2018	Estudo aberto	Tipo: N/A Diluição: N/A Abordagem: intradérmica Dose: 15–50 U Localização: “siga o técnica de dor	22 pacientes com neuralgia do trigêmeo idiopática tipo 1 e tipo 2 pacientes com controle insuficiente com primeira linha tratamento.	Dor significativa reduzido de $7,41 \pm 2.2$ a $5,59 \pm 2,7$, $5,68 \pm 2.6$, $5,27 \pm 3.2$, $4,77 \pm 3,7$ e $5,32 \pm 4.0$ em 10 dias, 20 dias, 30 dias, 60 dias e Acompanhamento de 90 dias, respectivamente. Não diferenças entre Alta dose versus baixa dose de BoNT/A.	Nenhum
[108] Crespi et al., 2019	Estudo aberto	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: para dentro do gânglios esfenopalatinos Dose: 25 U Localização: para dentro do gânglios esfenopalatinos	10 pacientes com refratário clássico Tipo 2 TN.	Dor significativa reduzido de 6.0 (3,0–8,5) a 3,0 (0,0–9,0) em 5/8 semanas acompanhamento. Frequência de paroxismos não reduzir significativamente. Concomitante dor persistente não melhorou após ajuste para multiplicidade.	Houve quatro casos de inchaço, cinco casos de disfunção da mandíbula, dois casos de assimetria facial, um caso de olho seco, um caso de diplopia, um caso de erupção cutânea, e um caso de disfagia.
[109] Wu et al., 2019	Retrospectivo	Tipo: IantobotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 2,5–5 U por local. Local de aplicação: “siga o técnica de dor	104 pacientes com refratário clássico TN. Não especificado o tipo.	87 pacientes relataram Redução da dor > 50% no acompanhamento de 8 dias (41 tinham completo) controle da dor); 17 pacientes relataram ligeira melhora, nenhuma melhora, ou piora. Pacientes Indivíduos com mais de 50 anos apresentaram melhores resultados.	17 pacientes relataram Assimetria facial.
[110] Calejo et al., 2019	Relato de caso	Tipo: N/A Diluição: N/A Abordagem: N/A Dose: 45U, 5U por local e três locais por filial Localização: “siga o técnica de dor	Um paciente com secundário (múltiplo esclerose) tipo 1 TN, com todos os ramos envolvido.	Houve uma redução de 75% na dor, que durou [tempo não especificado]. 3 meses.	Assimetria facial

Tabela 1.Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[111]Yoshida et al., 2019	Estudo aberto	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: para dentro do gânglios esfenopalatinos Dose: 50 U Localização: para dentro do gânglios esfenopalatinos	10 pacientes com TN clássico (V2), refratário a BoNT/A submucoso injeções. Não especificou o tipo.	Dor significativa reduzido de 8.1±1,0 a 1,9±1,4 em 4 semanas, 8 semanas, e 12 semanas acompanhamento. Dor frequência diminuiu a partir de 19,4±8,8 a 4,8±5,4, 3,8±5,5 e 4,8±5,4 em 4 semanas, 8 semanas e Acompanhamento após 12 semanas.	Nenhum
[112]Zhang et al., 2019	Retrospectivo	Tipo: lanbotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: intradérmica ou intraoral Dose: 1,25–5 U por local. Local de aplicação: “siga o técnica de dor	152 pacientes com TN clássica; subdividido em baixo dose (<40 U), dose média (40–70 U) e alto dose (>70 U). Tipo não especificado.	89,4% relataram redução da dor intensidade de pelo menos > 50% em 2 semanas acompanhamento; o efeito foi sustentado durante os primeiros 6 meses de acompanhamento. Pacientes que recebeu alto e dose média casos de mais alívio completo da dor do que o grupo de baixa dose (21,1% e 22,7% contra 11,2%); no entanto, o a diferença não era estatisticamente significativo, e o A eficácia geral foi Semelhante. Dose alta. estava associado a efeito de duração mais longa do efeito da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) na dor. 58 pacientes tinham acompanhamento mais longo menos de 7 meses sem aumento em níveis de dor.	21 pacientes apresentaram Assimetria facial.
[113]Dinan et al., 2020	Estudo de caso	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: intraoral e subcutânea. Dose: 30 U por via subcutânea. e 20 U intraoralmente Localização: “siga o técnica de dor	Um paciente com neuralgia do trigêmeo tipo 1 idiopática (V2 e V3) envolvimento).	Alívio completo da dor 3 dias após o tratamento; 3 meses duração.	Assimetria facial

Tabela 1.Continuação.

Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[114] Mingazova et al., 2021	Estudo aberto Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: SC e IM (músculo masseter) Dose: dose média 80 U (35 frontal; 20 U região temporal; 10–16 na parte média e inferior do rosto, 10 U para dentro do músculo masseter) Localização: ao longo do percurso de os galhos.	20 pacientes com clássico e neuralgia do trigêmeo idiopática. Não especificou o tipo.	A intensidade da dor não diminuiu significativamente. no acompanhamento de 1 mês (8,5 vs. 7,2) enquanto em 2 meses e Acompanhamento de 3 meses essa diferença era significativo (6,1 e 4,9, respectivamente). A frequência do paroxismos significativamente reduzido de 31,2 por dia para 22,5, 17,7 e 9,2 em 1 mês, 2 meses, e 3 meses seguir, respectivamente. 50% e 38% dos pacientes estavam sem dor em 90 dias e 115 dias seguir.	N / D
[115]Yoshida et al., 2021	Estudo aberto Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50 U/mL Abordagem: SC e intraoral Dose: 43,1 ±5.3 U Localização: “siga o técnica de dor	28 pacientes com neuralgia do trigêmeo. Não especificado etiologia e tipo.	Dor significativa reduzido de 89,3±7,5 a 35.1±6,6, 25,9±6,8, 20,8±7.0 e 19,5±7,3 em 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas e Acompanhamento após 12 semanas. Frequência significativamente reduzido a partir de 19.1±7,7 paroxismos por dia para 9,8±4,9, 5,6±3,5, 4.2±2.9 e 3.7±2,6 em 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas e Acompanhamento de 12 semanas	Fraqueza muscular e ternura no local da injeção; não quantificado.
[116] Asan e outros, 2022	Retrospectivo Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: N/A Abordagem: SC e intraoral. Dose: 32,5–50 U, 2,5 U por local. Localização: “siga o técnica de dor	53 pacientes com TN idiopática (22) ou TN secundário (31) Devido à EM (RR ou PP); NT tipo 2 presente em 12 pacientes no primeiro grupo e 17 pacientes no segundo grupo.	Dor reduzida significativamente de 9 6. O idiopático O grupo TN tinha dor significativa redução de 8 para 7; o grupo MS TN sentia muita dor. Redução do horário de trabalho de 9h para 17h. A eficácia foi maior no tipo 2 TN (62%) vs. 33%; <i>p</i> 0,047).	BoNT/A era administrado também em o lado contralateral para prevenir o rosto assimetria. Apenas dois pacientes relataram Assimetria facial.
[117]Pérola e outros, 2022	Relato de caso Tipo: N/A Diluição: 50 U/mL Abordagem: intraoral Dose: 20 U Localização: à esquerda forame mental	Dois pacientes com tipo 1 TN (um V3 esquerda clássica TN; uma V3 esquerda secundária TN devido à EM).	O paciente 1 tinha alívio completo da dor por 6 semanas, 10 semanas, 5 meses e 18 meses depois do primeiro, segundo, terceiro e quarto tratamento, respectivamente. Paciente 2 sentia dor intensa alívio por 5 meses e 18 meses após o primeiro e o segundo tratamentos, respectivamente.	N / D

Tabela 1. Continuação.

	Tipo de estudo	Tipo e diluição da toxina, via de administração e dose.	Pacientes	Principais conclusões	Eventos adversos
[118] Xiromerisiou et al., 2023	Retrospectivo	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 50–25 U/mL Abordagem: SC Dose: 5–2,5 U por local. Localização: “seguir o abordagem da “dor”	15 pacientes com neuralgia do trigêmeo (NT) (11 com NT idiopática ou clássica e quatro com NT secundária). Não especificado o tipo.	A dor diminuiu de uma VAS basal de 9.3±1,1 a 3,7±1,2 no acompanhamento de 2 semanas.	Cinco pacientes com leve e transitório eritema e/ou ternura, resolvida Em até 48 horas. Não. Assimetria facial.
[119] Tereshko et al., 2023	Estudo aberto	Tipo: onabotulinumtoxinaA Diluição: 100 U/mL Abordagem: SC e intradérmico Dose: 29,7±11.4 U Localização: técnica de “seguir a dor”, ao longo do percurso de os ramos envolvidos.	40 pacientes com TN (18 com TN tipo 1 e 22 com TN tipo 2). tipo 2 TN); 18 pacientes com clássico TN e 22 com NT idiopática.	Dor reduzida de 8.1±1,4 (VAS) para 3.3±2.3 e 3.4±2.4 no 1 mês e 3 meses acompanhamentos ($p<0,001$). Tipo 1 TN e tipo 2 Os grupos TN tinham pontuações de dor basais de 7,8±1,65 e 8,4±1,1, respectivamente. Dor significativamente melhorou ($p<0,001$) em ambos os grupos para 3,1 ±2,3 (TN tipo 1) e 3,5±2,3 (TN tipo 2) no mês anterior acompanhamento e para 3,2±2,5 (TN tipo 1) e 3,6±2,5 (TN tipo 2) no acompanhamento de 3 meses. Houve nenhuma diferença entre os dois grupos ($p0,345$).	14 pacientes apresentaram sintomas leves. Dor facial transitório assimetria (seis tipos) 1 TN e oito do tipo 2 pacientes com TN).

