

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Fernanda Miranda Hermsdorfs

Loame Victoria Rodrigues Sena

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA DO TRIGÊMEO: UMA ATUALIZAÇÃO**

Sete Lagoas-MG

2025

Fernanda Miranda Hermsdorfs

Loame Victoria Rodrigues Sena

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA DO TRIGÊMEO: UMA ATUALIZAÇÃO**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Dor orofacial e disfunção temporomandibular com Ênfase em sono

Orientador: Eduardo Januzzi

2025

Monografia intitulada “Uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da dor neuropática do trigêmeo: uma atualização” de autoria das alunas Fernanda Miranda Hermsdorfs e Loame Victoria Rodrigues Sena.

Aprovada em ___/___/___pela banca constituída dos seguintes professores:

Belo Horizonte, _____, de _____ de 20____.

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos professores e profissionais que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho. Também fica aqui meu agradecimento especial a minha família e amigos que estiveram comigo nessa jornada.

SUMÁRIO

RESUMO	6
INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA	8
RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
REFERÊNCIAS	11

RESUMO

A neuralgia do nervo trigêmeo (NT) é uma dor crônica grave, que se inicia de forma espontânea, e é caracterizada por uma breve e excruciante dor paroxística, semelhante a um choque elétrico. A dor constante e repetida da NT leva a uma piora na qualidade de vida dos pacientes. Por isso, o diagnóstico e tratamento imediato são tão importantes. O diagnóstico da NT está baseado em características da dor, tais como sua duração, intensidade (se é grave) e se apresenta característica de pontada/choque elétrico. O tratamento farmacológico tem sido a primeira opção, por ser menos invasivo. Contudo, apesar de bons resultados no início do tratamento, muitos pacientes não sentem alívio adequado da dor ou são refratárias as terapias convencionais e precisam de tratamentos alternativos. Assim, a toxina botulínica (TxB), uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*, com efeito analgésico comprovado, surge como opção muito interessante para o tratamento da NT. Neste sentido, o presente trabalho reuniu ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliaram o efeito da TxB-A na NT e discutiu seus efeitos terapêuticos, mecanismos de ação propostos e eventos adversos descritos. Para tal, utilizaram-se as bases de dados Embase e Pubmed, sem restrição de data. Os estudos até o momento indicam bons resultados com o uso da TxB (25 a 140 Unidades) com redução significativa da intensidade da dor e frequência de episódios, comparado ao placebo e lidocaína e, com menos efeitos adversos que medicamentos mais conservadores (carbamazepina e oxcarbazepina). Os efeitos adversos mais comuns são aqueles relacionadas a aplicação das injeções com TxB (ex.: dor, inchaço, paralisia facial, desconforto orofacial). Mais pesquisas são ainda necessárias para indicações mais precisas quanto a dosagem, intervalo entre doses, tempo de tratamento e controle dos desconfortos.

Palavras-chave: dor; nervo trigêmeo; botox.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia (TN) is a severe chronic pain condition that begins spontaneously and is characterized by brief and excruciating paroxysmal pain, similar to an electric shock. The constant and recurrent pain associated with TN leads to a worsening in patients' quality of life. Therefore, immediate diagnosis and treatment are crucial. TN diagnosis is based on pain characteristics, such as its duration, intensity (if it is severe), and whether it has a stabbing/electric shock-like nature. Pharmacological treatment has been the first option, as it is less invasive. However, despite good initial results, many patients do not experience adequate pain relief or are refractory to conventional therapies and require alternative treatments. In this context, botulinum toxin (BTX), a neurotoxin produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*, with proven analgesic effects, emerges as a very promising option for the treatment of TN. This study reviewed randomized clinical trials and systematic reviews that evaluated the effects of BTX-A on TN and discussed its therapeutic effects, proposed mechanisms of action, and reported adverse events. The Embase and PubMed databases were used for the literature search, with no date restrictions. Studies to date indicate positive results with the use of BTX (25 to 140 Units), with a significant reduction in pain intensity and episode frequency compared to placebo and lidocaine, and with fewer adverse effects than more conservative drugs (carbamazepine and oxcarbazepine). The most common adverse effects are those related to the BTX injection itself (e.g., pain, swelling, facial paralysis, orofacial discomfort). Further research is still needed to provide more precise recommendations regarding dosage, dosing intervals, treatment duration, and management of side effects.

