

Terapias farmacológicas para a neuralgia do trigêmeo: revisão de literatura

Pharmacological therapies for trigeminal neuralgia: literature review

Terapias farmacológicas para la neuralgia del trigémino: revisión de la literatura

Lucas Gabriel Silva Ferreira¹, Isadora Rocha Rosa²,
Rita de Cássia Silva de Oliveira³

1. Discente de Odontologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), Faculdade de Odontologia (FO-UFPA). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7201-1142>

2. Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6490-7881>

3. Farmacêutica-Bioquímica, Doutora em Ciências Farmacêuticas (USP), Professora Adjunta do curso de Medicina, Departamento de Morfologia e Ciências Fisiológicas, Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3835-1183>

Resumo

Introdução. A neuralgia do trigêmeo é uma dor orofacial aguda e paroxística limitada a uma ou mais divisões do V nervo craniano com etiologia, em geral, pouco conhecida. **Objetivo.** Avaliar os tratamentos farmacológicos tradicionais e apresentar as novas alternativas atualmente difundidas. **Método.** Revisão de literatura em bases de dados limitada a artigos recentes publicados a partir de 2010. **Resultados.** 29 artigos foram incluídos, nos quais os antiepiléticos se revelam como principal farmacoterapia. Já como via alternativa vem se destacando a toxina botulínica, a lidocaína e a calcitonina. **Discussão.** As terapias convencionais apresentam efeitos adversos que muitas vezes são responsáveis pelo insucesso do tratamento, por isso novas vias farmacoterápicas são exploradas com o intuito de contornar os obstáculos das terapias convencionais. **Conclusão.** A individualidade do paciente e a relação risco-benefício são fatores que carecem de atenção para o sucesso e adesão do paciente ao tratamento.

Unitermos. Nervos trigêmeo; Dor facial; Terapêutica

Abstract

Introduction. Trigeminal neuralgia is an acute and paroxysmal orofacial pain limited to one or more divisions of the V cranial nerve with generally little-known etiology. **Objective.** Evaluate traditional pharmacological treatments and present the new alternatives currently disseminated. **Method.** Literature review in databases limited to recent articles published from 2010. **Results.** 29 articles were included, in which antiepileptics are the main pharmacotherapy. As an alternative route, botulinum toxin, lidocaine and calcitonin have been highlighted. **Discussion.** Conventional therapies have adverse effects that are often responsible for treatment failure, so new pharmacotherapeutic pathways are explored in order to overcome the obstacles of conventional therapies. **Conclusion.** The individuality of the patient and the risk-benefit relationship are factors that need attention to the success and adhering of the patient to treatment.

Keywords. Trigeminal nerve; Facial pain; Therapeutics

Resumen

Introducción. La neuralgia del trigémino es un dolor agudo de paroxismo orofacial limitado a una o más divisiones del nervio craneal V con etiología generalmente poco conocida.

Objetivo. Evaluar los tratamientos farmacológicos tradicionales y presentar las nuevas alternativas actualmente diseminadas. **Método.** Revisión de la literatura en bases de datos limitadas a artículos recientes publicados desde 2010. **Resultados.** Se incluyeron veintinueve artículos, en los que los antiepilépticos son la farmacoterapia principal. Botulinum, lidocaína y calcitonina se destacaron como una ruta alternativa. **Discusión.** Las terapias convencionales tienen efectos adversos que a menudo son responsables del fracaso del tratamiento, por lo que se exploran nuevas vías farmacoterapéuticas para superar los obstáculos de las terapias convencionales. **Conclusión.** La individualidad del paciente y la relación riesgo-beneficio son factores que necesitan atención para el éxito del paciente y la adherencia al tratamiento.

Palabras clave. Quinto nervio craneal; Dolor facial; Terapéutica

Trabalho realizado na Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém-PA, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 25/04/2022

Aceito em: 21/07/2022

Endereço de correspondência: Rita de Cássia S de Oliveira. Passagem Pinto Marques 164 casa 10. Bairro Castanheira. CEP 66645-550. Belém-PA, Brasil. E-mail: rita.oliveira@uepa.br

INTRODUÇÃO

O nervo trigêmeo é o quinto nervo craniano (NC V) e possui 3 ramificações: oftálmico, maxilar e mandibular¹⁻³. É considerado um nervo de função mista, com fibras sensitivas e motoras¹, com predomínio de funções sensitivas².