3. Discussão

3.1. Formulação, diluição, dose e técnica de injeção da toxina botulínica tipo A

A onabotulinumtoxina A foi utilizada em 18 estudos (incluindo cinco relatos de caso ou séries de casos), enquanto a lanbotulinumtoxina A foi utilizada em 11 estudos (incluindo um relato de caso). Os seis estudos restantes (incluindo quatro relatos de caso e dois estudos abertos) não informaram o nome da formulação da toxina botulínica tipo A. A abobotulinumtoxina A ou a incobotulinumtoxina A não foram utilizadas no tratamento da neuralgia do trigêmeo em nenhum dos artigos analisados. Em doze artigos, os autores não informaram a diluição da toxina botulínica tipo A. A onabotulinumtoxina A foi reconstituída com cloreto de sódio a 0,9% para obter uma diluição de 50 U/mL na maioria dos casos (oito estudos), e apenas um estudo relatou uma diluição de 100 U/mL; em uma série de casos e um relato de caso, os autores relataram diluições de 25 U/mL e 40 U/mL, respectivamente. Em seis estudos, a lanbotulinumtoxina A foi reconstituída com cloreto de sódio a 0,9% para obter uma diluição de 50 U/mL; em dois estudos, a diluição foi de 25 U/mL e, nos outros dois, de 100 U/mL. Nos estudos em que o fabricante da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) não foi especificado, a diluição foi relatada em apenas dois relatos de caso (50 U/mL e 100 U/mL). Além disso, a dose e as técnicas de injeção utilizadas na literatura são heterogêneas: as doses variam de 5 U a 200 U. As injeções foram realizadas principalmente por via intradérmica e/ou subcutânea (10 estudos) ou por via intradérmica/subcutânea e intraoral (11 estudos); em um artigo, os autores utilizaram a via intraoral em apenas um estudo. Em quatro estudos, os autores adotaram uma técnica de injeção exclusivamente intramuscular, enquanto em outros dois estudos, os autores combinaram injeções intramusculares com subcutâneas ou vias intraorais. Em um estudo, os autores injetaram BoNT/A com uma técnica próxima ao nervo, enquanto em outros dois estudos, a toxina botulínica foi injetada nos gânglios esfenopalatinos. Em quatro estudos, a abordagem não foi relatada.

É importante especificar que, em um estudo aberto, os autores injetaram 50 U de onabotulinumtoxina A em dois locais, um acima e outro abaixo do arco zigomático, sem especificar se as injeções foram intramusculares ou intradérmicas/subcutâneas. O princípio de "seguir a dor" foi utilizado na maioria dos casos para tratar os pacientes; em uma minoria de estudos, o tratamento foi realizado seguindo o trajeto dos ramos do nervo trigêmeo, e as zonas-gatilho foram tratadas na maioria dos casos. Veja a Tabela. 1 Para obter detalhes sobre os estudos e a Figura 1 para a distribuição de dados.

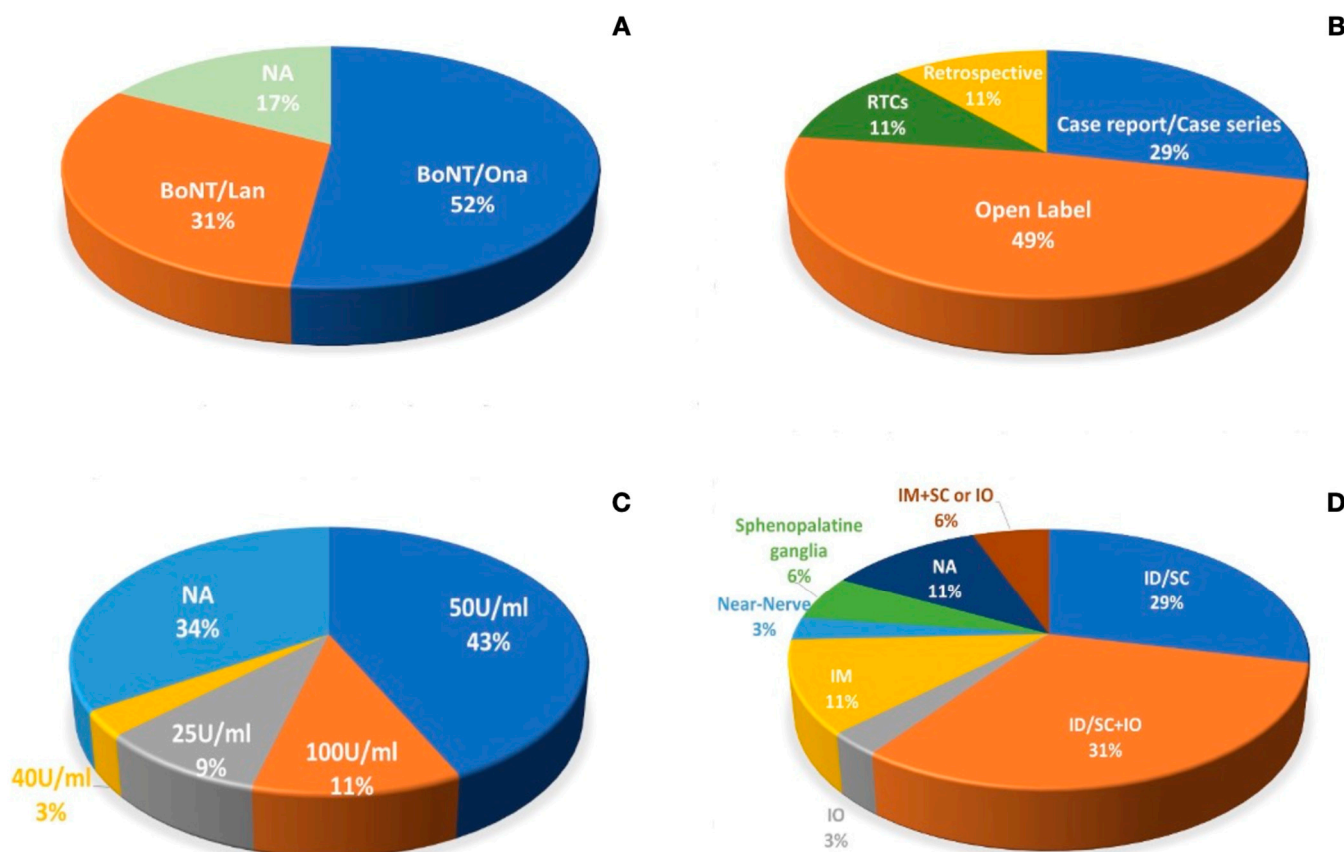


Figura 1.(UM) mostra a porcentagem do tipo de toxina botulínica utilizada na literatura, enquanto (BA) Figura 1 mostra o delineamento da pesquisa dos artigos examinados nesta revisão.(C) descreve a diluição, e (D) representa a distribuição das abordagens de injeção utilizadas nos artigos analisados. Legenda: NA—não disponível; IM—intramuscular; SC—subcutânea; ID—intradérmica; IO—intraoral.

3.2. Eficácia da toxina botulínica tipo A em humanos

Apesar da eficácia geral da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) relatada em relatos de casos/séries de casos e artigos de pesquisa, apenas alguns estudos descreveram a eficácia do tratamento, referindo-se a uma redução da dor de pelo menos 50%. No geral, os estudos analisados são heterogêneos, com diferentes formulações de BoNT/A, doses, protocolos de tratamento e períodos de acompanhamento; a falta de padronização dificulta a quantificação correta da eficácia da BoNT/A.

Quatro estudos clínicos randomizados controlados por placebo relataram melhora significativa em pacientes com neuralgia do trigêmeo tratados com toxina botulínica tipo A (BoNT/A) em comparação com o grupo placebo [94–96,99]. Em dois desses ensaios clínicos randomizados (ECR), os pesquisadores utilizaram lanbotulinumtoxina A com injeções intraorais ou intradérmicas, enquanto os dois restantes utilizaram onabotulinumtoxina A com injeções subcutâneas; além disso, esses estudos utilizaram diferentes doses, diluições e locais de injeção. Os pacientes tratados apresentavam neuralgia do trigêmeo idiopática, clássica ou idiopática e clássica; nenhuma forma secundária foi tratada e não houve distinção entre neuralgia do trigêmeo tipo 1 e tipo 2. O tamanho da amostra também foi heterogêneo, variando de 20 a 84 pacientes; a maioria dos pacientes foi tratada com lanbotulinumtoxina A (77 de 124), enquanto apenas alguns foram tratados com onabotulinumtoxina A.