Keywords: pain; trigeminal nerve; botox.

INTRODUÇÃO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é definida como uma dor unilateral, abrupta e breve (<1s–2min), muito dolorosa, semelhante a um choque elétrico, que se limita à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo (IHS, 2018). A NT está caracterizada também por crises paroxísticas de dor facial, que podem parecer convulsões ou espasmos (IHS, 2018). A prevalência da NT, ao longo da vida, é estimada em 0,16% a 0,3%, enquanto a prevalência anual aumenta com a idade, com uma média de idade de início de 53 a 57 anos e variação de 24 a 93 anos em adultos, sendo mais comum em mulheres (BRAMELI et al. 2021).

A NT, como dor crônica e recorrente, é altamente debilitante, afetando funções humanas básicas, como falar, comer, beber e tocar o rosto (SHEHATA et al. 2013; IHS, 2018; RAJA et al., 2020), e levando a uma pior qualidade de vida e aumento de quadros de ansiedade e depressão (SHEHATA et al. 2013; ZAKRZEWSKA et al., 2014).

O diagnóstico da NT está baseado em três critérios clínicos relacionados à dor: 1) duração de uma fração de segundo a 2 min; 2) Intensidade grave; 3) choque elétrico, com uma pontada, facada cortante (IHS, 2018). Os exames físico e neurológico são geralmente normais, embora aproximadamente 30% dos casos possam apresentar alterações sensoriais, incluindo hipoestesia leve (MAARBJERG et al. 2021). Novos critérios diagnósticos, que subclassificam a NT com base na presença de conflito neurovascular trigeminal ou de um distúrbio neurológico subjacente, devem ser utilizados, enquanto que a ressonância magnética é ferramenta útil na investigação diagnóstica (LAMBRU et al., 2021).

O manejo farmacológico, por ser menos invasivo, é a primeira escolha para melhorar a qualidade de vida e função dos pacientes (FINNERUP et al. 2018). A carbamazepina e a oxcarbazepina, anticonvulsivantes, são os medicamentos mais indicados (BOHLULI et al. 2011; LAMBRU et al., 2021). Contudo, cerca de 25% a 50% dos pacientes param de responder à essa terapia e requerem algum tratamento alternativo (SHEHATA et al. 2013). Estudos de longo prazo relatam diminuição gradual da eficácia da carbamazepina de 80% para 50% após 10 anos. Uso de pregabalina e gabapentina, também anticonvulsivantes, de inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (ex.: duloxetina e venlafaxina,) de tramadol e de lidocaína tópica são relatados em estudos para tratamento da NT (LAMBRU et al., 2021; VAL et al., 2023).

A cirurgia é considerada em caso de insucesso com medicamentos. O uso de descompressão microvascular causada por pressão venosa é o método mais escolhido, no qual a recorrência da dor varia de 31,0% a 75%, em 1-3 anos após a operação, devido ao desenvolvimento de novas veias ao redor da raiz nervosa (LEE et al., 2000). Outro método é a neurectomia, com sucesso de 88,2%. A compressão por balão tem prevalência inicial de alívio da dor em 93%, mas a perda sensorial facial unilateral é relatada em 61% dos pacientes (MOTAMEDI et al. 2009).

Por sua vez, a neurotoxina botulínica (TxB) é uma proteína produzida pela bactéria anaeróbica Gram-positiva *Clostridium botulinum*, classificada em sete sorotipos (TxB-A–TxB-G). Os primeiros estudos sobre seu mecanismo de ação mostraram um efeito de paralisia muscular, resultado do bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, que levou ao seu uso como tratamento de distúrbios de hiperatividade muscular (KAO DRACHMAN; PRICE 1976; DONG et al., 2020; YOSHIDA, 2021). Atualmente, sabe-se que a TxB afeta ainda a liberação de diversos neurotransmissores e em vários locais do sistema nervoso, contribuindo para novas aplicações da TxB, entre elas a sua utilização para o tratamento de condições dolorosas (PEREIRA et al. 2025). Assim, injeções subcutâneas de TxB são uma opção de tratamento não invasiva, com menos efeitos adversos, e adequada para pacientes nos quais a terapia medicamentosa ou a intervenção neurocirúrgica falharam (WU et al., 2012; BOHULI ET AL. 2011; ZUÑIGA C et al. 2005; NADERI et al., 2024).