Os três ramos são responsáveis pela sensibilidade somática da face². O ramo oftálmico (V1) é um ramo sensitivo^{3,4}, que inerva o terço superior da face^{1,3,4}. O nervo maxilar (V2), por sua vez, inerva o terço médio¹, atuando também como nervo sensitivo⁴. A porção motora do trigêmeo corresponde ao ramo mandibular²⁻⁴. Esse ramo é responsável por inervar os músculos que participam da mastigação^{1,2,4}, mas também tem funções sensitivas, assim como os outros⁴.

A neuralgia do trigêmeo (NT), de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – *International Association for the Study of Pain*), é uma dor orofacial limitada a uma ou mais divisões do nervo

trigêmeo⁵. Ela é caracterizada como uma dor recorrente, que pode ser descrita como um choque elétrico, de duração breve, de até 2 minutos, e com início abrupto^{5,6}.

A NT pode se manifestar de maneira puramente paroxística, ou seja, sem dor contínua³; ou ainda com dor facial concomitante e persistente^{4,5,7}. É caracterizada por episódios de dor unilateral, na grande maioria dos casos⁸, descritas como agudas^{5,7}.

É uma dor muito repentina e inesperada^{3,5,9}, pode ocorrer de maneira espontânea ou então ser desencadeada por estímulos simples, não nocivos, como a fala, a mastigação ou até mesmo uma brisa leve^{7,10,11}.

A crise paroxística pode durar apenas uma fração de segundo, porém os paroxismos podem se repetir muitas vezes ao dia^{5,6}, após um período de tempo. Durante esse período, conhecido como período refratário, não há indução de sintomatologia¹. Esse período possui o seu mecanismo fisiopatológico ainda incompreendido⁵.

As dores paroxísticas da NT podem se intensificar em ambientes mais frios e também em quadros de ansiedade e depressão, e ainda em situações de fadiga, por exemplo¹.

Ainda de acordo com a IASP, a NT é causada ou iniciada por uma lesão primária ou disfunção nervosa¹. Entretanto, de modo geral, a etiologia dessa condição é pouco conhecida^{1,12}.

Porém, é comum que a causa esteja ligada a uma compressão neurovascular^{1,5,7,12,13}, uma condição chamada

de conflito neurovascular com compressão⁷, que gera, como consequência uma desmielinização^{1,9,12,14}.

Em termos epidemiológicos, a NT atinge, em média, 4,3 pessoas em cada 100 mil, sendo mais afetados indivíduos do sexo feminino^{1,5,14-16}, em uma média de 3 mulheres para cada 2 homens^{1,13}.

Além disso, as maiores queixas estão relacionadas ao ramo mandibular em detrimento do maxilar, em uma média de 60% e 30% para cada caso, respectivamente^{1,17}. Esse problema é menos recorrente em pessoas com idade inferior a 40 anos, sendo mais comum em pessoas acima de 60 anos^{1,5,17}.

O diagnóstico, em casos de compressão vascular, é facilitado pela ressonância magnética, a qual permite a identificação dessa condição^{1,9}. No entanto, não há exames laboratoriais ou de imagem definidos que indiquem com especificidade a NT⁵.

Uma boa anamnese é a melhor forma de chegar a um diagnóstico^{1,5}. Desse modo, pode-se compreender o histórico individual e familiar do paciente^{1,5,7} e principalmente obter informações sobre a localização da dor, a fim de não confundir as diferentes dores orofaciais^{1,5,8}.