(30 de 56). Esses dados dificultam a comparação entre os estudos, principalmente devido às diferentes formulações de toxina botulínica tipo A utilizadas. Apesar dessas considerações, em todos os estudos, a toxina botulínica tipo A mostrou-se superior ao placebo. O efeito colateral mais comum observado foi a assimetria facial, ocorrendo em 12 dos 107 pacientes tratados (11,2%).

Em um estudo, a eficácia do tratamento (redução da dor superior a 50%) foi de 92% no acompanhamento de 1 mês, 100% no acompanhamento de 2 meses e 77% no acompanhamento de 3 meses; além disso, no mesmo estudo, o tratamento foi eficaz em 38,6% dos pacientes no acompanhamento de 14 meses [97]. Entretanto, esse período prolongado de alívio da dor possivelmente se deve à remissão espontânea típica da neuralgia do trigêmeo e não ao efeito da toxina botulínica. De modo geral, a maioria dos artigos relatou a média e o desvio padrão dos dados de dor e frequência em diferentes fases de acompanhamento. Em seis artigos de pesquisa, a melhora não foi quantificada (três relatos de caso ou séries de casos e três estudos abertos). Mesmo assim, os autores relataram redução significativa da dor. Além disso, em três relatos de caso, a dor foi completamente resolvida. A duração do efeito analgésico após a primeira rodada de injeções em relatos de caso/séries de casos varia entre 60 dias e 5 meses; em estudos abertos e ensaios clínicos randomizados, a duração varia entre 2 a 3 meses e 14 meses. Curiosamente, os estudos com labotulinumtoxina A relataram uma duração maior do efeito analgésico do que os estudos com onabotulinumtoxina A (3 a 6 meses a 14 meses vs. 2 a 3 meses a 6 meses). No entanto, esses dados podem estar relacionados a um período de remissão da neuralgia do trigêmeo, uma vez que o efeito da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) na dor normalmente dura de 3 a 6 meses.

Na maioria dos estudos, o efeito terapêutico começou 1 a 2 semanas após a injeção; esse atraso entre a injeção e o alívio da dor provavelmente reflete o tempo necessário para a molécula da toxina entrar no terminal nervoso pré-sináptico e percorrer o axônio. No entanto, nem todas as moléculas de BoNT/A podem ser transportadas centripetamente; parece haver diferenças no processamento intracelular das moléculas de BoNT/A relacionadas ao seu tamanho. Especificamente, a fração maior de BoNT/A parece entrar em vesículas ácidas, levando à rápida translocação para o citosol. Em comparação, a fração menor parece entrar em compartimentos vesiculares não ácidos e é então transportada centripetamente por meio de vias axonais retrógradas dependentes de microtúbulos [120].

Considerando todos os estudos que examinamos, 300 pacientes foram tratados com onabotulinumtoxina A, 760 pacientes foram tratados com labotulinumtoxina A, enquanto em 42 pacientes a formulação de BoNT/A não foi especificada.

3.3. Correlação entre dose e redução da dor

Em um estudo retrospectivo com 152 pacientes com neuralgia do trigêmeo tratados com toxina botulínica tipo A (BoNT/A), não houve correlação significativa entre a dose e o grau de alívio da dor [112]. Em outros estudos, não houve correlação entre a dose e o grau de redução da dor [94, 97, 99, 107]; no entanto, um estudo aberto relatou uma correlação positiva entre a dose e o início de ação mais precoce [91]. As doses mais elevadas podem estar relacionadas à maior duração da BoNT/A [112].

3.4. Diferenças Etiológicas e Clínicas da NT

Os estudos analisados deram pouca atenção à distinção das diferentes características clínicas e etiológicas da neuralgia do trigêmeo tratada com toxina botulínica tipo A. Apenas 14 dos 35 estudos revisados relataram o tipo clínico (tipo 1 ou tipo 2) e a etiologia (idiopática, clássica ou secundária) da neuralgia do trigêmeo tratada. Um total de 18 artigos forneceu informações parciais, indicando apenas a etiologia, mas não o tipo clínico, enquanto três artigos não relataram detalhes nem sobre o tipo clínico nem sobre a etiologia. Essa falta de dados é significativa, considerando as potenciais variações na resposta ao tratamento de acordo com as diferentes etiologias e tipos clínicos. Estudos futuros devem abordar as características dos pacientes de forma mais rigorosa para identificar possíveis diferenças na resposta à toxina botulínica ou a outros tratamentos disponíveis.

3.5. Eventos Adversos

A assimetria facial é o evento adverso mais comum nesse contexto e foi relatada em 20 dos 35 artigos científicos; em cinco estudos, os autores observaram a ausência de assimetria facial, enquanto em sete estudos, eventos adversos não foram relatados. Outros eventos adversos incluem disestesia, hematoma, prurido, edema e inchaço local; suas incidências foram muito baixas. Nos dois artigos científicos que abordaram o tratamento dos gânglios esfenopalatinos com toxina botulínica tipo A (BoNT/A), eventos adversos foram relatados em apenas um deles, incluindo inchaço, disfunção mandibular, olho seco, diplopia, erupção cutânea e disfagia. Em dois estudos, eventos adversos foram relatados, mas não especificados.

4. Conclusões

A toxina botulínica tipo A é uma terapia eficaz para a neuralgia do trigêmeo. No entanto, apenas 300 pacientes com neuralgia do trigêmeo foram tratados com onabotulinumtoxina A e 760 pacientes com lanbotulinumtoxina A. Em 42 pacientes, a formulação da toxina botulínica tipo A não foi especificada. Nos países ocidentais, os médicos utilizam onabotulinumtoxina A e não lanbotulinumtoxina A; isso implica a necessidade de mais estudos, ensaios clínicos randomizados e um número maior de pacientes com neuralgia do trigêmeo tratados para a aprovação do medicamento na prática clínica. Em todos os estudos analisados, a toxina botulínica tipo A tratou eficazmente a dor dos pacientes com neuralgia do trigêmeo. Contudo, os dados referentes à etiologia e às diferenças entre os tipos clínicos são insuficientes; muitos estudos não relataram se a neuralgia do trigêmeo era clássica, idiopática ou secundária.

Contudo, o tipo clínico (tipo 1 ou 2) frequentemente não era relatado. Esses dados podem ser necessários, visto que os tipos etiológicos e clínicos podem responder de forma diferente; muito poucos estudos compararam os diferentes tipos clínicos e etiológicos da neuralgia do trigêmeo, e os resultados foram discordantes. Também houve heterogeneidade significativa nas vias de injeção e nas doses utilizadas nos diversos estudos, o que torna complexa uma comparação clara; em alguns casos, os pesquisadores realizaram injeções próximas ao nervo ou no gânglio esfenopalatino, procedimentos difíceis de serem realizados na prática clínica, ou realizaram injeções sem especificar o local de aplicação da toxina botulínica tipo A (BoNT/A).

A técnica subcutânea/intradérmica foi o método mais utilizado, mais fácil e mais rápido, tanto na prática clínica quanto em pesquisas. Injeções intraorais e intramusculares também foram realizadas; no entanto, não está claro se um método de injeção é mais eficaz e seguro do que os outros. As doses injetadas em cada paciente foram muito heterogêneas, variando de poucas unidades a centenas. Curiosamente, o desfecho foi focado principalmente na redução da intensidade da dor, avaliada pelas escalas NRS ou VAS, e apenas alguns artigos registraram a frequência de paroxismos. Por fim, o evento adverso mais comum da terapia com toxina botulínica tipo A (BoNT/A) é a assimetria facial, que é sempre transitória e, na maioria dos casos, leve. A falta de padronização e a heterogeneidade dos métodos dificultam a comparação dos resultados entre os diferentes estudos e a realização de uma metanálise adequada. Além disso, em alguns estudos, a falta de diferenciação entre neuralgia do trigêmeo tipo 1 e tipo 2, ou entre as diferentes etiologias da neuralgia do trigêmeo, não permite compreender se um grupo poderia responder melhor do que outro.

De fato, a toxina botulínica tipo A é uma terapia promissora e eficaz no tratamento da dor trigeminal. Nesse sentido, estudos futuros devem incluir a etiologia da neuralgia do trigêmeo (clássica, idiopática ou secundária) e o tipo clínico (1 ou 2), além de descrever a formulação, a diluição, a dose e a técnica de injeção da toxina botulínica tipo A. O resultado deve levar em consideração não apenas a redução da intensidade da dor (com as escalas NRS ou VAS) das crises dolorosas, mas também sua frequência e a intensidade da dor basal em pacientes com neuralgia do trigêmeo tipo 2. Uma comparação entre os tipos etiológicos e clínicos da neuralgia do trigêmeo deve ser realizada. Preferimos injeções subcutâneas/intradérmicas de toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxina A), pois são rápidas e fáceis de realizar em ambiente ambulatorial, e a camada subcutânea é rica em fibras A-delta e C; o uso de uma diluição de 100 U/mL pode reduzir a disseminação da toxina para as camadas musculares inferiores da face, levando a menores taxas de assimetria facial. Para padronizar os locais de injeção, recomendamos realizar as injeções seguindo virtualmente o trajeto sob a pele.

Ramos trigeminais, com 4 a 5 injeções por ramo e 5 U de BoNT/A por local; 5 U adicionais podem ser injetadas nas zonas de gatilho.