Diante do exposto, esse trabalho teve como objetivo analisar ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliaram o efeito da TxB-A na NT, visto que é a mais utilizada do ponto de vista clínico. Os mecanismos de ação e efeitos adversos também foram discutidos.

METODOLOGIA

Essa revisão foi realizada nas bases de dados Embase e Pubmed, considerando artigos publicados em línguas de origem latina ou anglo-saxônica, sem restrição de data, para estudos clínicos ou revisões sistemáticas em que uso de TxB- A de forma isolada foi avaliada em desfechos de melhora da NT. Os seguintes descritores foram utilizados na estratégia de busca: (“botox treatment” OR “botulinum toxin type A” OR “botulinum toxin A” OR “botulinum toxin” OR “botulinum toxin injection” OR “botulinum neurotoxin A”) AND (“neuropathic pain” OR “neuropathic pain treatment” OR “chronic neuropathic pain treatment” OR “neuropathic-like pain” OR

“trigeminal neuralgia”). Utilizaram-se na busca os filtros “randomized controlled trial” e “systematic review”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo de revisão de literatura iniciou-se com a seleção de 53 artigos na plataforma PubMed/Medline e 143 artigos no Embase. Após a remoção de trabalhos duplicados e de estudos que avaliavam o efeito da TxB-A em outros desfechos, restaram 20 artigos, entre revisões sistemáticas e estudos clínicos que avaliavam o efeito da Tx-B na NT. Outras referências (n=6) ainda foram incluídas por busca reversa para fomentar a discussão de mecanismos de ação e efeitos adversos.

Em estudo preliminar, 15 pacientes (8 homens e 7 mulheres) entre 28 e 67anos, que não tinha tido sucesso no uso de outros medicamentos para tratamento da NT, receberam 50 unidades (U) de TxB-A e foram avaliados uma semana e um mês depois quanto a intensidade da dor (Escala analógica visual – EAV – de 11 pontos) e frequência de crises (vezes/dia). Todos os pacientes apresentaram melhora na frequência e na intensidade das crises de dor após a injeção. Em sete pacientes, a dor foi completamente erradicada e não houve necessidade de medicação adicional. Em cinco pacientes, os anti-inflamatórios não esteroidais foram suficientes para aliviar as crises de dor, e três pacientes voltaram a responder aos anticonvulsivantes após a injeção (BOHLULI et al., 2011).

Em um estudo controlado randomizado, duplo-cego, 20 pacientes com NT de 27 a 72 anos foram divididos em grupo placebo (n=10) ou grupo de tratamento com TxB-A (n=10) (SHEHATA et al. 2013). A dosagem usada foi de 40 unidades (U) (8 pontos de injeção) a 60 U (12 pontos), com 5 U de TxB-A ou 0,1 mL de placebo por ponto de injeção. Os escores de EAV (de 10 pontos) para grupo TxB-A mostraram uma redução significativa de 6,5 pontos em comparação à redução de 0,3 para grupo placebo, após 12 semanas de tratamento (SHEHATA et al. 2013). A redução na frequência das crises foi significativa no grupo TxB-A a partir da segunda semana 2 e continuou até final do estudo, em comparação ao grupo placebo (SHEHATA et al. 2013).

Em estudo retrospectivo, com duração média do acompanhamento foi de 24,2 ($\pm 9,1$) meses, 28 pacientes (idade média de 69,8 anos) com NT, tratados com TxB-A nos músculos masseter, temporal, pterigoideo medial e outros músculos, houve redução da intensidade da dor (avaliada por EAV) do baseline com 89,3 ($\pm 7,5$),

comparado a 12 semanas com $19,5 \pm 7,3$ pontos. Ainda, houve melhora na frequência de crises 86,8% - do baseline com $19 \pm 7,7$ vezes/dia, comparado a 12 semanas com $3,7 \pm 2,6$ vezes/dia (YOSHIDA, 2021).