Este estudo tem a finalidade de discutir as principais formas de tratamento farmacológico para a NT, evidenciando os mecanismos de ação dos fármacos utilizados e a resposta biológica gerada em relação a essa condição. Além disso, pretende-se apresentar as formas mais recentes de manejo farmacológico que têm sido difundidas.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados da *National Library of Medicine*, USA em sua interface PubMed (www.pubmed.com.br), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (lilacs.bvsalud.org), Scientific Electronic Library Online (SciElo) (scielo.org) e Science Direct (www.sciencedirect.com), e de livros científicos, a partir da pergunta norteadora: 'quais as terapias farmacológicas disponíveis para a neuralgia do trigêmeo?'

Assim, foram utilizados como palavras-chave os seguintes termos: "Neuralgia do trigêmeo", "Tratamento", "Tratamento farmacológico", "Fisiopatologia" e "Diagnóstico", separados e em combinação de operadores booleanos.

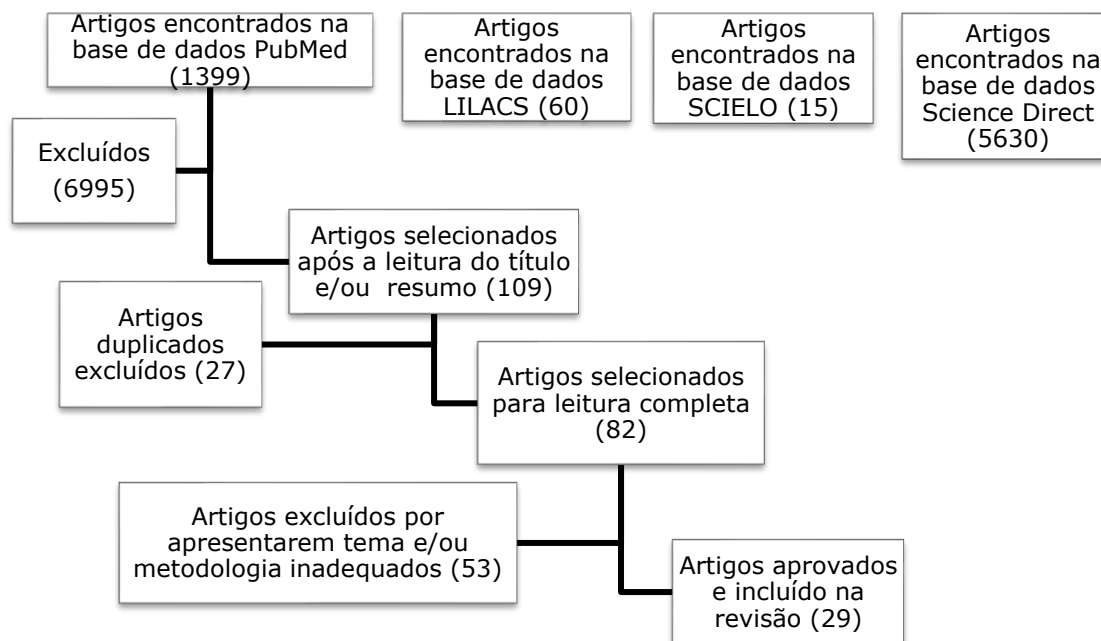
Essa foi uma pesquisa integrativa retrospectiva de artigos publicados majoritariamente entre 2010 e 2022. Quanto à língua, consultou-se artigos escritos em português, inglês, espanhol e dinamarquês. Os critérios de inclusão dos artigos foram relatos de caso e ensaios clínicos. Já os critérios de exclusão foram cartas, editoriais, outras revisões de literatura, duplicidade, artigos que não foram claros ou não se encaixavam na temática pesquisada e não eram *open access*.

RESULTADOS

Nessa pesquisa, os artigos encontrados na PubMed foram 1399, na LILACS 60, na SCIELO 15 e na Science direct 5630, seguindo as estratégias de pesquisa. Destes, foram selecionadas na pesquisa primária, 109 trabalhos.

Já para a segunda triagem, onde foram excluídos artigos que não se adequavam à temática ou não continham informações relevantes para a abordagem deste estudo, apenas 29 trabalhos foram aprovados para compor essa revisão sistemática, por estarem de acordo com a proposta da pesquisa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos estudos identificados e incluídos.