São necessários mais estudos com métodos padronizados e amostras maiores para aprovar seu uso nesse contexto.

5. Métodos

A busca bibliográfica online foi realizada utilizando o MEDLINE (PubMed) para encontrar relatos de caso, séries de casos, estudos abertos, retrospectivos e ensaios clínicos randomizados (ECR). Consideramos apenas os artigos originais publicados em periódicos indexados nos quais a toxina botulínica foi utilizada em humanos para o tratamento da neuralgia do trigêmeo; analisamos a formulação e o tipo de toxina botulínica, a dose, a via de administração e os locais tratados; também avaliamos se os pacientes apresentavam neuralgia tipo 1 ou tipo 2 e se as formas eram idiopáticas, clássicas ou secundárias. Analisamos a modalidade de avaliação da eficácia do tratamento e coletamos e correlacionamos os eventos adversos. Excluímos estudos com animais, resumos, revisões, diretrizes, estudos nos quais os dados de pacientes com neuralgia do trigêmeo foram agrupados indistintamente com os de outros pacientes neuropáticos, protocolos de estudo, comentários e correspondências.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa incluíram: (neuralgia do trigêmeo) e (botulínico).

A pesquisa não se limitou ao idioma inglês; incluímos apenas artigos em chinês, russo e espanhol. Os artigos analisados foram publicados até janeiro de 2024.

Foram encontrados 157 resultados no total. Cinquenta e quatro artigos eram revisões, quarenta e sete artigos foram considerados não pertinentes (dor neuropática trigeminal, outras síndromes de dor neuropática, avaliações moleculares e estudos neurofisiológicos), oito artigos envolviam animais, seis artigos eram cartas ou comentários, um artigo era um protocolo, três artigos eram diretrizes e três artigos eram meta-análises. Trinta e cinco artigos foram considerados adequados para esta revisão (ver Figura 2).

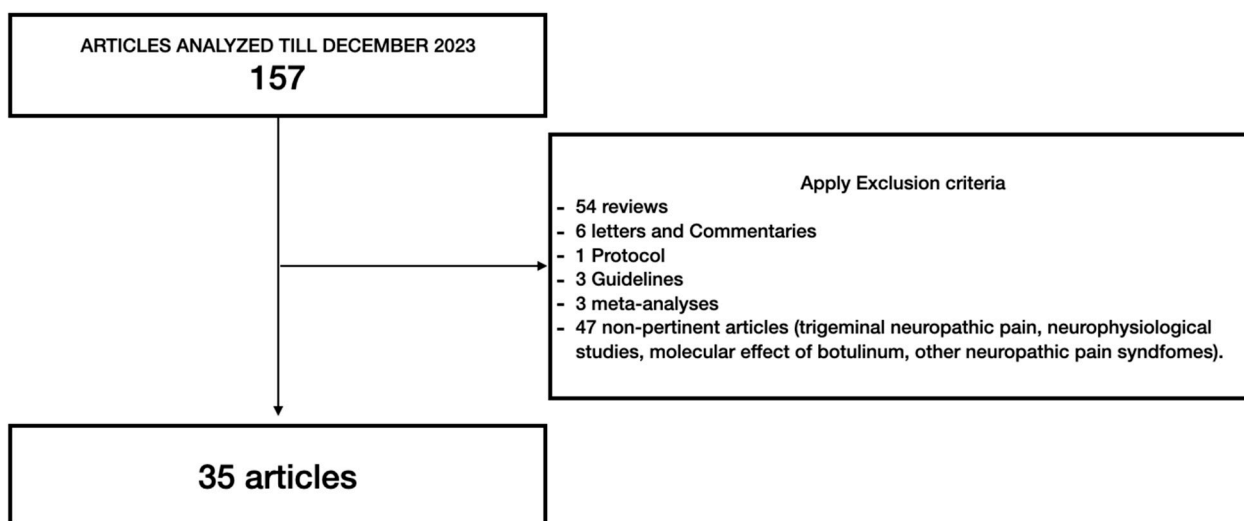


Figura 2. Fluxograma de revisão bibliográfica abrangente.

Contribuições dos autores: Conceitualização: YT e CL; metodologia: YT; investigação: YT e SDB; recursos: GLG e MV; curadoria de dados: YT; redação – preparação do rascunho original: YT e SDB; redação – revisão e edição: YT, EB, CL e GLG; visualização: YT e SDB; supervisão, CL, EB, GLG e MV; administração do projeto, YT, CL, GLG e GM; obtenção de financiamento, MV e GM. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento:Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa:Não aplicável.

Declaração de Consentimento Informado:Não aplicável.

Declaração de Disponibilidade de Dados:Nenhum dado novo foi criado ou analisado neste estudo. O compartilhamento de dados não se aplica a este artigo.

Conflitos de interesse:Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Abreviações

AH	proteínas hemaglutininas
BoNT	neurotoxina botulínica
CBZ	carbamazepina
CGRP	ciclooxygenase do peptídeo relacionado ao
COX	gene da calcitonina
DRG	gânglios da raiz dorsal
EMA	Agência Europeia de Medicamentos, quinase
ERK	regulada por sinal extracelular, Administração
FDA	de Alimentos e Medicamentos, ácido gama-
GABA	aminobutírico
HC	corrente pesada
IL	interleucina
KD	quilodalton
IanA	IanbotulinumtoxinaA
LC	cadeia leve
NÃO	Proteínas não hemaglutininas, proteínas não
NAPs	tóxicas associadas a neurotoxinas não
N / D	disponíveis.
NOS2	óxido nítrico sintase 2
onaA	onabotulinumtoxinaA
PÁGINA	cinza peri-aquedutal
SNAP25	Proteína associada ao sinaptossomo dos
LAÇO	receptores SNAP de 25 kDa
SUNHA	cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração, ataques de
TLR2	receptor toll-like 2
TNF	fator de necrose tumoral
TN	neuralgia do trigêmeo
TRPV1	Proteína 2 da membrana associada à vesícula do membro 1 da subfamília V do canal
VAMP2	catiônico do potencial receptor transitório

Referências

1. Yadav, YR; Nishtha, Y.; Sonjjay, P.; Vijay, P.; Shailendra, R.; Yatin, K. Neuralgia do trigêmeo. *Revista Asiática de Neurocirurgia*. **2017**, *12*, 585–597. [[Referência cruzada](#)] [[PubMed](#)]
2. Mueller, D.; Obermann, M.; Yoon, MS; Poitz, F.; Hansen, N.; Slomke, M.-A.; Dommes, P.; Gizewski, E.; Diener, H.-C.; Katsarava, Z. Prevalência de neuralgia do trigêmeo e dor facial idiopática persistente: um estudo populacional. *Cefaleia*. **2011**, *31*, 1542–1548. [[Referência cruzada](#)]
3. Melzack, R.; Terrence, C.; Fromm, G.; Amsel, R. Neuralgia do trigêmeo e dor facial atípica: Uso do Questionário de Dor de McGill para discriminação e diagnóstico. *Dor*. **1986**, *27*, 297–302. [[Referência cruzada](#)] [[PubMed](#)]
4. Pareja, JA; Quadrado, ML; Caminero, AB; Barriga, FJ; Barón, M.; Sumnchez-del-Reuo, M. Duração das crises de neuralgia do trigêmeo de primeira divisão. *Cefaleia*. **2005**, *25*, 305–308. [[Referência cruzada](#)] [[PubMed](#)]
5. Rasmussen, P. Dor facial. IV. Um estudo prospectivo de 1052 pacientes com o objetivo de: fatores precipitantes, sintomas associados, sintomas psiquiátricos e neurológicos objetivos. *Acta Neurochir.*. **1991**, *108*, 100–109. [[Referência cruzada](#)] [[PubMed](#)]
6. Zakrzewska, JM; Jassim, S.; Bulman, SJ. Estudo prospectivo e longitudinal de pacientes com neuralgia do trigêmeo submetidos à termocoagulação por radiofrequência do gânglio de Gasser. *Dor*. **1999**, *79*, 51–58. [[Referência cruzada](#)]
7. Bowsher, D. Alodina mecânica dinâmica na dor neuropática. *Dor*. **2005**, *116*, 164–165. [[Referência cruzada](#)]
8. Sandell, T.; Eide, PK Efeito da descompressão microvascular em pacientes com neuralgia do trigêmeo com ou sem dor constante. *Neurocirurgia*. **2008**, *63*, 93–100. [[Referência cruzada](#)]