Em revisão sistemática e metanálise com quatro ensaios clínicos randomizados (n = 178), o efeito geral favoreceu a TxB-A versus placebo em termos de frequência de paroxismos por dia, significativamente menor no grupo TxB (diferença média = - 29,79, IC 95% [-38,50,-21,08], p <0,00001) (MORRA et al., 2016). Em outra revisão

sistemática mais recente, seis ensaios clínicos randomizados (n=795), publicados entre 2003 e 2023, foram selecionados (VAL et al., 2023). As doses injetadas de TxB-

A variaram de 25 U a 140 U, o número de locais de injeção de 8 a 25 e tempo de tratamento entre 8 semanas a 6 meses. Os resultados desta revisão indicaram um benefício significativo da TxB-A no tratamento da TN, comparado a placebo e lidocaína, com menor ocorrência de uso de opioides em longo prazo (VAL et al., 2023). O mecanismo real do alívio da dor com TxB-A não é bem compreendido.

Mecanismos propostos são a capacidade da TxB-A inibir liberação de neurotransmissores envolvidos na sinalização dolorosa, prevenindo a sensação de dor. A TxB-A parece reduzir a entrada nociceptiva periférica ao inibir a liberação da substância P e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que desempenham papel importante na inflamação neurogênica (DURHAM et al. 2004; MENG et al. 2007; MENG et al. 2009). O uso da TxB-A também é capaz de modular a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α , e IL6 e interferir negativamente na sinalização de receptores como os receptores de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV-1) e dos receptores de potencial transitório anquirina tipo 1 (TRPA-1) (MORENILL-PALO et al., 2004; SHIMIZU et al., 2012; LORA et al. 2017; CHEN et al. 2021). Adicionalmente, a TxB-A também tem uma ação central indireta por meio da transdução de sinal mediada centralmente para o núcleo trigêmeo espinal (AOKI, 2005; MATAK et al. 2011).

O tratamento com TxB-A é relativamente seguro, porém complicações relacionadas à abordagem da injeção são comumente relatadas, tais como paralisia do nervo facial e assimetria facial, sensibilidade, dor, edema e inchaço no local da injeção (KUN-DARBOIS et al., 2015; NADERI et al., 2024). Outros efeitos adversos são fraqueza muscular, desconforto mandibular durante a abertura máxima da boca, e dificuldades de deglutição e mastigação. Complicações como hematoma no local da injeção, tontura e desconforto por todo o corpo também foram observadas. (COTÉ et

al., 2005; RAFFERTY et al., 2012; KIM et al., 2014). Ainda, pacientes que receberam tratamento com injeções repetidas com altas doses relataram alterações ósseas (RAPHAEL et al., 2014; LEE et al., 2017). Em revisão sistemática, que avaliou a segurança e os efeitos adversos da TxB-A no tratamento NT em nove estudos, os efeitos adversos mais comuns foram fraqueza regional temporária, sensibilidade nos locais de injeção e desconforto leve durante a mastigação, com resolução espontânea dos efeitos adversos em sua maioria (CANALES et al., 2019).

A maioria dos efeitos adversos relatados foi transitória e desapareceu espontaneamente, estando relacionada à técnica de injeção, devido a um conhecimento impreciso da anatomia do local dos músculos, nervos e, ou, de outros procedimentos de injeção. Assim, quanto mais precisa a TxB-A for injetada nos músculos-alvo, maior a probabilidade de melhora dos sintomas do paciente e menor o risco de efeitos adversos. Por exemplo, as injeções de TxB-A nos músculos masseter e temporal são as localizações mais simples dos músculos orofaciais, em comparação com a língua, o pterigoideo lateral e o pterigoideo medial (YOSHIDA, 2019; 2021; NADERI et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos e revisões sistemáticas apresentados neste trabalho, conclui-se que a TxB-A se mostra eficaz no tratamento da NT, com eventos adversos possivelmente controlados, de acordo com a qualificação do profissional frente às técnicas de aplicação. Contudo, o profissional deve se basear em uma avaliação abrangente para uso desse recurso terapêutico; não apenas baseada na intensidade da dor, ademais dos sintomas associados e da qualidade de vida do paciente.