A Tabela 1 mostra, com base em toda a revisão de literatura, os principais fármacos utilizados para o tratamento da NT, assim como seus principais efeitos adversos.

Além desses fármacos mais comumente utilizados, a revisão apontou novas alternativas que visam driblar as possíveis dificuldades das terapias já conhecidas. A mais citada em estudos é a toxina botulínica^{6,14,18-20}.

Outras alternativas encontradas foram o bloqueio do nervo por anestésico local com lidocaína^{7,16,21}, bem como a calcitonina agindo como analgésico²²⁻²⁴.

Os efeitos adversos dessas novas alternativas farmacológicas, que podem variar desde cefaleia^{7,16} a paresia facial leve e transitória¹⁹, são bem menores quando comparadas com as terapias recorrentes^{7,23}.

Tabela 1. Fármacos tradicionais utilizados para o tratamento da neuralgia do trigêmeo com principais efeitos adversos.

Fármaco	Efeitos adversos
Carbamazepina ^{1,7,14}	Sedação, ataxia, visão embaçada, tonturas, náuseas, xerostomia
Fenitoina ^{1,7,8,13}	Ataxia, vertigem, hipertrofia gengival, hirsutismo
Oxcarbazepina ^{1,5,7,8}	Náuseas, tontura, vômito, sonolência e xerostomia
Gabapentina ^{1,7,8}	Sedação, tontura, fadiga e sonolência
Lamotrigina ^{1,7,8}	Tontura, sedação, náusea, cefaleia, ataxia e diplopia
Topiramato ^{7,8}	Sedação, parestesia, diplopia, tontura, diarreia, falta de concentração, tontura e comprometimento da memória

DISCUSSÃO

A neuralgia do trigêmeo pode ser classificada como clássica (idiopática ou sintomática)^{1,19} ou ainda secundária^{1,11,25}. Geralmente, a primeira está ligada a uma compressão neurovascular^{9,14}, como já dito, enquanto a segunda está ligada a outros problemas, como a esclerose múltipla^{1,14,25}.

Por isso, há uma importância indicada por estudos para o uso da ressonância magnética^{5,9}, a fim descartar possíveis problemas adjacentes, como tumores ou a própria esclerose múltipla^{1,5,9}.

Para o tratamento da NT clássica, deve-se levar em consideração a dificuldade do diagnóstico^{1,8}, bem como, mesmo perante a um diagnóstico, a dificuldade de encontrar uma causa específica^{1,26}.

Após se identificar o problema, a primeira escolha dos profissionais para o tratamento da NT são os antiepiléticos^{1,7,8}. O mecanismo de ação desses fármacos consiste em inibir a despolarização neuronal anômala⁷.

De maneira mais explicativa, os antiepiléticos potencializam a ação do GABA e bloqueiam a função dos canais dependentes de voltagem (Na^+ e Ca^{2+}). Desse modo, potencializa-se o impulso inibitório (gabaérgico) ao passo que interfere na comunicação excitatória (glutamato)⁷.

A carbamazepina, o principal fármaco utilizado para o tratamento da NT¹⁴, afeta a excitabilidade da membrana justamente por ações sobre os canais de sódio dependentes de voltagem⁷.

Essa ação da carbamazepina ocorre quando há estimulação de alta frequência, bloqueando, assim, a propagação do sinal elétrico. Ou seja, ocorre bloqueio preferencial em células em excitação repetitiva⁷.

Já no caso da fenitoína, há uma preferência pelo bloqueio ao canal inativo, dificultando sua recuperação^{1,7,8}. Foi o primeiro fármaco que mostrou resultados eficientes para o tratamento da NT^{1,7}.

A oxcarbazepina é um pró-fármaco com menor indução do CYP3A4 e do UGT em relação à carbamazepina, porém possui um mecanismo de ação semelhante⁵. Estudos sugerem uma maior segurança do perfil farmacocinético da oxcarbazepina^{5,7}.