9. Pollack, IF; Jannetta, PJ; Bissonette, DJ Neuralgia trigeminal bilateral: uma experiência de 14 anos com descompressão microvascular. *J. Neurocirurgia* **1988**, *68*, 559–565. [\[Referência cruzada\]](#)
10. Bozkurt, M.; Al-Beyati, ESM; Ozdemir, M.; Kahilogullari, G.; Elhan, AH; Savas, A.; Kanpolat, Y. Tratamento da neuralgia do trigêmeo bilateral com rizotomia por radiofrequência do trigêmeo: uma estratégia de tratamento para a doença ao longo da vida. *Acta Neurochir.* **2012**, *154*, 782–785. [\[Referência cruzada\]](#)
11. Kugelberg, E.; Lindblom, U. O mecanismo da dor na neuralgia do trigêmeo. *J. Neurol. Neurocirurgia. Psiquiatria* **1959**, *22*, 36–43. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Maarbjer, S.; Di Stefano, G.; Bendtsen, L.; Cruccu, G. Neuralgia do trigêmeo – Diagnóstico e tratamento. *Cefaleia* **2017**, *37*, 648–657. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Di Stefano, G.; Maarbjer, S.; Nurmikko, T.; Truini, A.; Cruccu, G. Desencadeando neuralgia do trigêmeo. *Cefaleia* **2018**, *38*, 1049–1056. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Maarbjer, S.; Gozalov, A.; Olesen, J.; Bendtsen, L. Neuralgia do trigêmeo — Um estudo prospectivo e sistemático das características clínicas em 158 pacientes. *Dor de cabeça* **2014**, *54*, 1574–1582. [\[Referência cruzada\]](#)
15. de Siqueira, SRDT; Nóbrega, JCM; Valle, LBS; Teixeira, MJ; de Siqueira, JTT Neuralgia idiopática do trigêmeo: aspectos clínicos e procedimentos odontológicos. *Cirurgia Oral. Medicina Oral. Patologia Oral. Radiologia Oral. Endodontia* **2004**, *98*, 311–315. [\[Referência cruzada\]](#)
16. Karol, EA; Karol, MN. Um método de mapeamento com eletrodos multiarray para termocoagulação percutânea como tratamento da neuralgia do trigêmeo. Nota técnica sobre uma série de 178 procedimentos consecutivos. *Neurologia cirúrgica* **2009**, *71*, 11–18. [\[Referência cruzada\]](#)
17. Nurmikko, TJ Capítulo 38 Neuralgia do trigêmeo e outras neuralgias faciais. *Manual de Neurologia Clínica* **2006**, *81*, 573–596. [\[Referência cruzada\]](#)
18. Cruccu, G.; Finnerup, NB; Jensen, TS; Scholz, J.; Sindou, M.; Svensson, P.; Treede, R.-D.; Zakrzewska, JM; Nurmikko, T. Neuralgia do trigêmeo: Nova classificação e gradação diagnóstica para prática e pesquisa. *Neurologia* **2016**, *87*, 220–228. [\[Referência cruzada\]](#)
19. Di Stefano, G.; La Cesa, S.; Truini, A.; Cruccu, G. História natural e desfecho de 200 pacientes ambulatoriais com neuralgia trigeminal clássica tratados com carbamazepina ou oxcarbazepina em um centro terciário para dor neuropática. *J. Dor de cabeça* **2014**, *15*, 34. [\[Referência cruzada\]](#)
20. Maier, C.; Baron, R.; Tölle, TR; Binder, A.; Birbaumer, N.; Birklein, F.; Gierthmühlen, J.; Flor, H.; Geber, C.; Hüge, V.; et al. Teste sensorial quantitativo na Rede Alemã de Pesquisa sobre Dor Neuropática (DFNS): Anormalidades somatossensoriais em 1236 pacientes com diferentes síndromes de dor neuropática. *Dor* **2010**, *150*, 439–450. [\[Referência cruzada\]](#)
21. Gronseth, G.; Cruccu, G.; Alksne, J.; Argoff, C.; Brainin, M.; Burchiel, K.; Nurmikko, T.; Zakrzewska, JM. Parâmetro de prática: A avaliação diagnóstica e o tratamento da neuralgia do trigêmeo (uma revisão baseada em evidências): Relatório do Subcomitê de Padrões de Qualidade da Academia Americana de Neurologia e da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. *Neurologia* **2008**, *71*, 1183–1190. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Jones, MR; Urits, I.; Ehrhardt, KP; Cefalu, JN; Kendrick, JB; Park, DJ; Cornett, EM; Kaye, AD; Viswanath, O. Uma revisão abrangente da neuralgia do trigêmeo. *Dor atual, dor de cabeça, Rep.* **2019**, *23*, 74. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Chen, Q.; Yi, DI; Perez, JNJ; Liu, M.; Chang, SD; Barad, MJ; Lim, M.; Qian, X. A base molecular e a fisiopatologia da neuralgia do trigêmeo. *Revista Internacional de Ciências Moleculares* **2022**, *23*, 3604. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Antonini, G.; Di Pasquale, A.; Cruccu, G.; Truini, A.; Morino, S.; Saltelli, G.; Romano, A.; Trasimeni, G.; Vanacore, N.; Bozzao, A. Contribuição da ressonância magnética para o diagnóstico de contato neurovascular sintomático na neuralgia do trigêmeo clássica: um estudo cego de caso-controle e meta-análise. *Dor* **2014**, *155*, 1464–1471. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Haines, SJ; Jannetta, PJ; Zorub, DS. Relações microvasculares do nervo trigêmeo. Um estudo anatômico com correlação clínica. *J. Neurocirurgia* **1980**, *52*, 381–386. [\[Referência cruzada\]](#)
26. Wilder, D.; Cross, P.; Chen, J.; Gurland, B.; Lantigua, RA; Teresi, J.; Bolivar, M.; Encarnacion, P. Características operacionais de triagens breves para demência em uma população multicultural. *Revista Americana de Psiquiatria Geriátrica Oficial Revista da Associação Americana de Psiquiatria Geriátrica* **1995**, *3*, 96–107. [\[Referência cruzada\]](#)
27. Richards, P.; Shawdon, H.; Illingworth, R. Resultados operatórios na exploração microcirúrgica do ângulo cerebelopontino na neuralgia do trigêmeo. *J. Neurol. Neurocirurgia. Psiquiatria* **1983**, *46*, 1098–1101. [\[Referência cruzada\]](#)
28. Montano, N.; Conforti, G.; Di Bonaventura, R.; Meglio, M.; Fernández, E.; Papacci, F. Avanços no diagnóstico e tratamento da neuralgia do trigêmeo. *Gestão de Riscos Clínicos Terapêuticos* **2015**, *11*, 289–299. [\[Referência cruzada\]](#)
29. Hilton, DA; Love, S.; Grady, T.; Coakham, HB. Achados patológicos associados à neuralgia do trigêmeo causada por compressão vascular. *Neurocirurgia* **1994**, *35*, 299–303; discussão 303. [\[Referência cruzada\]](#)
30. Mackinnon, SE; Dellon, AL; Hudson, AR; Hunter, DA Compressão nervosa crônica em humanos — Uma avaliação histológica. *Neuropatologia. Neurobiologia Aplicada* **1986**, *12*, 547–565. [\[Referência cruzada\]](#)
31. Marinković, S.; Gibo, H.; Todorović, V.; Antic, B.; Kovacevic, D.; Milisavljević, M.; Cetković, M. Ultraestrutura e imunohistoquímica dos axônios mielinizados periféricos do trigêmeo em pacientes com neuralgia. *Neurologia Clínica e Neurocirurgia* **2009**, *111*, 795–800. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Leal, PRL; Barbier, C.; Hermier, M.; Souza, MA; Cristino-Filho, G.; Sindou, M. Alterações atróficas nos nervos trigêmeos de pacientes com neuralgia do trigêmeo devido à compressão neurovascular e sua associação com a gravidade da compressão e os resultados clínicos. *J. Neurocirurgia* **2014**, *120*, 1484–1495. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Gambeta, E.; Chichorro, JG; Zamponi, GW Neuralgia do trigêmeo: uma visão geral da fisiopatologia aos tratamentos farmacológicos. *Dor Mol.* **2020**, *16*, 1744806920901890. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Abd-Elseyed, AA; Ikeda, R.; Jia, Z.; Ling, J.; Zuo, X.; Li, M.; Gu, JG. Canais KCNQ em neurônios do gânglio trigeminal sensíveis ao frio e nociceptivos como alvos terapêuticos para o tratamento da hiperalgesia orofacial ao frio. *Dor Mol* **2015**, *11*, 45. [\[Referência cruzada\]](#)
35. Cruccu, G.; Di Stefano, G.; Truini, A. Neuralgia do trigêmeo. *N. Engl. J. Med* **2020**, *383*, 754–762. [\[Referência cruzada\]](#)
36. Tronnier, VM; Rasche, D.; Hamer, J.; Kienle, AL; Kunze, S. Tratamento da neuralgia trigeminal idiopática: comparação do resultado a longo prazo após rizotomia por radiofrequência e descompressão microvascular. *Neurocirurgia* **2001**, *48*, 1261–1268.
37. Sanchez-Mejia, RO; Limbo, M.; Cheng, JS; Camara, J.; Ward, MM; Barbaro, NM Neuralgia do trigêmeo recorrente ou refratária após descompressão microvascular, ablação por radiofrequência ou radiocirurgia. *Neurocirurgia. Foco* **2005**, *18*, e12. [\[Referência cruzada\]](#)
38. Kanpolat, Y.; Savas, A.; Bekar, A.; Berk, C. Rizotomia trigeminal percutânea controlada por radiofrequência para o tratamento da neuralgia trigeminal idiopática: experiência de 25 anos com 1600 pacientes. *Neurocirurgia* **2001**, *48*, 524. [\[Referência cruzada\]](#)
39. Kouzounias, K.; Lind, G.; Schechtman, G.; Winter, J.; Linderth, B. Comparação entre compressão percutânea com balão e rizotomia com glicerol para o tratamento da neuralgia do trigêmeo. *J. Neurocirurgia* **2010**, *113*, 486–492. [\[Referência cruzada\]](#)
40. Asplund, P.; Blomstedt, P.; Bergenheim, AT. Compressão percutânea com balão versus rizotomia percutânea retrogasseriana com glicerol para o tratamento primário da neuralgia do trigêmeo. *Neurocirurgia* **2016**, *78*, 421–428; discussão 428. [\[Referência cruzada\]](#)
41. Kaplan, M.; Erol, FS; Ozveren, MF; Topsakal, C.; Sam, B.; Tekdemir, I. Revisão das complicações decorrentes da punção do forame oval. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas* **2007**, *14*, 563–568. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Noorani, I.; Lodge, A.; Vajramani, G.; Sparrow, O. Comparação de tratamentos percutâneos da neuralgia do trigêmeo: 19 anos de experiência em um único centro. *Estereotact. Neurocirurgia Funcional* **2016**, *94*, 75–85. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Kondziolka, D.; Zorro, O.; Lobato-Polo, J.; Kano, H.; Flannery, TJ; Flickinger, JC; Lunsford, LD. Radiocirurgia estereotáxica com Gamma Knife para neuralgia trigeminal idiopática. *J. Neurocirurgia* **2010**, *112*, 758–765. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Dominguez, L.; Saway, B.; Benko, MJ; Williams, E.; Marvin, EA; Entwistle, JJ. Ruptura de aneurisma da artéria cerebelar superior distal após radiocirurgia com Gamma Knife para neuralgia do trigêmeo: relato de caso e revisão da literatura. *Neurocirurgia Mundial* **2020**, *135*, 2–6. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Matsuda, S.; Serizawa, T.; Sato, M.; Ono, J. Radiocirurgia com Gamma Knife para neuralgia do trigêmeo: a complicação do olho seco. *J. Neurocirurgia* **2002**, *97*, 525–528. [\[Referência cruzada\]](#)
46. Scott, AB Injeção de toxina botulínica nos músculos extraoculares como alternativa à cirurgia de estrabismo. *J. Pediatr. Ophthalmol. Estrabismo* **1980**, *17*, 21–25. [\[Referência cruzada\]](#)
47. Safarpour, Y.; Jabbari, B. Tratamento de distúrbios do movimento com toxina botulínica. *Opções atuais de tratamento em neurologia* **2018**, *20*, 4. [\[Referência cruzada\]](#)
48. Tsui, JK; Eisen, A.; Stoessl, AJ; Calne, S.; Calne, DB Estudo duplo-cego da toxina botulínica no torcicolo espasmódico. *Lanceta* **1986**, *2*, 245–247. [\[Referência cruzada\]](#)
49. Dodick, DW; Turkel, CC; DeGryse, RE; Aurora, SK; Silberstein, SD; Lipton, RB; Diener, H.-C.; Brin, MF. Onabotulinumtoxina A para o tratamento da enxaqueca crônica: Resultados agrupados das fases duplo-cegas, randomizadas e controladas por placebo do programa clínico PREEMPT. *Dor de cabeça* **2010**, *50*, 921–936. [\[Referência cruzada\]](#)
50. Datta Gupta, A.; Edwards, S.; Smith, J.; Snow, J.; Visvanathan, R.; Tucker, G.; Wilson, D. Revisão sistemática e meta-análise da eficácia da toxina botulínica A para dor neuropática. *Toxinas* **2022**, *14*, 36. [\[Referência cruzada\]](#)
51. Naumann, M.; Jankovic, J. Segurança da toxina botulínica tipo A: uma revisão sistemática e meta-análise. *Curr. Med. Res. Opin.* **2004**, *20*, 981–990. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Eisele, K.-H.; Fink, K.; Vey, M.; Taylor, HV. Estudos sobre a dissociação de complexos de neurotoxina botulínica tipo A. *Toxicon* **2011**, *57*, 555–565. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Ghosal, KJ; Patel, K.; Singh, BR; Hale, ML. Papel dos elementos críticos no complexo da neurotoxina botulínica no direcionamento da toxina através das barreiras intestinal e brônquica. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0199524. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Pan, L.; Bigalke, H.; Kopp, B.; Jin, L.; Dressler, D. Comparando lanbotulinumtoxina (Hengli®) com onabotulinumtoxina A (Botox®) e incobotulinumtoxina A (Xeomin®) no ensaio de hemidiafragma de camundongo. *J. Transmissão Neura* **2019**, *126*, 1625–1629. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Matak, I.; Rossetto, O.; Lacković, Z. A seletividade da toxina botulínica tipo A para certos tipos de dor está associada a neurônios sensíveis à capsaicina. *Dor* **2014**, *155*, 1516–1526. [\[Referência cruzada\]](#)
56. Yiangou, Y.; Anand, U.; Otto, WR; Sinisi, M.; Fox, M.; Birch, R.; Foster, KA; Mukerji, G.; Akbar, A.; Agarwal, SK; et al. Níveis aumentados do receptor da neurotoxina botulínica SV2A em distúrbios sensoriais clínicos e efeitos funcionais das toxinas botulínicas A e E em neurônios sensoriais humanos cultivados. *J. Pain Res.* **2011**, *4*, 347–355. [\[Referência cruzada\]](#)
57. Durham, PL; Cady, R.; Cady, R. Regulação da secreção do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina pelas células do nervo trigêmeo pela toxina botulínica tipo A: implicações para a terapia da enxaqueca. *Dor de cabeça* **2004**, *44*, 33–35. [\[Referência cruzada\]](#)
58. Purkiss, J.; Welch, M.; Doward, S.; Foster, K. Liberação de substância P estimulada por capsaicina em neurônios cultivados do gânglio da raiz dorsal: envolvimento de dois mecanismos distintos. *Bioquímica e Farmacologia* **2000**, *59*, 1403–1406. [\[Referência cruzada\]](#)
59. Lora, VRMM; Clemente-Napimoga, JT; Abdalla, HB; Macedo, CG; Canales, GdlT; Barbosa, CMR. A toxina botulínica tipo A reduz a hipernocicepção inflamatória induzida pela artrite na articulação temporomandibular de ratos. *Toxicon* **2017**, *129*, 52–57. [\[Referência cruzada\]](#)
60. Lacković, Z.; Filipović, B.; Matak, I.; Helyes, Z. Atividade da toxina botulínica tipo A na dura-máter craniana: implicações para o tratamento da enxaqueca e outras cefaleias. *Br. J. Pharmacol.* **2016**, *173*, 279–291. [\[Referência cruzada\]](#)
61. Marinelli, S.; Vacca, V.; Ricordy, R.; Uggenti, C.; Tata, AM; Luvisetto, S.; Pavone, F. O efeito analgésico da neurotoxina botulínica A transportada retrogradamente sobre a dor neuropática envolve células de Schwann e astrócitos. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e47977. [\[Referência cruzada\]](#)