Como perspectiva futura, ensaios clínicos randomizados com maior número de pacientes e períodos de mais longo acompanhamento são necessários para indicações terapêuticas mais precisas do uso da TxB-A no tratamento da NT, considerando técnicas de injeção, dosagem, duração do efeito, intervalo entre doses, e os efeitos adversos e as indicações para a terapia com toxina botulínica.

REFERÊNCIAS

AOKI, K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology**, v. 26, p. 785–793, 2005.

ATTAL, N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. **Revista de Neurología**, v. 175, p. 46–50, 2019.

BOHLULI, B; MOTAMEDI, M. H.K.; BAGHERI, S.C. et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endocrine**, v.111, p. 47-50, 2011.

BRAMELI, A; KACHKO; L, EIDLITZ-MARKUS, T. Trigeminal neuralgia in children and adolescents: experience of a tertiary pediatric headache clinic. **Headache**, v. 61, p. 137-42, 2021.

CANALES, G.T.; POLUHA, L.R.; LORA, V.M. et al. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects? **Clinical Oral Investigations**, v. 23, p. 3411–3421, 2019.

COTÉ, T.R.; MOHAN, A.K.; POLDER, J.A.; WALTON, M.K.; BRAUN, M.M. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. **Journal of American Academy of Dermatology**, v, 53, p. 407–415, 2005.

CHEN, W. J.; Niu, J.Q.; Yi-Ting Chen, Y.T. et al. Unilateral facial injection of Botulinum neurotoxin A attenuates bilateral trigeminal neuropathic pain and anxiety-like behaviors through inhibition of TLR2-mediated neuroinflammation in mice. **Journal of Headache and Pain**, v. 22, n. 1, p. 1–18, 2021.

DONG, M.; MASUYER, G.; STENMARK, P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. **Annual Review Biochemistry**, v.88, p. 811-837, 2019.

DURHAM, P.L.; CADY, R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. **Headache**, v. 44, p. 35-43, 2004.

FINNERUP, N.B.; ATTAL, N.; HAROUTOUNIAN, S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v.14, p. 162–173, 2015.

IHS. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. **Cephalalgia**, v. 24(Suppl1), p.9–160, 2004.

KAO, I.; DRACHMAN, D. B.; PRICE, D. L. Botulinum Toxin: Mechanism of Presynaptic Blockade. **Science**, v. 193, n. 4259, p. 1256–1258, 1976.

KIM, B.W.; PARK, G.H.; YUN, W.J. et al. Adverse events associated with botulinum toxin injection: a multidepartment, retrospective study of 5310 treatments administered to 1819 patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 25, p. 331–336, 2014.

KUN-DARBOIS, J.D.; LIBOUBAN, H.; CHAPPARD, D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. **Bone**, v. 77, p. 75–82, 2015.

LAMBRU, G.; ZAKRZEWSKA, J.; MATHARU, M. Trigeminal neuralgia: a practical guide **Practical Neurology**, v. 21, p. 392-402, 2021.

LEE, H.J.; KIM, S.J.; LEE, K.J.; YU, H.S.; BAIK, H.S. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: a longitudinal study. **The Korean Journal Orthodontics**, v. 47, n.4, p. 22–228, 2017.

LEE, S.H.; LEVY, E.I.; SCARROW, A.M.; KASSAM, A.; JANNETTA, P.J. Recurrent trigeminal neuralgia attributable to veins after microvascular decompression. **Neurosurgery**, v. 46, p. 356-61, 2000.

LORA, V. R. M.; CLEMENTE-NAPIMOGA, J.T.; ABDALLA, H. B. et al. Botulinum toxin type A reduces inflammatory hypernociception induced by arthritis in the temporomandibular joint of rats. **Toxicon**, v. 129, p. 52–57, 1 abr. 2017.

MAARBJERG, S.; GOZALOV, A.; OLESEN, J. et al. Trigeminal neuralgia- a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. **Headache**, v. 54, p.1574–82, 2014.