Geralmente, analisa-se a carbamazepina com um fármaco de primeira linha para o tratamento da NT, porém com muitos efeitos adversos. Dessa maneira, a oxcarbazepina se apresenta como uma melhor opção devido ao menor risco de interações medicamentosas, além da melhor tolerabilidade^{5,16}.

Entretanto, a eficácia da oxcarbazepina para a NT ainda carece de evidências mais concretas⁵. Um relato de caso mostrou uma eficácia com melhora significativa em um paciente com síndrome dolorosa complexa na região orofacial²⁷, o que pode se mostrar como um fortalecimento para a ação analgésica da oxcarbazepina para a NT.

Outros fármacos antiepiléticos como a gabapentina, a lamotrigina e o topiramato também podem ser utilizados na terapia da NT^{1,7,8}. O fato é que todos os antiepiléticos causam

efeitos adversos que muitas vezes podem prejudicar a continuidade do tratamento^{7,16}.

A falha do tratamento farmacológico da NT, em muitos casos, deve-se mais à descontinuação da terapia, pelo próprio paciente, devido aos efeitos adversos, do que por situações de ineficácia^{4,5,7}.

Com base em dados publicados em um estudo, pode-se constatar que 50% dos pacientes obtiveram sucesso no tratamento farmacológico, sem efeitos adversos, porém 25% sofreram efeitos adversos considerados intoleráveis²¹. Sendo a dor orofacial, como um todo, um problema que afeta de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes^{7,16,28,29}, uma terapia com muitos efeitos adversos pode se tornar inviável^{5,7,28}.

Por conta disso, novas alternativas farmacológicas se desenvolvem com o intuito de abranger pessoas com dificuldades em se adequar com os tratamentos convencionais, seja por efeitos adversos ou por outros motivos e, ainda, evitar procedimentos cirúrgicos invasivos ou contraindicados, em alguns casos^{7,14,16,28}.

A principal alternativa estudada é a neurotoxina botulínica (BoNT). A BoNT do tipo A (BoNT/A) atua como um bloqueador neuromuscular local⁶, inibindo a liberação de acetilcolina (ACh) nas terminações nervosas colinérgicas dos nervos motores^{6,14}.

Essa ação impede a ligação das vesículas de ACh na membrana, bloqueando a comunicação sináptica^{6,14}. Com

relação à NT, a BoNT/A tem se mostrado promissora, com estudos resultando em redução ou eliminação da dor^{14,18}.

Um ensaio clínico randomizado demonstrou resultados positivos para a o tratamento da dor miofacial mastigatória com o uso da BoNT/A aliada à acupuntura¹⁹.

Além disso, um estudo pré-clínico duplo-cego e controlado por placebo demonstrou efeitos promissores da BoNT/A como tratamento da NT, inibindo o comportamento da dor durante a fase inflamatória²⁰.

A lidocaína é outra droga que pode ser utilizada, segundo a literatura, topicamente no alívio da dor neuropática. Originalmente, atuam como anestésicos locais, bloqueando o início e a propagação do potencial de ação ao impedirem o aumento da condutância de Na⁺ dependente de voltagem¹⁶.

Uma alternativa proposta seria a combinação entre a farmacoterapia convencional e o bloqueio anestésico com lidocaína dos ramos periféricos do nervo trigêmeo^{7,16}. Um estudo piloto com 13 pacientes demonstrou uma eficácia promissora, porém necessitada de mais comprovações¹⁶.

Um outro estudo observou o alívio da dor durante 3 a 172 semanas em 12 de 35 doentes. Esse resultado ocorreu após o bloqueio anestésico dos ramos mandibular e maxilar do nervo trigêmeo ou do glânglio trigeminal com lidocaína²¹.

Outra via alternativa estudada para o tratamento da neuralgia do trigêmeo é a calcitonina²². A calcitonina é, originalmente, um polipeptídeo responsável pela regulação de cálcio no organismo^{22,23}.