62. Ramachandran, R.; Lam, C.; Yaksh, T.L. Toxina botulínica na enxaqueca: Papel do transporte nas fibras aferentes trigemino-somáticas e trigeminovasculares. *Doenças Neurobiológicas* **2015**, *79*, 111–122. [\[Referência cruzada\]](#)
63. Xiao, L.; Cheng, J.; Dai, J.; Zhang, D. A toxina botulínica diminui a hiperalgesia e inibe a superexpressão do receptor P2X3 em neurônios sensoriais induzida por transecção da raiz ventral em ratos. *Analgesico* **2011**, *12*, 1385–1394. [\[Referência cruzada\]](#)
64. Mika, J.; Rojewska, E.; Makuch, W.; Korostynski, M.; Luvisetto, S.; Marinelli, S.; Pavone, F.; Przewlocka, B. O efeito da neurotoxina botulínica A nas alterações neuroimunológicas induzidas por lesão do nervo ciático nos gânglios da raiz dorsal e na medula espinhal de ratos. *Neurociência* **2011**, *175*, 358–366. [\[Referência cruzada\]](#)
65. Xiao, L.; Cheng, J.; Zhuang, Y.; Qu, W.; Muir, J.; Liang, H.; Zhang, D. A toxina botulínica tipo A reduz a hiperalgesia e a expressão de TRPV1 em ratos com dor neuropática. *Analgesico* **2013**, *14*, 276–286. [\[Referência cruzada\]](#)
66. Morenilla-Palao, C.; Planells-Cases, R.; Garceua-Sanz, N.; Ferrer-Montiel, A. A exocitose regulada contribui para a potencialização da atividade do receptor vaniloide pela proteína quinase C. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 25665–25672. [\[Referência cruzada\]](#)
67. Shimizu, T.; Shibata, M.; Toriumi, H.; Iwashita, T.; Funakubo, M.; Sato, H.; Kuroi, T.; Ebine, T.; Koizumi, K.; Suzuki, N. Redução da expressão de TRPV1 no sistema trigeminal pela neurotoxina botulínica tipo A. *Doenças Neurobiológicas* **2012**, *48*, 367–378. [\[Referência cruzada\]](#)
68. Favre-Guilmand, C.; Auguet, M.; Chabrier, P.-E. Diferentes efeitos antinociceptivos da toxina botulínica tipo A em modelos de ratos com polineuropatia inflamatória e periférica. *Revista Europeia de Farmacologia* **2009**, *617*, 48–53. [\[Referência cruzada\]](#)
69. Bach-Rojecky, L.; Salković-Petrisić, M.; Lacković, Z. A toxina botulínica tipo A reduz a hipersensibilidade à dor na neuropatia diabética experimental: efeito bilateral após injeção unilateral. *Revista Europeia de Farmacologia* **2010**, *633*, 10–14. [\[Referência cruzada\]](#)
70. Drinovac Vlah, V.; Filipović, B.; Bach-Rojecky, L.; Lacković, Z. Papel do sistema opioide central versus periférico no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório da toxina botulínica tipo A na região trigeminal. *Revista Europeia de Dor* **2018**, *22*, 583–591. [\[Referência cruzada\]](#)
71. Vacca, V.; Marinelli, S.; Eleuteri, C.; Luvisetto, S.; Pavone, F. A neurotoxina botulínica A aumenta os efeitos analgésicos na dor inflamatória e antagoniza a tolerância induzida pela morfina em camundongos. *Cérebro Comportamento Imunidade* **2012**, *26*, 489–499. [\[Referência cruzada\]](#)
72. Drinovac, V.; Bach-Rojecky, L.; Matak, I.; Lacković, Z. Envolvimento de Receptores opioides na ação antinociceptiva da toxina botulínica tipo A. *Neurofarmacologia* **2013**, *70*, 331–337. [\[Referência cruzada\]](#)
73. Drinovac, V.; Bach-Rojecky, L.; Lacković, Z. Associação da ação antinociceptiva da toxina botulínica tipo A com o receptor GABA-A. *Transmissão Neura* **2014**, *121*, 665–669. [\[Referência cruzada\]](#)
74. Marinelli, S.; Luvisetto, S.; Cobianchi, S.; Makuch, W.; Obara, I.; Mezzaroma, E.; Caruso, M.; Straface, E.; Przewlocka, B.; Pavone, F. A neurotoxina botulínica tipo A neutraliza a dor neuropática e facilita a recuperação funcional após lesão do nervo periférico em modelos animais. *Neurociência* **2010**, *171*, 316–328. [\[Referência cruzada\]](#)
75. Finocchiaro, A.; Marinelli, S.; De Angelis, F.; Vacca, V.; Luvisetto, S.; Pavone, F. A toxina botulínica B afeta a dor neuropática, mas não a recuperação funcional após lesão do nervo periférico em um modelo de camundongo. *Toxinas* **2018**, *10*, 128. [\[Referência cruzada\]](#)
76. Vacca, V.; Marinelli, S.; Luvisetto, S.; Pavone, F. A toxina botulínica A aumenta os efeitos analgésicos da morfina, combate o desenvolvimento de tolerância à morfina e modula a ativação da glia e expressão do receptor opioide em camundongos neuropáticos. *Cérebro Comportamento Imunidade* **2013**, *32*, 40–50. [\[Referência cruzada\]](#)
77. Piotrowska, A.; Popiolek-Barczyk, K.; Pavone, F.; Mika, J. Comparação das alterações de expressão após a administração de toxina botulínica tipo A e minociclina em culturas de micróglia e astrócitos de rato estimuladas por lipopolissacarídeo. *Frente. Célula. Infecção. Microbiologia* **2017**, *7*, 141. [\[Referência cruzada\]](#)
78. Kim, Y.J.; Kim, J.-H.; Lee, K.-J.; Choi, M.-M.; Kim, Y.H.; Rhie, G.-E.; Yoo, C.-K.; Cha, K.; Shin, N.-R. A neurotoxina botulínica tipo A induz respostas inflamatórias mediadas por TLR2 em macrófagos. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0120840. [\[Referência cruzada\]](#)
79. Cui, M.; Khanijou, S.; Rubino, J.; Aoki, K.R. A administração subcutânea de toxina botulínica A reduz a dor induzida por formalina. *Dor* **2004**, *107*, 125–133. [\[Referência cruzada\]](#)
80. Chuang, Y.-C.; Yoshimura, N.; Huang, C.-C.; Wu, M.; Chiang, P.-H.; Chancellor, M.B. A injeção intraprostática de toxina botulínica A inibe a expressão da ciclooxigenase-2 e suprime a dor prostática no modelo de prostatite induzida por capsaicina em ratos. *J. Urol.* **2008**, *180*, 742–748. [\[Referência cruzada\]](#)
81. Chuang, Y.-C.; Yoshimura, N.; Huang, C.-C.; Wu, M.; Chiang, P.-H.; Chancellor, M.B. A administração intravesical de toxina botulínica A inibe a expressão de COX-2 e EP4 e suprime a hiperatividade da bexiga na cistite induzida por ciclofosfamida em ratos. *Eur. Urol.* **2009**, *56*, 159–166. [\[Referência cruzada\]](#)
82. Yoo, K.Y.; Lee, H.S.; Cho, Y.K.; Lim, Y.S.; Kim, Y.S.; Koo, J.H.; Yoon, S.J.; Lee, J.H.; Jang, K.H.; Song, S.H. Efeitos anti-inflamatórios da toxina botulínica tipo A em um modelo de articulação do joelho artrítica da pata traseira induzida por adjuvante completo de Freund em ratos. *Neurotox. Res.* **2014**, *26*, 32–39. [\[Referência cruzada\]](#)
83. Wang, L.; Wang, K.; Chu, X.; Li, T.; Shen, N.; Fan, C.; Niu, Z.; Zhang, X.; Hu, L. A injeção intra-articular de toxina botulínica A reduz a inflamação neurogênica em um modelo de artrite induzida por CFA em ratos. *Toxicon* **2017**, *126*, 70–78. [\[Referência cruzada\]](#)
84. Bach-Rojecky, L.; Dominis, M.; Lacković, Z. Ausência de efeito anti-inflamatório da toxina botulínica tipo A em modelos experimentais de inflamação. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2008**, *22*, 503–509. [\[Referência cruzada\]](#)
85. Micheli, F.; Scorticati, M.C.; Raina, G. Efeitos benéficos da toxina botulínica tipo A para pacientes com tic convulsivo doloroso. *Neurofarmacologia Clínica* **2002**, *25*, 260–262. [\[Referência cruzada\]](#)
86. Allam, N.; Brasil-Neto, J.P.; Brown, G.; Tomaz, C. Injeções de toxina botulínica tipo A produzem alívio da dor na neuralgia trigeminal intratável. *Revista Clínica da Dor* **2005**, *21*, 182–184. [\[Referência cruzada\]](#)
87. Türk, U.; İlhan, S.; Alp, R.; Sur, H. Toxina botulínica e neuralgia trigeminal intratável. *Neurofarmacologia Clínica* **2005**, *28*, 161–162. [\[Referência cruzada\]](#)