MATAK, I.; BACH-ROJECKY, L.; FILIPOVIĆ, B.; LACKOVIĆ, Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. **Neuroscience**, v. 86, p. 201–207, 2011.

MENG, J.; WANG, J.; LAWRENCE, G.; DOLLY, O.; SYNAPTOBREVIN, I. mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. **Journal of Cellular Science**, v. 120, p. 2864–2874, 2007.

MENG, J.; OVSEPIAN, S.V.; WANG, J. et al. Activation of TRPV 1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. **Journal of Neuroscience**, v. 29, p. 4981–4992, 2009.

MORENILLA-PALAO, C.; PLANELLS-CASES, R.; GARCÍA-SANZ, N.; FERRER-MONTIEL A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 24, p. 25665–25672, 11 jun. 2004.

MORRA, M.E.; ELGEBALY, A.; ELMARAEZY, A. et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials **The Journal of Headache and Pain**, v. 17, p. 63, 2016.

MOTAMEDI, M.H.K.; RAHMAT, H.; BAHRAMI, E. et al. Trigeminal neuralgia and radiofrequency. **Journal of the California Dental Association**, v. 37, p. 109-114, 2009.

NADERI, Y.; RAD, M.; KHORRAMI, Z. et al. Compared to oxcarbazepine and carbamazepine, botulinum toxin type A is a useful therapeutic option for trigeminal neuralgia symptoms: A systematic review. **Clinical Experimental Dental Research**, v. 10, n. 2, p. e8822024, 2024.

NOVO PEREIRA, I.; DURÃO, S.; HASSAN, H. et al. Botulinum toxin effects on biochemical biomarkers related to inflammation-associated head and neck chronic conditions: a systematic review of clinical research. **Journal of Neural Transmisson (Vienna)** 2025; doi: 10.1007/s00702-024-02869-w.

PIOVESAN, E.J.; TEIVE, H.G.; KOWACS, P.A. et al. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. **Neurology**, v. 65, n. 8, p. 1306-8, 2005.

RAJA, S.N.; CARR, D.B.; COHEN, M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, p.1976–1982, 2020.

RAFFERTY, K.L.; LIU, Z.J.; YE, W. et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. **Bone**, v. 50, p. 651–662, 2012.

RAPHAEL, K.G.; TADINADA, A.; BRADSHAW, J.M. et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. **J Oral of Rehabilitation**, v. 4, n. 8, p. 555–563, 2014.

SHIMIZU, T.; SHIBATA, M.; TORIUMI, H. ET AL. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. **Neurobiology of Disease**, v. 48, n. 3, p. 367–378, 2012.

SHEHATA, H.S.; EL-TAMAWY, M.S.; SHALABY, N.M.; RAMZY G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? **The Journal of Headache and Pain**, v.14, p. 92, 2013.

VAL, M.; DELCANHO, R.; FERRARI, M.; NARDIN, L.G.; MANFREDINI, D. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review. **Toxins**, v. 15, p. 541, 2023.

WU, C.J.; LIAN Y.J.; ZHENG, Y.K.; ZHANG, H.F.; CHEN, Y.; XIE, N.C. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Cephalalgia**, v. 32, n. 6, p. 443–50, 2012.

YOSHIDA, K. How do I inject botulinum toxin into the lateral and medial pterygoid muscles? **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 4, p. 285, 2016.

YOSHIDA, K. Botulinum neurotoxin therapy for lingual dystonia using an individualized injection method based on clinical features. **Toxins**, v. 11, p. 51, 2019.

YOSHIDA, K. Effects of Botulinum Toxin Type A on Pain among Trigeminal Neuralgia, Myofascial Temporomandibular Disorders, and Oromandibular Dystonia. **Toxins**, v. 13, p. 605, 2021.

ZAKRZEWSKA, J.M.; WU, J.; MON-WILLIAMS, M. et al. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. **Pain**, v. 158, p. 1166–74, 2017.

ZÚÑIGA, C.; DÍAZ, S.; PIEDIMONTE, F.; MICHELI, F. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. **Archivos de Neuro-psiquiatria**, v. 66, n. 3A, p. 500–3, 2008.