Propõe-se que o mecanismo de ação analgésico esteja relacionado principalmente à inibição de prostaglandinas, aumento dos níveis de endorfinas e interferência no fluxo de cálcio iônico na membrana neuronal, que geram alterações no limiar da dor²⁴.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego demonstrou um alívio significativo da dor em pacientes submetidos a um tratamento associado de lidocaína e calcitonina, sugerindo a possibilidade de administrar a neuralgia do trigêmeo com a calcitonina²².

CONCLUSÃO

A presença de estudos relacionados às vias alternativas para a terapia farmacológica da neuralgia do trigêmeo possibilita uma reflexão acerca da necessidade da constante busca por conhecimento.

A individualidade dentro das ciências da saúde precisa ser devidamente reconhecida a fim de fornecer ao paciente as melhores possibilidades enquadradas dentro de sua própria realidade.

Uma vez que a relação risco-benefício é cada vez mais levada em conta pelo prescritor, o sucesso da terapia é factível de ser alcançado, a partir da adesão pelo paciente ao tratamento proposto. Dessa forma, é necessário conhecer as terapias convencionais, mas também conhecer outras vias de terapias farmacológicas para que o paciente seja respeitado quanto a sua individualidade e a suas limitações.

Novas evidências acerca das vias farmacológicas alternativas para o tratamento da neuralgia do trigêmeo devem ser cada vez mais apresentadas a comunidade científica, a fim de enriquecer as possibilidades de seleção da melhor terapêutica, com o mínimo de efeitos adversos e resgate da qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1.Luna EB, Graça LFA, Silva DCO, Bérzin F, Silva Z, Sousa GC, *et al.* Aspectos anatômicos e patológicos da neuralgia do trigêmeo: uma revisão da literatura para estudantes e profissionais da saúde. *Biosci J* 2010;26:661-74.
<https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/7138>
- 2.Faraj KOA, Silva GG, Sliva LFB, Lima JGC, Neto AFR, França GM, *et al.* Relação do nervo trigêmeo com a odontologia: revisão da literatura. *RvACBO* 2020;9:11-4.
<http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/481/557>
- 3.Chaves JPG, Oliveira TVHF, Francisco AN, Trintinalha MO, Carvalho NVP. Trigeminal neuralgia recurrence: a comparison of microvascular decompression and percutaneous balloon compression: a five years follow-up study. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;79:51-5.
<https://doi.org/10.1590/0004-282X-anp-2020-0115>
- 4.Edvinsson JCA, Viganò A, Alekseeva A, Alieva E, Arruda R, De Luca C, *et al.* The fifth cranial nerve in headaches. *J Headache Pain* 2020;21:65. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1>
- 5.Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017;37:648-57.
<https://doi.org/10.1177/0333102416687280>
- 6.Naranjo M, Ma R. El uso de toxina botulínica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (V para craneal). *Odvts* 2018;20:43-50.
<http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.33764>
- 7.Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Neuralgia do Trigêmeo: Aspectos Básicos e Clínicos. *Curr. Neurofarmacol* 2020;18:109-19.
<https://doi.org/10.2174%2F1570159X17666191010094350>
- 8.Khan M, Nishi SE, Hassan SN, Islam MA, Gan SH. Neuralgia do trigêmeo, neuralgia do glossofaríngeo e síndrome da disfunção da dor miofascial: uma atualização. *Pain Res Manag* 2017;2017:1-18.
<https://doi.org/10.1155/2017/7438326>
- 9.Villalonga JF, Saenz A, Baldoncini M, Pailler JI, López-Elizalde R, Campero A. Conflicto neurovascular trigeminal: ¿Cuál es el factor predictor más confiable? *Rev Argent Neuroc* 2020;34:76-84.
<https://www.ranc.com.ar/index.php/revista/article/view/70>

10. Tanganeli JPC, Haddad DS, Bussadori SK. Photobiomodulation as an adjuvant in the pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. Case report. *BrJP* 2020;3:285-7. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200042>
11. González Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev El Dolor* 2010;19:34-53. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-682508>.
12. Maarbjerg S, Heinskou TB, Wolfram F, Rochat P, Brennum J, Bendsten L. Diagnóstico e tratamento da neuralgia do trigêmeo. *Ugeskr Laeger* 2016;178:2-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460468/>
13. Tacon KCB, Ribeiro-Rotta RF, Marcelo VC, Parreira SLS. Percepção de médicos e cirurgiões-dentistas sobre a fisiopatologia da neuralgia do trigêmeo. *Rev Soc Bas Clín Med* 2015;13:175-9. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-774721>
14. Romero JGAJ, Pedras RBN, Leite CMA. Toxina botulínica no manejo da dor da neuralgia do trigêmeo: revisão de literatura. *BrJP* 2020;3:366-73. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200185>
15. Posso IP, Palmeira CCA, Vieira EBM. Epidemiologia da dor neuropática. *Rev Dor* 2016;17(supl.1):11-4. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160039>
16. Di Stanio F, Ojango C, Dugoni D, Di Lorenzo L, Massala S, Delfini R, *et al.* Combinação de farmacoterapia e bloqueio anestésico com lidocaína sobre os ramos periféricos trigeminais no tratamento da neuralgia do trigêmeo: um estudo piloto. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:660-4. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150077>
17. Costa GMF, Leite CMA. Neuralgia do trigêmeo: mecanismos periféricos e centrais. *Rev Dor* 2015;16:297-301. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150061>
18. Kowacs PA, Utiumi MAT, Nascimento FA, Piovesan EJ, Teive HAG. OnabotulinumtoxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:877-84. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150109>
19. De La Torres Canales G, Câmara-Souza MB, Poluha RL, Grillo CM, Conti PCR, De Sousa MRL, *et al.* Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci* 2021;29:1-10. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-1035>
20. Piovesan EJ, Leite LS, Teive HG, Kowacs PA, Mulinari RA, Randuz V, *et al.* Toxina botulínica do tipo-A no tratamento preemptivo da dor trigeminal aguda: estudo pré-clínico duplo cego placebo controlado. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:56-63. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000100012>
21. Han KR, Kim C, Chae YJ, Kim DW. Eficácia e segurança da lidocaína de alta concentração para bloqueio do nervo trigêmeo em pacientes com neuralgia do trigêmeo. *Int J Clin Pract* 2007;62:248-54. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01568.x>

22. Yazdani J, Khorshid Khiav R, Ghavimi MA, Mortazavi A, Jabbari Hagh E, Ahmadpour F. Calcitonina como agente analgésico: revisão dos mecanismos de ação e das aplicações clínicas. *Rev Bras Anesthesiol* 2019;69:594-604. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.08.003>
23. Ito A, Yoshimura M. Mechanisms of the analgesic effect of calcitonin on chronic pain by alteration of receptor or channel expression. *Mol Pain* 2017;13:1-11. <https://doi.org/10.1177/1744806917720316>
24. Obregon O, Brito S, Rojas E, Contreras R, Vecchionacce H, Lares M. Tratamiento de la neuropatía diabética periférica con calcitonina. *AVFT* 2006;25:85-91. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642006000200009&lng=en
25. Neira A, Olaya A. Tratamento farmacológico da dor orofacial. Revisão. *Rev MED* 2010;18:58-66. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670841>
26. Araújo DO, Tabarelli LFP, Lynch LF. Trigeminal neuralgia after corneal transplantation – a case report. *Rev Bras Oftalmol* 2021;80:1-4. <https://doi.org/10.37039/1982.8551.20210027>
27. Kreiner M. Síndromes dolorosos complejos de la región craneofacial: reporte de un caso combinado Neuralgia trigeminal Síndrome Cluster. *Odontol Urug* 1997;46:14-9. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/2614>
28. Campos WK, Linhares MN. A prospective study of 39 patients with trigeminal neuralgia treated with percutaneous balloon compression. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;62:221-6. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000200016>
29. Batista RR, Farias CVS, Da Mata J, Ferreira JB. Eficácia do tratamento fisioterapêutico em mulheres com disfunções tempomandibulares: uma revisão integrativa da literatura. *Fisioter Bras* 2022;23:173-87. <https://doi.org/10.33233/fb.v23i1.4476>