88. Piovesan, EJ; Teive, HG; Kowacs, PA; Della Coletta, MV; Werneck, LC; Silberstein, SD. Um estudo aberto sobre o tratamento da neuralgia do trigêmeo com toxina botulínica A. *Neurologia* **2005**, *65*, 1306–1308. [\[Referência cruzada\]](#)
89. Volcy, M.; Tepper, SJ; Rapoport, AM; Sheftell, FD; Bigal, ME. Toxina botulínica A para o tratamento da neuralgia occipital maior e da neuralgia do trigêmeo: relato de caso com considerações fisiopatológicas. *Cefaleia* **2006**, *26*, 336–340. [\[Referência cruzada\]](#)
90. Boscum-Blasco, ME; Burguera-Hernandez, JA; Roig-Morata, S.; Mercadoeunez-Torres, I. Tique convulsivo doloroso e toxina botulínica. *Rev. Neurol.* **2006**, *42*, 729–732.
91. Zúñiga, C.; Deuaz, S.; Piedimonte, F.; Micheli, F. Efeitos benéficos da toxina botulínica tipo A na neuralgia do trigêmeo. *Arq. Neuropsiquiatr.* **2008**, *66*, 500–503. [\[Referência cruzada\]](#)
92. Ngeow, WC; Nair, R. Injeção de toxina botulínica tipo A (BOTOX) na zona de gatilho da neuralgia do trigêmeo como meio de controle da dor. *Cirurgia Oral. Medicina Oral. Patologia Oral. Radiologia Oral. Endodontia* **2010**, *109*, e47–e50. [\[Referência cruzada\]](#)
93. Bohluli, B.; Motamedi, MHK; Bagheri, SC; Bayat, M.; Lassemi, E.; Navi, F.; Moharamnejad, N. Uso de toxina botulínica A para neuralgia do trigêmeo refratária a medicamentos: relatório preliminar. *Cirurgia Oral. Medicina Oral. Patologia Oral. Radiologia Oral. Endodontia* **2011**, *111*, 47–50. [\[Referência cruzada\]](#)
94. Shehata, HS; El-Tamawy, MS; Shalaby, NM; Ramzy, G. Toxina botulínica tipo A: poderia ser uma opção de tratamento eficaz na neuralgia do trigêmeo intratável? *J. Dor de cabeça* **2013**, *14*, 92. [\[Referência cruzada\]](#)
95. Wu, C.-J.; Lian, Y.-J.; Zheng, Y.-K.; Zhang, H.-F.; Chen, Y.; Xie, N.-C.; Wang, L.-J. Toxina botulínica tipo A para o tratamento da neuralgia do trigêmeo: Resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Cefaleia* **2012**, *32*, 443–450. [\[Referência cruzada\]](#)
96. Zúñiga, C.; Piedimonte, F.; Deuaz, S.; Micheli, F. Tratamento agudo da neuralgia do trigêmeo com toxina onabotulínica A. *Neurofarmacologia Clínica* **2013**, *36*, 146–150. [\[Referência cruzada\]](#)
97. Li, S.; Lian, Y.-J.; Chen, Y.; Zhang, H.-F.; Ma, Y.-Q.; He, C.-H.; Wu, C.-J.; Xie, N.-C.; Zheng, Y.-K.; Zhang, Y. Efeito terapêutico da toxina botulínica A em 88 pacientes com neuralgia do trigêmeo com acompanhamento de 14 meses. *J. Dor de cabeça* **2014**, *15*, 43. [\[Referência cruzada\]](#)
98. Wang, S.; Yue, J.; Xu, Y.; Xue, L.; Xiao, W.; Zhang, C. Relatório preliminar da injeção de toxina botulínica tipo A no ponto-gatilho para o tratamento da neuralgia do trigêmeo: experiências de 16 casos. *Xangai Kou Qiang Yi Xue* **2014**, *23*, 117–119.
99. Zhang, H.; Lian, Y.; Ma, Y.; Chen, Y.; He, C.; Xie, N.; Wu, C. Duas doses de toxina botulínica tipo A para o tratamento da neuralgia do trigêmeo: Observação do efeito terapêutico em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *J. Dor de cabeça* **2014**, *15*, 65. [\[Referência cruzada\]](#)
100. Xu, Y.; Zhang, Q.; Mao, C.; Hu, W.; Zhou, X.; Luo, W. Avaliação da eficácia terapêutica e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento da neuralgia trigeminal idiopática em pacientes com mais de 70 anos. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2015**, *95*, 1994–1996.
101. Xia, J.-H.; He, C.-H.; Zhang, H.-F.; Lian, Y.-J.; Chen, Y.; Wu, C.-J.; Ma, Y.-Q. Toxina botulínica A no tratamento da neuralgia do trigêmeo. *Revista Internacional de Neurociências* **2016**, *126*, 348–353. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
102. Lunde, HMB; Torkildsen, Ø.; Bo, L.; Bertelsen, AK Toxina Botulínica como Monoterapia na Neuralgia Sintomática do Trigêmeo. *Dor de cabeça* **2016**, *56*, 1035–1039. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Zhang, H.; Lian, Y.; Xie, N.; Chen, C.; Zheng, Y. Toxina botulínica tipo A em dose única comparada com doses repetidas para o tratamento da neuralgia do trigêmeo: um estudo piloto. *J. Dor de cabeça* **2017**, *18*, 81. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
104. Türk Börü, Ü.; Duman, A.; Bölük, C.; Coşkun Duman, S.; Taşdemir, M. Toxina botulínica no tratamento da neuralgia do trigêmeo: acompanhamento de 6 meses. *Medicamento* **2017**, *96*, e8133. [\[Referência cruzada\]](#)
105. Wu, C.; Xie, N.; Liu, H.; Zhang, H.; Zhang, L.; Lian, Y. Um novo alvo para o tratamento da neuralgia do trigêmeo com toxina botulínica tipo A. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2018**, *39*, 599–602. [\[Referência cruzada\]](#)
106. Liu, J.; Xu, Y.-Y.; Zhang, Q.-L.; Luo, W.-F. Eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de pacientes idosos com neuralgia trigeminal idiopática. *Gestão de Reações à Dor* **2018**, *2018*, 7365148. [\[Referência cruzada\]](#)
107. Caldeira, MC; Senanayake, SJ; Pereira, SP; Pereira, NN; Game, R.; Gooneratne, IK Eficácia da toxina botulínica tipo A na neuralgia do trigêmeo em uma coorte do sul da Ásia. *J. Neurosci. Prática Rural* **2018**, *9*, 100–105. [\[Referência cruzada\]](#)
108. Crespi, J.; Bratbak, D.; Dodick, DW; Matharu, M.; Jamtøy, KA; Tronvik, E. Estudo piloto da injeção de onabotulinumtoxina A no gânglio esfenopalatino para o tratamento da neuralgia trigeminal clássica. *Dor de cabeça* **2019**, *59*, 1229–1239. [\[Referência cruzada\]](#)
109. Wu, S.; Lian, Y.; Zhang, H.; Chen, Y.; Wu, C.; Li, S.; Zheng, Y.; Wang, Y.; Cheng, W.; Huang, Z. Toxina botulínica tipo A para neuralgia trigeminal refratária em pacientes idosos: um melhor efeito terapêutico. *J. Pain Res.* **2019**, *12*, 2177–2186. [\[Referência cruzada\]](#)
110. Calejo, M.; Salgado, P.; Moreira, B.; Correia, C.; Barros, J. Injeções de toxina botulínica tipo A como tratamento eficaz da dor trigeminal refratária relacionada à esclerose múltipla — relato de caso. *Dor de cabeça* **2019**, *59*, 1379–1381. [\[Referência cruzada\]](#)
111. Yoshida, K. Bloqueio do gânglio esfenopalatino com neurotoxina botulínica para o tratamento da neuralgia do trigêmeo usando guia de injeção derivado de CAD/CAM. *J. Dor oral e facial Cefaleia* **2020**, *34*, 135–140. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
112. Zhang, H.; Lian, Y.; Xie, N.; Cheng, X.; Chen, C.; Xu, H.; Zheng, Y. Fatores que afetam o efeito terapêutico da toxina botulínica A na neuralgia do trigêmeo: um estudo retrospectivo de acompanhamento de 152 pacientes. *Experimental Ter. Med.* **2019**, *18*, 3375–3382. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
113. Dinan, JE; Smith, A.; Hawkins, JM Neuralgia do trigêmeo com zona de gatilho extraoral tratada com sucesso com injeções intraorais de toxina botulínica: um relato de caso. *Neurofarmacologia Clínica* **2020**, *43*, 162–163. [\[Referência cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
114. Mingazova, LR; Orlova, OR; Soihir, MI; Bychenko, VG; Komissarova, NV. A eficácia da terapia com toxina botulínica na neuralgia do trigêmeo. *Zhurnal Nevrol. Eu Psikiatrii Im. SS Korsakova* **2021**, *121*, 40–45. [\[Referência cruzada\]](#)
115. Yoshida, K. Efeitos da toxina botulínica tipo A na dor em pacientes com neuralgia do trigêmeo, distúrbios miofasciais da articulação temporomandibular e distonia oromandibular. *Toxinas* **2021**, *13*, 605. [\[Referência cruzada\]](#)

116. Asan, F.; Gündüz, A.; Tütüncü, M.; Uygunoglu, U.; Savrun, FK; Saip, S.; Siva, A. Tratamento da neuralgia do trigêmeo relacionada à esclerose múltipla com onabotulinumtoxina. *Dor de cabeça* **2022**, *62*, 1322–1328. [[Referência cruzada](#)]
117. Pearl, C.; Moxley, B.; Perry, A.; Demian, N.; Dallaire-Giroux, C. Tratamento da neuralgia do trigêmeo com toxina botulínica tipo A: relato de dois casos. *Dent. J.* **2022**, *10*, 207. [[Referência cruzada](#)]
118. Xiromerisiou, G.; Lampropoulos, IC; Dermitzakis, EV; Vikelis, M.; Marogianni, C.; Mysiris, D.; Argyriou, AA. Sessão única de onabotulinumtoxina A como adjuvante ao tratamento com carbamazepina ou oxcarbazepina na neuralgia do trigêmeo refratária: uma série de casos com acompanhamento de 24 semanas. *Toxinas* **2023**, *15*, 539. [[Referência cruzada](#)]
119. Tereshko, Y.; Valente, M.; Belgrado, E.; Dalla Torre, C.; Dal Bello, S.; Merlino, G.; Gigli, GL; Lettieri, C. O efeito terapêutico da toxina botulínica tipo A na neuralgia do trigêmeo: existem diferenças entre a neuralgia do trigêmeo tipo 1 e a tipo 2? *Toxinas* **2023**, *15*, 654. [[Referência cruzada](#)]
120. Matak, I.; Bolcskei, K.; Bach-Rojecky, L.; Helyes, Z. Mecanismos de ação da toxina botulínica tipo A na dor. *Toxinas* **2019**, *11*, 459. [[Referência cruzada](#)]

Aviso Legal/Nota do Editor:As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são de exclusiva responsabilidade dos respectivos autores e colaboradores, e não da MDPI e/ou dos editores. A MDPI e/ou os editores se eximem de qualquer responsabilidade por danos a pessoas ou bens decorrentes de ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo.