

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

FERNANDA TEIXEIRA
MARIA ISABELA KOIKE
MARINA GUIMARÃES FRAGA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA NEURALGIA TRIGEMINAL
CLÁSSICA:**

Uma revisão da literatura

BELO HORIZONTE

2018

FERNANDA TEIXEIRA
MARIA ISABELA KOIKE
MARINA GUIMARÃES FRAGA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA NEURALGIA TRIGEMINAL
CLÁSSICA:**

Uma revisão da literatura

Trabalho apresentado à Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como parte das exigências para a obtenção do título de especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Estevão Teixeira

BELO HORIZONTE

2018

RESUMO

De acordo com nova classificação, a Neuralgia do Trigêmeo (NT) é definida como uma dor atribuída a uma lesão ou doença do nervo trigêmeo (V par de nervo craniano). Trata-se de uma desordem caracterizada por paroxismos de dor facial recorrente, unilateral com distribuição em uma ou mais divisões de nervo trigeminal, sem radiação além. A NT apresenta três subtipos, distinguindo-se entre si de acordo com sua fisiopatologia: neuralgia do trigêmeo clássica (NTC), neuralgia do trigêmeo secundária (NTS) e neuralgia do trigêmeo idiopática (NTI). A NTC é causada pela compressão vascular da raiz do nervo trigeminal, e é a forma mais comum de dor neuropática craniofacial, considerada umas das causas de dor mais severa que uma pessoa pode experimentar.

A neuralgia trigeminal clássica é uma condição peculiar dentro das dores neuropáticas, apresentando frequentemente uma boa resposta à terapia medicamentosa. Os fármacos utilizados no manejo dessa dor, por sua vez, muitas vezes implicam em efeitos colaterais importantes, levando à impossibilidade de manutenção do seu uso pelos pacientes. Por esse motivo, seu tratamento pode ser desafiador mesmo com as várias opções de condutas disponíveis. Escolher a melhor estratégia de tratamento para o paciente exige conhecimento e experiência do profissional de saúde. Fármacos anticonvulsivantes, relaxantes musculares e agentes neurolépticos estão entre as principais opções. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão atualizada da literatura sobre as medicações utilizadas para tratamento da neuralgia do trigêmeo clássica.

O tratamento farmacológico utilizando a carbamazepina como monoterapia segue como a primeira opção terapêutica, seguida da oxcarbazepina. As opções de terceira linha incluem uma diversidade de fármacos bem como suas possíveis associações, além de infiltrações com toxina botulínica e dos procedimentos cirúrgicos como a descompressão microvascular que são mais frequentemente utilizados em casos de pacientes refratários. Os bloqueadores seletivos de canais de sódio dependentes de voltagem (NaV), atualmente em desenvolvimento, podem ser uma opção farmacológica alternativa no futuro próximo.

Palavras-chave: neuralgia do trigêmeo, tratamento farmacológico, paroxismo, medicação.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	06
2. OBJETIVO.....	13
3. METODOLOGIA	14
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	16
5. CONCLUSÕES	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Cefaleias (IHS) e a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) definem a Neuralgia do Trigêmeo (NT) como uma dor atribuída a uma lesão ou doença do nervo trigêmeo (V par de nervo craniano). Trata-se de uma desordem caracterizada por paroxismos de dor facial recorrente, unilateral com distribuição em uma ou mais divisões de nervo trigeminal, sem radiação além (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, 2013).

A dor apresenta todas as características: súbita, intensidade severa, breve, de início e término abruptos, qualidade em choque elétrico, tiro, facada ou fisgada, e desencadeada por estímulos inócuos dentro da distribuição trigeminal afetada (DI STEFANO *et al*, 2017).

A Neuralgia do Trigêmeo pode desenvolver-se sem causa aparente, ou ser consequente de outro transtorno diagnosticado. Além disso, pode haver dor contínua concomitante de intensidade moderada dentro da (s) distribuição (ões) da (s) divisão (ões) nervosa (s) afetada (s). De acordo com a recente classificação, a NT apresenta três subtipos, distinguindo-se entre si de acordo com sua fisiopatologia: neuralgia do trigêmeo clássica (NTC), neuralgia do trigêmeo secundária (NTS) e neuralgia do trigêmeo idiopática (NTI) (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, 2013).

A NT Idiopática ocorre sem causa aparente, a NT Clássica é causada pela compressão vascular da raiz do nervo trigeminal e a NT Secundário é consequente de uma doença neurológica subjacente identificável. Os critérios diagnósticos para

os subtipos de Neuralgia do Trigêmio baseiam-se em uma revisão completa das suas características clínicas e etiológicas (CRUCCU, 2016). Se houver déficit neurológico associado ou em casos de suspeita de outras causa associada, exames complementares devem ser solicitados.

A neuralgia do trigêmeo clássica (NTC) é a mais comum dentre os subtipos e desenvolve-se por compressão neurovascular (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, 2013). A compressão vascular sobre o nervo trigêmeo provoca desmielinização focal crônica e hiperexcitabilidades das fibras nociceptivas, levando ao quadro de dor paroxística descrito. O diagnóstico da NTC é essencialmente clínico, dependendo criticamente da descrição pelo paciente de acessos de dor patognomônica (ZAKRZEWSKA, 2002). Não há déficit neurológico clinicamente evidente. A definição precisa das manifestações características da NTC é, portanto, mandatária e os critérios diagnósticos devem incluir variantes do fenótipo clínico e incorporar a etiologia da NT (CRUCCU *et al*, 2016).

Na NTC, o exame de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) evidenciará compressão vascular com alterações morfológicas na raiz do nervo trigeminal. A compressão vascular está associada à proximidade da artéria cerebelar superior com a raiz sensitiva do nervo trigêmeo. Em um estudo recente de meta-análise, o contato neurovascular foi identificado em 471 de 531 nervos sintomáticos (89%) e em 244 de 681 nervos assintomáticos, indicando uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade da RMN (ANTONINI *et al*, 2014). O deslocamento do nervo ou atrofia neural aumentam a especificidade do exame para 97% e o grau de alteração morfológica da raiz neural é terapeuticamente relevante (LEAL *et al*, 2014;

MAARBJERG *et al*, 2015). É importante ressaltar que os estudos citados se basearam no diagnóstico clínico da NTC, previamente ao exame de RMN.

Exames de neuroimagem podem ser solicitados para ajudar na distinção entre a Neuralgia do Trigêmio Clássica da Neuralgia do Trigêmio Secundária. Cerca de 15% de pacientes com NT revelam uma patologia neurológica importante ao exame de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (GRONSETH *et al*, 2008). A etiologia da Neuralgia do Trigêmio permanece sem causa aparente (idiopática) em 11% dos pacientes, mesmo após investigação por RMN (LEAL *et al*, 2011; LEE *et al*, 2014; ANTONINI *et al*, 2014).

Classicamente, de acordo com estudos iniciais, a Neuralgia Trigeminal apresenta um incidência de três a cinco indivíduos a cada 100.000, sendo mais comum em mulheres (1.74:1) e em pessoas na faixa etária entre 50 a 69 anos de idade (KATUSIC *et al*, 1990). Recentemente, através de uma revisão sistemática, De Toledo e colaboradores (2016) avaliaram a prevalência da Neuralgia do Trigêmio em estudos observacionais populacionais. A prevalência da NT variou de 0,03% a 0,3%, indicando que não há um consenso na literatura sobre a prevalência real dessa patologia. Baseado em evidências limitadas, os achados dessa revisão sistemática identificaram que o gênero feminino é mais afetado, principalmente após a 4^a década de vida. Os ramos mais frequentemente acometidos são os maxilares e mandibulares (De Toledo *et al*, 2016).

Embora represente uma condição pouco prevalente na população, a NTC é a forma mais comum de dor neuropática crâniofacial, sendo considerada a causa da dor mais severa que uma pessoa pode experimentar. Frequentemente, a NTC resulta em disfunção psicossocial importante, afetando significativamente a qualidade de vida do indivíduo e frequentemente levando à perda de peso.

Trata-se de um transtorno álgico facial bem distinto, com paroxismos que podem durar até dois minutos, mas usualmente apresentando duração de alguns segundos (CRUCCU *et al*, 2016). A frequência dos acessos de dor podem variar de um a cinquenta episódios ao dia (MAARBJERG *et al*, 2014). O curso da NTC pode ser remitente ou recorrente com períodos de exacerbação. Um estudo recente com 200 pacientes apresentando NTC, não encontrou evidências que apoiem um aumento na frequência ou duração dos paroxismos da dor com a duração da doença (DI STEFANO *et al*, 2014). Até 63% dos pacientes acometidos podem apresentar períodos de completa remissão, variando de semanas a anos sem apresentar os sintomas (MAARBJERG *et al*, 2014).

Os sintomas dolorosos da NTC nunca ultrapassam a linha média da face, porém podem ocorrer bilateralmente, muito raramente. Relatos ocasionais de NTC bilateral referem a episódios sucessivos de dor unilateral, variando o lado da face acometido, e não acometendo os dois lados simultaneamente (BOZKURT *et al*, 2012). Em alguns casos graves, pode haver a contração dos músculos mímicos da face lado afetado (tique doloroso). Sintomas autonômicos também podem estar presentes como o lacrimejamento e/ou vermelhidão do globo ocular. O desconforto álgico costuma não ocorrer enquanto o paciente dorme e ser mais intensa no período da manhã.

Pacientes podem relatar a dor como espontânea, mas os paroxismo são provocado pela estimulação de territórios trigeminais cutâneos ou mucosos (pontos ou zonas de gatilho). As zonas de gatinho e a distribuição da dor percebida podem estar dissociadas, um fenômeno que foi interpretado como sinal de excitação cruzada entre a fibras aferentes somatossensoriais (DEVOR *et al*, 2002). A dor é normalmente desencadeada por estímulos ou movimentos mecânicos triviais e

inócuos no lado afetado da face, tais como, fazer a barba, mastigar, falar, escovar os dentes ou até mesmo pelo ar frio.

Na *Neuralgia do trigêmio clássica puramente paroxística*, após um paroxismo, há um período refratário durante o qual a dor não pode ser desencadeada e os pacientes relatam remissão completa de desconforto. No subtipo *Neuralgia do trigêmio clássica com dor facial persistente concomitante*, o indivíduo relata uma dor de fundo prolongada na área afetada, normalmente descrita como uma dor contínua ou quase contínua de qualidade diferente da dor paroxística. As descrições comuns dessa dor prolongada incluem peso, latejante, aperto, queimação e formigamento entre as crises de dor lancinante. Sua distribuição é coincidente com a da dor paroxística, flutuações na intensidade e períodos de remissão e recidiva estão associados aos da dor paroxística também, indicando uma íntima relação entre as duas (MAARBJERG *et al*, 2014; BRISMAN 2013).

A NTC assume um lugar de destaque na odontologia, uma vez que muitos pacientes com acreditam que a dor pode ser de origem dentária e procuram o Cirurgião Dentista para atendimento. É comum encontrar indivíduos com neuralgia do trigêmeo que submeteram-se a diversos procedimentos dentários na tentativa de alívio da dor, como tratamentos endodônticos ou mesmo extrações dentárias. Infelizmente, como a origem do problema não está nos dentes, mesmo após a exodontia a dor permanece. Para evitar procedimentos contraindicados como esses e iatrogenias, é preciso que o cirurgião dentista seja capacitado a reconhecer os casos de NTC e realizar seu correto diagnóstico.

A terapia farmacológica é utilizada para o tratamento inicial da maioria dos pacientes com TNC. Variados fármacos, de diferentes classes de medicamentos, podem ser prescritos para o controle da dor. Tratamentos cirúrgicos são reservados

aos pacientes refratários à terapia medicamentosa. Por se tratar de uma dor de natureza neuropática e não nociceptiva, o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e dos opióides não é recomendado no manejo da NTC. As drogas de primeira linha são os anticonvulsivantes, sendo entre eles o mais utilizado e recomendado a carbamazepina, utilizada pela primeira vez na década de 1960 e revolucionando o tratamento medicamentoso da NTC.

Outras medicações também se mostraram eficazes no tratamento das neuralgias do trigêmeo clássica e, caso haja necessidade, podem ser utilizados em situações específica de forma isolada ou em associação. Além da carbamazepina, os fármacos utilizados na NTC incluem: oxcarbazepina, difenil-hidantoína, baclofeno, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico e pimozida. Por ser paroxística, a NTC apresenta uma tendência de responder melhor ao uso de anticonvulsivantes quando comparado ao uso de outras drogas como antidepressivos e neurolépticos. Novas pesquisas com outras substâncias como a toxina botulínica, e bloqueadores seletivos do canal de sódio indicam um futuro promissor para o controle de dor nestes pacientes.

A farmacoterapia, no entanto, pode não ser eficaz ou não bem tolerada em alguns pacientes. Nesses casos, técnicas mais invasivas podem ser indicadas como a descompressão microvascular, radiocirurgia, rizotomia com radiofrequência e bloqueio periférico. Estes procedimentos podem ser eficazes, porém também apresentam morbidade adicional significativa. As opções cirúrgicas têm risco intrínseco a cada procedimento e podem ter taxas de sucesso variáveis. Alguns pacientes melhoram logo após o tratamento e voltam a piorar com o passar do tempo.

O tratamento da Neuralgia do Trigêmio Clássica é difícil e desafiador. Frequentemente, observa-se uma excelente resposta à algumas drogas selecionadas, as quais, por outro lado, muitas vezes implicam em efeitos colaterais incapacitantes (DI STEFANO & TRUINI, 2017). Profissionais devem estar familiarizados com o gerenciamento desses medicamentos e as poucas opções alternativas. Este trabalho avaliou, através de uma revisão da literatura, as opções terapêuticas para o tratamento farmacológico da Neuralgia do Trigêmio Clássica.

2 OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo a realização de uma revisão de literatura sobre o tratamento farmacológico da neuralgia do trigêmeo clássica.

3 METODOLOGIA

Esse estudo baseou-se em um processo de pesquisa para a produção de uma revisão de literatura sobre o tema: tratamento farmacológico da Neuralgia Trigeminal Clássica. A pesquisa dividiu-se em dois momentos. O primeiro momento se caracterizou pela busca automática de estudos primários e leitura dos resumos dos artigos científicos encontrados para a identificação do panorama genérico das publicações. No segundo momento, foram selecionados os estudos relevantes, captura dos textos completos, para posterior leitura, análise dos artigos e síntese das informações.

O levantamento bibliográfico primário foi realizado por meio de consulta nas bases de dados de relevância para a produção do conhecimento em saúde: Medline, Lilacs, Ibesc, Scielo, PubMed e Highwire Stanford. Foram utilizadas como palavras-chave os descritores neuralgia do trigêmeo (trigeminal neuralgia), tratamento farmacológico (pharmacologic treatment), paroxismo (paroxysm) e medicação (medication). O cruzamento dos descritores tratamento farmacológico e neuralgia do trigêmeo foi o que direcionou o maior número de publicações.

Para obtenção da amostra foram consideradas as publicações segundo os critérios de inclusão: textos completos, artigos publicados em inglês, estudos realizados em humanos, período de publicação de 01/01/2010 a 31/12/2017. O critério de exclusão dos artigos foi: estudos que não atendessem os critérios de inclusão mencionados.

Inicialmente foram encontrados 471 estudos, todos revisados por título e resumo para avaliação do potencial de relevância. Após submetidos aos filtros de

relevância de acordo com o objetivo deste trabalho, foram selecionadas 58 publicações. A busca primária dos estudos foi complementada por uma pesquisa secundária manual, utilizando as referências bibliográficas dos artigos selecionados. Foram incluídos 26 artigos anteriores a 2010 que continham citações relevantes dentro dos artigos pesquisados. Um total de 75 publicações foram selecionados após as buscas primária e secundária, e desse material obtido, procedeu-se a leitura minuciosa de cada texto completo, para organização das informações e produção da revisão de literatura do tratamento farmacológico da Neuralgia Trigeminal Clássica.

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O tratamento da Neuralgia do Trigêmeo Clássica frequentemente se apresenta de forma desafiadora, mesmo com várias opções de condutas disponíveis. Escolher a melhor estratégia de tratamento para o paciente não é uma tarefa simples e exige conhecimento e experiência do profissional de saúde.

O tratamento da NTC pode ser conservador ou radical, abrangendo desde o uso de medicações até a procedimentos cirúrgicos complexos. O manejo farmacológico é ainda a primeira opção indicada, devido aos menores riscos e morbidades associadas.

Fármacos anticonvulsivantes, relaxantes musculares e agentes antidepressivos e neurolépticos estão entre as principais opções de drogas utilizadas. Os analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e opióides em geral não proporcionam boas respostas, uma vez que trata-se de uma dor neuropática e não de origem nociceptiva.

Em 1942, a fenitoína (difenil-hidantoína), droga antiepiléptica estabilizadora de membranas, foi a primeira droga a ser utilizada para o tratamento da neuralgia trigeminal, demonstrando razoável eficácia, contudo, nenhum ensaio clínico randomizado sobre seu uso foi publicado (SINDRUP & JENSEN, 2002). Este fármaco atua bloqueando canais de sódio, inibindo a liberação pré-sináptica do glutamato e suprimindo descargas ectópicas espontâneas. Atualmente é considerada como segunda ou terceira escolha para o tratamento da NTC, ou utilizada em associação a outro fármaco, sobretudo pelos seus efeitos colaterais

importantes: sonolência, tremor, vertigens, falta de memória taxia, disartria, diplopia, hiperplasia gengival, acne e nistagmo.

A fenitoína é geralmente é prescrita em doses de 300 mg/dia, que podem ser divididas em três tomadas, entretanto é menos potente e ainda menos tolerada que outras drogas como a carbamazepina. As doses devem sofrer incrementos pequenos, com aumentos de 25 a 50 mg semanais, mantendo sempre o monitoramento do paciente. Deve ser administrada com muito cuidado em idosos em função de pequenos incrementos terem a capacidade de elevar muito a concentração de seu nível sérico, potencializando os efeitos colaterais. Esse fármaco produz interação medicamentosa com frequência e pode interferir no metabolismo de diversos medicamentos. Apresenta capacidade de atravessar a barreira placentária e tem sido associada a anormalidades congênitas o que contraindica seu uso durante a gravidez (GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

A fenitoína pode ser utilizada por via endovenosa e por isso descrita como opção para abortar crises intensas de neuralgia do trigêmeo de uma forma mais rápida, com dose de 15 mg/kg (TATE *et al*, 2011; VARGAS & THOMAS, 2015). Essa terapêutica, no entanto, ainda não foi avaliada em ensaios clínicos controlados.

Foi a introdução da carbamazepina (CBZ), na década de 1960, que trouxe resultados otimistas no tratamento da NTC, sendo a droga de primeira escolha até os dias de hoje. Quatro estudos envolvendo um total de 147 paciente, em ensaios clínicos controlados com placebo, demonstraram a eficácia da CBZ no tratamento da dor (CAMPBELL *et al*, 1966; KILLIAN & FROMM, 1968; NICOL, 1968; ROCKCLIFF BW & DAVIS, 1996). Sua ação bloqueadora dos canais de sódio suprime as descargas ectópicas e estabiliza membranas neuronais, aumentando assim a

atividade inibitória em várias estruturas, como, o núcleo sensitivo principal do trigêmeo (GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; BACKONJA, 2002).

A Carbamazepina é reconhecidamente a melhor droga para o controle da neuralgia do trigêmeo. Trata-se de um derivado do iminostilbenzílico relacionado quimicamente com os antidepressivos tricíclicos. Sua ação ocorre através do bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes nos níveis pós e pré-sinápticos e como resultado observa-se a estabilização da membrana do nervo hiperexcitado, suprimindo a atividade espontânea ectópica das fibras nervosas tipo A-delta e C, entretanto isso ocorre sem afetar a condução nervosa normal. Em nível central seu efeito para inibir a liberação de somatostatina além de atuação na supressão das respostas do núcleo trigeminal caudal e do núcleo reticular dorsal. É um fármaco muito efetivo em dores paroxísticas e lancinantes em que é nitidamente mais atuante quando comparado a dor em queimação e nos sintomas alodínicos. (AL-QULITI KW *et al*, 2015; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

A eficácia da Carbamazepina no tratamento da NTC é elevada, chegando a 98% com uma dosagem média de 600mg, em um intervalo de 200 a 1.200mg ao dia (DI STEFANO *et al*, 2014). A meia-vida desse fármaco é de 12 horas em preparações convencionais, podendo ser prescritas em três ou quatro tomadas diárias. Em preparações de liberação lenta, sua meia vida pode atingir 18 horas, podendo ser prescrita em duas tomadas diárias.

O tratamento deve ser sempre iniciado com doses baixas devido à tendência à neurotoxicidade. Quando necessário, deve-se aumentar a dosagem em incrementos entre 100 e 200 mg a cada dois a sete dias. A dosagem ideal é atingida em cerca de 20 dias de uso, quando o nível plasmático estável é atingido. Os efeitos colaterais em doses acima de 1200 mg/dia podem ser importantes, sobretudo em pacientes

idosos, e o profissional da saúde deve considerar a possibilidade de substituição ou associação com outra droga, caso atinja alta dosagem sem uma resposta satisfatória.

Caso o paciente relate ausência da dor por um período de quatro a seis semanas, a dose de carbamazepina pode ser reduzida, devendo essa redução também ocorrer de forma lenta e gradual, com diminuição da dose em 100mg a cada quatro a sete dias. Em caso de recidiva dos sintomas é recomendado aumentar novamente a dosagem do fármaco, até o menor nível que seja efetivo para o controle da dor.

A resposta terapêutica inicial à CBZ normalmente é boa, podendo atingir 100% de pacientes com melhora após 5 a 14 dias de tratamento e se mantendo em taxas próximas a 80% dentro dos primeiros seis meses de tratamento. Contudo, esses números pioram muito quando avaliada a eficácia do fármaco em 5 anos, caindo para 30% a 40%, e exigindo a associação com outros fármacos ou até mesmo a indicação de procedimentos cirúrgicos. Sua pouca interação com o baclofeno torna essa associação uma excelente opção terapêutica (AL-QULITI KW *et al*, 2015; LEMOS L *et al*, 2011; ATTAL N *et al*, 2010; DI STEFANO G *et al*, 2014; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; BACKONJA, 2002).

A eficácia da CBZ é significativamente prejudicada pela sua tolerabilidade, devido a efeitos colaterais importantes observados nos pacientes (WIFFEN *et al*, 2005). Os principais efeitos adversos relacionados ao uso da carbamazepina são sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, confusão mental e tonturas. Pode ocorrer também diplopia, visão borrada, cefaleia, ataxia e epigastralgia. Estas manifestações estão relacionadas com o sistema nervoso central e diretamente ligadas com a dosagem utilizada e com os níveis plasmáticos atingidos. Os efeitos adversos

costumam ser um fator dificultador e limitante do uso deste fármaco, principalmente em pacientes idosos. Concentrar dosagens maiores a noite pode auxiliar no controle desses efeitos colaterais.

Anemia aplásica e agranulocitose raramente ocorrem, mas devem ser monitorados através da redução transitória ou persistente de leucócitos através de hemograma. A erupção cutânea é sinal de reação de hipersensibilidade droga e indica na suspensão da medicação. Paciente com disfunção hepática ou renal devem ser especialmente monitorados enquanto estiverem utilizando a carbamazepina. Em gestantes deve se considerar o fato que o fármaco tem capacidade de atravessar a barreira placentária e por isso é contraindicado no primeiro trimestre de gestação, após este período se for inevitável o uso deve-se considerar a relação risco-benefício e convém associar ácido fólico para reduzir risco de anomalias no feto, como espinha bífida. Em pacientes lactantes, o bebê pode apresentar efeitos tóxicos, uma vez que a medicação é transmitida pelo leite materno em uma quantidade que varia entre 25% e 60% dos níveis plasmáticos (DI STEFANO G *et al*, 2014; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; SHAIKH S *et al*, 2011).

A interação medicamentosa da carbamazepina com outros fármacos pode ocorrer e deve ser motivo de atenção do profissional que está prescrevendo, sobretudo em situações como os pacientes idosos e/ou diabéticos. A metabolização da CBZ é renal e a excreção dos metabólitos deste fármaco se faz principalmente pela urina (AL-QULITI KW *et al*, 2015; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; BACKONJA, 2002).

É de extrema importância ressaltar que a CBZ pode potencializar a resposta renal ao Hormônio Antidiurético (ADH), levando à maior depleção de sódio e a um quadro de hiponatremia, transtorno metabólico causado por um desequilíbrio

hidroeletrólítico que leva a uma concentração baixa de sódio do sangue. A hiponatremia pode levar a sinais e sintomas desconfortáveis ao paciente, até mesmo a transtornos graves. Trata-se de um problema comum em indivíduos em uso de CBZ, ocorrendo em 26% dos pacientes (7% grave), fazendo com que a avaliação regular dos níveis séricos de sódio seja recomendada (BERGHUIS *et al*, 2017).

A oxcarbazepina (OXC) é um fármaco derivado da carbamazepina e considerada uma droga mais segura e com maior potencial de tolerância quando comparada à CBZ. Apresenta efeito anticonvulsivante e analgésico em razão do bloqueio dos canais iônicos neuronais de sódio voltagem-dependentes, o que provoca uma redução na excitabilidade neuronal. Além disto, atua nos canais de cálcio dos tipos N e P que estão envolvidos no mecanismo de sensibilização central. Estudos de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, compararam a OXC à CBZ e demonstraram que as duas drogas apresentam eficácia similar na redução dos acessos de dor (BEYDOUN, 2000; LIEBEL *et al*, 2001).

Um estudo retrospectivo envolvendo 178 pacientes com NTC, comparou a ação das duas drogas e confirmou que a CBZ e OXC são efetivas em praticamente todos os pacientes, todavia, a oxcarbazepina apresenta maior tolerabilidade e menor potencia de interação medicamentosa com outras drogas. Inicialmente, 98% dos pacientes em uso de CBZ (dosagem média de 600mg) e 94% em uso de OXC (dosagem média de 1.200mg) responderam ao tratamento. Dentre esses pacientes com resposta de sucesso ao tratamento, 27% dos tratados com CBZ e 18% dos tratados com OXC interromperam o uso do fármaco após um período médio de 8,3 e 13 meses, devido à intolerância aos efeitos adversos do tratamento. (DI STEFANO *et al*, 2014).

Para o manejo álgico da NTC, a dose recomendada de Oxcarbamazepina varia entre 300 e 2400 mg/dia. A maior parte dos pacientes apresentam resultado satisfatório com o uso de 900 a 1.200 mg/dia, prescritos em duas ou três tomadas. Deve-se iniciar com dose baixa, de 150 mg/dia e, se necessário, prescrever incrementos de 150 a 300 mg/dia a cada três dias até obtenção do alívio da dor, respeitando-se a dose máxima indicada.

A OXC apresenta meia vida em torno de 14 a 24 horas e os picos de concentração plasmática são obtidos em aproximadamente quatro horas. A excreção dos metabólitos se faz através da urina e deve ser destacado que, de uma maneira geral, é melhor tolerado em idosos quando comparado com a carbamazepina. Entretanto, o uso em paciente com insuficiência renal merece atenção especial e em geral as doses deverão ser reduzidas. A Hipoatremia é ainda mais comum em pacientes em uso de OXC, ocorrendo em 46% dos pacientes em uso (severa em 22%), tornando a avaliação regular dos níveis séricos de sódio recomendada (BERGHUIS *et al*, 2017). Apesar de não estar descrito efeitos relativos a teratogenicidade sua utilização na gestação deve ser baseada e apoiada por fatores risco-benefícios para a paciente (DI STEFANO G *et al*, 2014; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

Di Stefano e colaboradores (2014) realizaram um estudo retrospectivo envolvendo 200 pacientes, entre 2000 e 2013, no qual avaliaram a utilização de carbamazepina e oxcarbazepina na NTC. Os efeitos adversos mais frequentes envolveram o sistema nervoso central e incluíram sonolência, tonturas e instabilidade. A CBZ apresentou uma maior porcentagem de descontinuações para todos os tipos de efeitos colaterais, com exceção da depleção de sódio, do que OXC. Verificou-se que a oxcarbazepina pode ser uma boa alternativa terapêutica

quando há a necessidade um melhor controle dos efeitos colaterais e dos riscos de interação medicamentosa. Entretanto, dos 16 pacientes que trocaram a carbamazepina pela oxcarbazepina, seis não tiveram sucesso com a nova droga. Três pacientes trocaram a oxcarbazepina pela carbamazepina devido aos efeitos colaterais e tiveram sucesso com a utilização da nova droga. Outro ponto destacado neste estudo foi que os fármacos demonstraram eficiência, mas seus efeitos colaterais causaram a suspensão do tratamento em um importante percentual de pacientes, mas somente 7% foram encaminhados para cirurgia (DI STEFANO G *et al*, 2014).

O Baclofeno, droga agonista do receptor GABA, é outra opção terapêutica para o tratamento da NTC. Em um ensaio clínico randomizado incluindo dez paciente, o fármaco demonstrou ação significativamente superior ao placebo na redução da dor paroxística (FROMM *et al*, 1984). Trata-se de um relaxante muscular de ação central e, apesar de não apresentar ação anticonvulsivante, é considerado uma boa alternativa, principalmente em associação com outras drogas. Em estudo com 50 pacientes com NTC, 74% da amostra apresentou alívio dos acessos paroxístico de dor com o uso do Baclofeno, isolado ou em combinação de doses previamente ineficazes de CBZ ou fenitoína (FROMM *et al*, 1984).

A gabapentina e pregabalina são fármacos gabapentinóides que demonstraram benefícios em variadas condições de dor neuropática. Alguns estudos relatam a eficácia dessas medicações no tratamento da NTC. Lemos e colaboradores (2008) demonstraram significativo controle da dor e melhora na qualidade de vida em um estudo controlado e randomizado, com amostra de 36 pacientes de NTC submetidos à combinação de uso da gabapentina e injeções de ropivacaína nas áreas de gatilho.

A gabapentina, um análogo estrutural do neurotransmissor ácido gamaminobutírico, possui propriedade de aumentar os níveis do GABA e da serotonina no sistema nervoso central, além de reduzir o glutamato o que explicaria sua eficiência nas dores de origem neuropática.

Do ponto de vista farmacocinético, a gabapentina é uma medicação bastante segura e uma ótima alternativa para uso em pacientes com neuralgia do trigêmeo. A ligação à proteínas plasmáticas é muito baixa, quase insignificante, não possui metabólitos ativos e apresenta baixa interação com outros fármacos, sendo muito útil em situações onde o paciente faz uso associações medicamentosas. Possui satisfatório poder inibitório com bons resultados em dor neuropática com hiperalgesia e alodínia mecânica, térmica, além de termoalodínia (GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; BACKONJA, 2002). É absorvida pelo trato gastrointestinal com pico de nível sérico sendo atingido cerca de uma a três horas após a administração oral, sendo eliminada por depuração renal. Pouco efeitos colaterais são relatados, geralmente toleráveis mesmo em doses mais altas e consiste na maioria das vezes em sonolência e tonturas. Prescrição durante a gravidez e na lactação devem seguir rígidos critérios de risco benefício, uma vez que não existem muitos estudos relacionados (JENSEN TS, 2002; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

Doses recomendadas de gabapentina na neuralgia do trigêmeo situam-se entre 1800 e 2400 mg/dia, sempre divididas em três tomadas e iniciando com 400 mg/dia com incrementos a cada três dias se necessário. Doses abaixo de 1000 mg/dia limitam muito sua eficiência e a necessidade de altas doses talvez seja sua maior desvantagem na relação custo benefício. Considerada um medicamento de primeira linha de escolha em outras dores de dores neuropáticas, a gabapentina normalmente proporciona melhora dos sintomas a partir da segunda semana de uso,

atuando tanto na dor paroxística, quanto na hiperalgesia e alodínia. Trabalhos revelam bons resultados tanto na NTC quanto na neuralgia trigeminal secundária associada à esclerose múltipla, podendo ser muito útil principalmente em pacientes idosos, embora considerada de segunda linha (JENSEN TS, 2002; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

A pregabalina, outro análogo do ácido gamaminobutírico, é semelhante à gabapentina e também utilizada na NTC. Doses recomendadas são menores e usadas em menos tomadas quando comparadas com a gabapentina (TREMONT-LUKATS *et al*, 2000; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010). O fármaco mostrou-se eficaz na redução em mais de 50% dos sintomas em 74% dos pacientes de NTC, em uso de dose entre 150-600 mg/dia (OBERMANN *et al*, 2008). Em dois estudos observacionais, Perez e colaboradores (2009), também observaram redução significativa da intensidade da dor basal em 59% dos pacientes em uso de pregabalina. Além da redução da dor, a droga ainda mostrou melhora do sono, ansiedade, depressão, função física e estado de saúde dos pacientes (PEREZ *et al*, 2009).

O uso da pregabalina na NTC é descrito como monoterapia ou em associação a outros fármacos. Na NTC refratária, em associação à carbamazepina, seu uso foi comparado à lamotrigina. A pregabalina apresenta propriedades comparáveis à lamotrigina em associação à CBZ, porém com maior nível de tolerância pelos pacientes (RUSTAGI *ET AL*, 2014).

A lamotrigina é um derivado feniltiazínico, droga antiéplética que atua na estabilização de canais de cálcio. A lamotrigina é um agente de segunda linha, mas cabe ressaltar as evidências em vários estudos comprovando sua boa eficácia na NTC e também na neuralgia trigeminal secundária à esclerose múltipla. Shaikh e

colaboradores (2011) compararam a eficácia da Lamotrigina (400mg) à CBZ (1.200mg) em 21 pacientes com NTC. A CBZ apresentou uma eficácia terapêutica de 90,5% e a Lamotrigina de 62%.

Considerada como fármaco alternativo no tratamento da neuralgia do trigêmeo, a lamotrigina é usada principalmente em casos refratários e em associação a outras medicações. O grande limitador de sua utilização é sua alta capacidade de provocar erupção cutânea (cerca de 5% dos casos). Devido a esse risco, o medicamento deve ser administrado de forma gradual, iniciando com 25mg/dia em duas tomadas, incrementos de 25mg a cada duas semanas, podendo atingir até 400mg/dia após dois meses de utilização. É melhor tolerada que a carbamazepina e tem como efeitos colaterais mais comuns a sonolência, ataxia, cefaleia, tonturas e transtornos gastrointestinais (CRUCCU G e TRUINI A, 2013; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010; JENSEN TS, 2002 e BACKONJA, 2002).

Segundo CRUCCU & TRUINI (2013) e SHAIKH (2011) a Lamotrigina não é uma boa opção para monoterapia, mas útil em associação com doses baixas de Carbamazepina ou Oxcarbazepina. Este fármaco tem se mostrado eficaz quando utilizado como droga adjuvante, possibilitando a utilização de doses menores das drogas de primeira linha de indicação, possibilitando o melhor controle dos efeitos colaterais (ZAKRZEWSKA JM & LINSKEY ME, 2014 e CRUCCU G e TRUINI A, 2013).

Outras drogas anticonvulsivantes foram investigadas no tratamento da NTC. O Topiramato apresenta como efeito a potencialização da atividade do neurotransmissor GABA e a diminuição da atividade dos canais de sódio voltagem-dependentes, diminuindo assim sinapses desnecessárias. Em 2007, em uma amostra de oito pacientes, Domingues e colaboradores observaram redução da dor

em 75% dos pacientes em uso de topiramato (100-400mg). Os efeitos colaterais mais registrados foram tontura, sonolência e perda de peso (DOMINGUES *et al*, 2007).

Duas pequenas séries de casos avaliaram a eficácia do anticonvulsivante levetiracetam no tratamento da NTC. A tolerabilidade desse fármaco foi avaliada em um estudo com 10 pacientes, durante um período de 10 semanas de tratamento, no qual 40% da amostra relatou melhora da dor entre 50 a 90% (JORNS *et al*, 2009). Mitsikostas e colaboradores (2010) investigaram a ação desse fármaco em 23 pacientes de NTC refratária, onde o levetiracetam mostrou-se eficaz na redução do número de ataques diários em 62,4%.

Os benzodiazepínicos são fármacos psicotrópicos que reduzem a excitabilidade neuronal. Seu mecanismo de ação está relacionado à potencialização do neurotransmissor GABA no recetor GABA-A, o que resulta em propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsantes e de relaxamento muscular. Estudos têm demonstrado que clonazepam e alprazolam são razoáveis em dores lancinantes, atuando tanto em nível cortical quanto em parte do sistema límbico. Em doses de 6 a 8 mg/dia proporcionam alívio da dor em cerca de 60% a 70% dos pacientes com neuralgia do trigêmeo resistentes ao uso da carbamazepina. A dose recomenda é de 0,5 mg três vezes ao dia, podendo ser aumentadas em incrementos de 0,5 mg/dia até o alívio da dor. Sua biodisponibilidade pode atingir 90% e é quase totalmente absorvido por via oral. O uso durante a gravidez não está recomendado já que estudo mostraram a possibilidade de associação com malformação fetal. Os efeitos colaterais são dose-dependentes e os mais frequentes são sonolência excessiva, vertigem, ataxia e perda do equilíbrio, limitando muito sua

utilização sobretudo em pacientes idosos e devendo ser utilizado com cautela (GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010).

O mecanismo de ação do Baclofeno na NTC tem sido descrito pelo aumento do efeito inibitório de interneurônios gabaérgicos, o que levaria a supressão da resposta de neurônios do núcleo espinal do trigêmeo. A ação em receptores GABA também inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e exerce efeito de hipopolarização por aumento da condutância de potássio e inibição de canais de cálcio.

A prescrição indicada do Baclofeno, em caso de monoterapia, seria inicialmente de 5 a 10 mg três vezes ao dia com incrementos diários de 5 a 10 mg até o alívio da dor. Normalmente a dose de manutenção se estabelece entre 50 e 60 mg/dia, podendo ser administrada em três ou quatro tomadas e não devendo ultrapassar 80 mg/dia. A redução da quantidade ingerida diariamente sempre deve ser feita de forma lenta e gradual, retirando cerca de 5 a 10 mg por semana para se evitar alucinações, convulsões e crises de ansiedade. Quando associado a outros medicamentos verificamos a potencialização do efeito, permitindo o uso de doses menores. No caso da carbamazepina esta redução pode chegar a 600 mg/dia e no caso da difenil-hidantoína pode chegar a 200 mg/dia.

Resistência ao uso do baclofeno tem sido relatada em cerca de 30% dos pacientes que fazem uso da droga a longo prazo. Sua excreção é renal e sua meia vida curta de três a quatro horas, o que exige múltiplas tomadas. Não há interações medicamentosas importantes relatadas e os efeitos colaterais são dose dependentes e os mais comumente descritos são sonolência, tonturas, xerostomia e desconforto gastrointestinal. Cerca de 10% dos pacientes não toleram o baclofeno (AL-QULITI KW *et al*, 2015; GUSMÃO S e CASTRO BA, 2010). A tizanidina, outro

fármaco relaxante muscular de ação central, também foi testada e não produziu maiores benefícios que a carbamazepina na NTC (VILMING *et al*, 1986)

Outros fármacos não anticonvulsivantes foram avaliadas no tratamento da NTC. Através de uma revisão sistemática, ZHANG e colaboradores (2013) investigaram o uso de variadas drogas não-antiepilépticas e concluíram que existe muita heterogeneidade entre os estudos. A Pimozida, fármaco antipsicótico, demonstrou-se mais eficaz (100%) do que a carbamazepina (56%) em 48 pacientes (LECHIN *et al*, 1989). Um análogo da lidocaína com propriedades antiarrítmicas, o Tocainide foi testado em 12 pacientes, porém com efeitos adversos significativos, os quais limitaram seu uso (LINDSTRÖM & LINDBLOM, 1987).

A infiltração de anestésicos locais sobre as áreas de gatilho foi alvo de investigação em muitos estudos no tratamento da NTC. Em 2011, Lemos e colaboradores avaliaram a melhora do efeito terapêutico da Gabapentina (GBP) através de sua associação com bloqueio analgésico de ropivacaína (ROP) nos pontos de gatilho em paciente com NTC. Um total de 36 pacientes foram divididos em três protocolos: Protocolo 1 – Administrações diárias de GBP em doses tituladas; Protocolo 2- Bloqueio anestésico semanal com ROP; Protocolo 3- Administração diária de GBP e bloqueio anestésico semanal com ROP. O protocolo 2 foi interrompido devido ao controle insuficiente da dor. A comparação dos resultados entre os protocolos 1 e 3 indicou que a associação da GBP com a ROP é segura, não apresenta efeitos colaterais e resulta em importante benefício clínico. A terapia combinada trouxe melhores resultados e levou a um uso de menores doses diárias de Gabapentina.

Um estudo semelhante combinou o bloqueio analgésico ao uso da CBZ. Em comparação à monoterapia com CBZ, a associação com o anestésico local

apresentou resultados semelhantes com redução significativa da intensidade da dor, do número de crises paroxísticas e da dose diária de CBZ (LEMOS *et al*, 2011).

Niki e colaboradores (2014) realizaram um estudo com 24 pacientes, e avaliaram que a aplicação local de spray de lidocaína a 8% na mucosa oral, reduz significativamente a dor paroxística intraoral. Na amostra, 80% dos tratados relataram significativa redução na intensidade da dor, por uma média de três horas, sem efeitos colaterais importantes (NIKI *et al*, 2014).

Em um relato de caso de dois pacientes, o uso de um emplastro de lidocaína a 5% foi combinado ao uso de drogas orais com o objetivo de bloquear os canais de sódio dos nervos periféricos. A terapêutica testada proporcionou a redução da intensidade da dor e do número de paroxismos (TAMBURIN S *et al*, 2014).

A ação central da lidocaína foi descrita no manejo de crises intensas de NTC. Em uma amostra prospectiva de 20 pacientes, o uso de lidocaína intravenosa 5mg/kg demonstrou significativo efeito analgésico em comparação ao grupo placebo, com redução dos episódios paroxísticos por 24 horas após a infusão (STAVROPOULOU E *et al*, 2014). Um caso de remissão da NTC com dor facial concomitante persistente foi relatado, no qual o paciente apresentou remissão completa dos sintomas por duas semanas após a infiltração e um retorno da dor menos intensa e frequente (CHAUDHRY & FRIEDMAN, 2014).

A infusão associada de lidocaína e magnésio intravenosos foi descrita em dois relatos para o manejo da NTC. De acordo com esses relatos, 16 pacientes experienciaram alívio da dor após a infusão e três pacientes apresentaram tontura leve a moderada como efeito collateral (ARAI *et al*, 2013; XU *et al*, 2016)

O tratamento alternativo com apenas sulfato de magnésio intravenoso apresentou efetividade a curto e longo prazo, sugerindo a diminuição da dose de carbamazepina de 1.200 para 600mg/dia, além da possibilidade de suspensão de pregabalina e baclofeno (SOLEIMANPOUR H *et al*, 2014).

Em 2010, a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS) classificou a carbamazepina como nível A de evidência e primeira linha de opção para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, a oxcarbazepina como nível B de evidência e drogas como o baclofeno, lamotrigina, pimozida e tizanidina como nível C de evidência. (ATTAL N *et al*, 2010).

Em uma revisão da literatura sobre o tratamento das neuralgias do trigêmeo refratárias, CRUCCU & TRUINI (2013) destacaram o posicionamento da Academia Americana de Neurologia (AAN) e da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS), no que se refere ao tratamento destas neuropatias. Essas associações foram muito claras ao afirmarem com base nas evidências científicas disponíveis que o tratamento desta condição deve começar com carbamazepina 400-1200 mg/dia ou com oxcarbazepina 900-1800 mg/dia. Se o paciente atinge essa dosagem terapêutica, sem atingir o desejado alívio da dor, procedimentos invasivos devem ser considerados. Ainda nesta revisão os autores verificaram que entre os anos de 2006 e 2012 pouco se produziu de trabalhos utilizando os fármacos baclofeno e pimozida o que mantém inalterado o baixo nível de recomendação para utilização destas drogas na NCT, segundo a AAN e a EFNS.

Segundo Stefano e colaboradores (2014), como opção terapêutica para os casos refratários de NTC, os quais não responderam ao uso da CBZ e OXC, a lamotrigina e a toxina botulínica devem ser considerados (DI STEFANO G *et al*, 2014).

A toxina botulínica A (BTX-A) vem sendo considerada uma opção promissora e boa alternativa para o tratamento das neuralgias trigeminais, principalmente nos casos refratários. É considerada droga de terceira linha de escolha e seu uso costuma ser indicado em pacientes já medicados que não obtiveram resposta terapêutica adequada, ou que, em função dos efeitos adversos, suspenderam o uso dos medicamentos, requerendo tratamento alternativo.

A aplicação da toxina botulínica difere da usual, não sendo realizada de forma intra-muscular. Para fins de analgesia, a TXB-A é aplicada de forma subcutânea e/ou submucosa em todo o território dos gatilhos. Para a infiltração da substância, são realizados mapeamentos das áreas de gatilho por profissional através de testes quantitativos e qualitativos sensoriais com auxílio do paciente. Uma revisão sistemática recente sobre o assunto concluiu que a maioria dos estudos existentes optaram por utilizar doses entre 20 a 50 unidades de TXB-A e a dose ótima ainda não foi estabelecida (HU Y *et al*, 2013).

Diferentes ensaios clínicos examinaram o efeito da infiltração subcutânea da BTX-A na NCT e a eficácia terapêutica observada foi de 85%, com uma média de 105 dias de duração do alívio da dor (BOHLULI *et al*, 2011; WU *et al*, 2012). Ensaios clínicos randomizados comparam a eficácia da TXB-A subcutânea com o efeito placebo e observaram uma resposta positiva significativamente maior nos pacientes tratados com a droga (ZÚÑIGA *et al*, 2013; ZHANG *et al*, 2014). Uma amostra de 84 pacientes foi dividida em três grupos: placebo (n=28), 25 unidades de TXB-A (n=27), 75 unidades de TXB-A (n=29). As taxa de eficácia terapêutica foi significativamente menor no grupo placebo (32,1%) e não houve diferença significativa entre os grupos 25 unidades (70,4%) e 75 unidades (86,2%) (ZHANG *et al*, 2014). Le e colaboradores (2014) investigaram os efeitos, a eficácia e a

segurança da TXB-A em 88 pacientes de NTC, durante um período de observação de 14 meses. Foi observado que o efeito terapêutico reduz gradualmente após três meses da aplicação, e que após 14 meses a prevalência de efetividade do tratamento foi de 38,6%, com completo controle da dor observado em 22 pacientes (LI *et al*, 2014).

A ação da toxina botulínica na NTC ainda não está completamente elucidada. Acredita-se que o seu efeito analgésico não está relacionado com a inibição da liberação de acetilcolina, mas sim pelo bloqueio dos receptores TRPV1 e pela inibição da liberação de neurotransmissores nociceptivos: peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, substância P dentro do gânglio sensorial, e glutamato subcutâneo. Pode-se inferir que a BTX-A inibe diretamente a sensibilização periférica e indiretamente a sensibilização central.

As principais complicações da TXB-A, quando presentes, são transitórias e representadas pela fraqueza e assimetria na musculatura facial. Essas deficiências motoras desaparecem em poucas semanas, com efeitos adversos menores. (BOHLULI B *et al*, 2011; CRUCCU G e TRUINI A, 2013; HU Y *et al*, 2013; LI S *et al*, 2014; NGEOW WC e NAIR R, 2011; SHEHATA HS *et al*, 2013; ZHANG *et al*, 2014; GUARDIANI *et al*, 2014; WU C-J *et al*, 2012; ZAKRZEWSKA, 2012 e ZÚÑIGA *et al*, 2013). Alguns pacientes apresentaram edema focal nos locais de injeção, com duração de aproximadamente 1 semana (CRUCCU G & TRUINI A, 2013).

A Duloxetina é uma droga relativamente recente (aprovada pela FDA em 2004) pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Tem seu uso indicado principalmente para distúrbios depressivos mas também para incontinência urinária por estresse (43). Tem seu uso aprovado pela FDA também para dores crônicas musculoesqueléticas,

principalmente fibromialgia, e também para neuropatia diabética periférica. Na literatura encontra-se pouco sobre tratamento da dor trigeminal com a duloxetina, em uma busca na base de dados do PUBMED com as palavras Duloxetine e Trigeminal, somente foram encontrados dois artigos.

HSU CC et al. relataram um caso de uma paciente com depressão que obteve melhora da dor trigeminal com uso da duloxetina (16). ANAND KS et al. avaliaram 15 pacientes que sofriam de neuralgia trigeminal e que receberam uma dose de 40mg/dia de duloxetina, onde 09 pacientes (40%) tiveram melhora da dor(3). Ainda não a qualquer comprovação da efetividade da duloxetina para pacientes com dor de origem neuropática trigeminal e mais estudos precisam ser realizados para confirmar os resultados obtidos no estudos citados.

AL-QULITI KW e seus colaboradores (2015), classificaram a carbamazepina e oxcarbazepina como drogas de primeira linha de tratamento, lamotrigina, baclofeno e pimizida como segunda linha e topiramato, levetiracetam, gabapentina, pregabalina e a toxina botulínica como terceira linha de tratamento. Entre as possíveis associações uma se destaca, a carbamazepina associada com baclofeno, uma vez que permite reduzir a dose da carbamazepina em até 500 mg/dia. A pimizida se destaca negativamente pelos sérios efeitos adversos. A gabapentina somente se mostrou efetiva quando utilizada com a ropivacaína e a associação entre o Topiramato e a carbamazepina não mostrou vantagens quando comparado com o uso da primeira droga de forma isolada. Pregabalina foi efetiva entre 50% e 74% dos casos e a toxina botulínica reduziu a intensidade da dor mesmo em baixas dosagens (6 a 9 unidades).

O padrão atual de tratamento da neuralgia trigeminal consiste no manejo farmacológico com uso das drogas bloqueadoras dos canais de sódio

carbamazepina e oxcarbamazepina. Esses fármacos apresentam alta eficácia no controle da dor neuropática, porém estão associadas a importantes efeitos adversos, a uma baixa tolerabilidade e à necessidade de titulação. Esses problemas estão associados ao fato que tratam-se de bloqueadores inespecíficos de canais de sódio, agindo em muitas sítios, além dos alvos farmacológicos (SCHMIDT & SCHMIDT, 2016). A partir desse contexto, a farmacologia busca opções terapêuticas mais eficazes e seguras, que ajam seletivamente sobre as isoformas de canais de sódio localizados apenas na membrana de neurônios nociceptivos.

A fisiopatologia da dor neuropática vem sendo cada vez mais pesquisada e estudos de natureza biofísica e farmacológica demonstram que a disfunção de canais iônicos de Na⁺ e K⁺ dependentes de diferença de potencial elétrico está essencialmente envolvida nos mecanismos da dor neuropática (SCHMIDT & SCHMIDT, 2016; TANAKA *et al*, 2016). Essa nova informação faz com que as isoformas de canais de sódio dependentes de voltagem (NaV) e de canais de potássio dependentes de voltagem (Kv) se tornem alvos para alternativas terapêutica no tratamento da dor neuropática.

Evidências recentes indicam a capacidade de modulação farmacológica desses canais iônicos (ASIEDU *et al*, 2017). Uma nova classe de drogas vem sendo pesquisada no manejo de dores neuropáticas: os bloqueadores seletivos de canais de sódio dependente da voltagem. Esses fármacos bloqueiam seletivamente os canais de sódio dependentes de voltagem, atuando preferencialmente sobre células que apresentam estado de hiperexcitabilidade. Esse bloqueio permite o controle de padrões de disparos elétricos patológicos que ocorrem em condições como dor crônica, epilepsia e arritmias cardíacas, com redução dos efeitos colaterais indesejáveis na clínica (BAGAL *et al*, 2015).

A aplicação de fármacos mais seletivos parece promissor e pode estar disponível em breve. O fármaco BIIIB074, um bloqueador seletivo de canais de sódio dependente da voltagem Nav1.7 foi descrito no manejo da NTC. Zakrzewska e colaboradores (2017) realizaram um estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, no qual avaliaram a eficácia e a segurança do uso do BIIIB074 no tratamento da NTC em uma amostra de 67 pacientes. Resultados sugeriram que o novo fármaco apresenta boa eficácia, boa tolerabilidade e pode ser administrado em doses terapêuticas sem a necessidade de titulação prolongada (ZAKRZEWSKA *et al*, 2017).

5 CONCLUSÕES

- A terapia medicamentosa com utilização de fármacos anticonvulsivantes ainda é a primeira opção de tratamento para neuralgia do trigêmeo clássica.
- Carbamazepina é considerado fármaco de primeira linha para o tratamento da neuralgia do trigêmeo seguido pela oxcarbazepina. Possuem efeito similar, mas a tolerabilidade para a oxcarbazepina costuma ser melhor. Falhas no tratamento com estes fármacos, quando ocorrem, são em função dos efeitos adversos ou insuficiente nível de dosagem e não pela ineficácia da droga.
- Nos casos de falha do tratamento com os fármacos de primeira linha, outras alternativas de tratamento com associações ou até mesmo monoterapia utilizando outros fármacos passam a ser alternativas antes da cirurgia: baclofeno, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, clonazepam, toxina botulínica.

- A toxina botulínica tem mostrado ser uma opção terapêutica promissora para neuralgia do trigêmeo. Foi considerada efetiva em combinação com farmacoterapia e uma opção válida para tentativa nos casos refratários. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados para investigar em quais condições e em qual dose é mais efetiva.
- Estudos controlados de longo prazo serão necessários para comparar a terapia cirúrgica e médica diretamente um com o outro e determinar os casos e o melhor momento de se indicar a intervenção cirúrgica.
- Os novos fármacos bloqueadores seletivos de canais de sódio dependentes de voltagem (NaV), atualmente em desenvolvimento, apresentam eficácia promissora e podem ser uma opção farmacológica alternativa no futuro próximo.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

AL-QULITI KW *et al.* Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences*, Vol. 20 (2): 107-114. 2015.

ASIEDU MN, HAN C, DIB-HAJJ SD, WAXMAN SG, PRICE TJ, DUSSOR G, The AMPK Activator A769662 Blocks Voltage-Gated Sodium Channels: Discovery of a Novel Pharmacophore with Potential Utility for Analgesic Development. *PLoS One*. 24;12(1); 2017

ANAND KS, DHIKAV V, PRASAD A, SHEWTENGNA. Efficacy, safety and tolerability of duloxetine in idiopathic trigeminal neuralgia. *J. Indian Med Assoc.* 109(4):264-6; 2011

ANTONINI G, DI PASQUALE A, CRUCCU G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 155:1464–1471; 2014.

ARAI Y-C P *et al.* Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *J Anesth*. 27:960–962; May. 2013.

ARIYAWARDANA A *et al.* Use of single- and multi-drug regimens in the management of classic (idiopathic) trigeminal neuralgia: an 11-year experience at a single Sri Lankan institution. *J Investig Clin Dent*. 3(2):98–102; May. 2012.

¹ De acordo com a NBR 6023: Referências. 2002. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com a base de dados Medline. A NBR 6023 adota do termo REFERÊNCIA de forma genérica por existir atualmente uma grande diversidade de fontes de informação, bibliográficas e não bibliográficas.

ATTAL N *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 17: 1113–1123. 2010.

BACKONJA MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59(5), suppl 2: S14-S17.

BAGAL SK, MARRON BE, OWEN RM, STORER RI, SWAIN NA. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels (Austin).* 9(6):360-6; 2015.

BERGHUIS B *et al.* Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia.* 58(7):1227-1233; 2017.

BEYDOUN A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy.* 20:152S–8S; 2000.

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

BRISMAN R. Typical versus atypical trigeminal neuralgia and other factors that may affect results of neurosurgical treatment. *World Neurosurg.* 79:649–650; 2013.

BOZKURT M, AL-BEYATI ESM, OZDEMIR M, *et al.* Management of bilateral trigeminal neuralgia with trigeminal radiofrequency rhizotomy: a treatment strategy for the life- long disease. *Acta Neurochir.*154:785–791; 2012.

CAMPBELL FG, GRAHAM JG, ZILKHA KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 29:265–7; 1966.

CHAUDHRY P, FRIEDMAN DI. Intravenous lidocaine treatment in classical trigeminal neuralgia with concomitant persistent facial pain. *Headache.* 54:1376-9 2014.

CHUNG-CHIH HSU, MD, CHUN-WEI CHANG, MD, PHD, CHIA-HO PENG, MD,

CHIH-SUNG LIANG, MD. Rapid Management of Trigeminal Neuralgia and Comorbid Major Depressive Disorder With Duloxetine. *Annals of Pharmacotherapy*.8;2014.

CRUCCU G, TRUINI A. Refractory Trigeminal Neuralgia: Non-Surgical Treatment Options. *CNS Drugs*. 27:91–96; 2013.

CRUCCU G, FINNERUP NB, JENSEN TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 87(2):220-228; 2016.

DE TOLEDO *et al*. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J. Am. Dent. Assoc*. 147(7):570-576.e2; Jul. 2016.

DEVOR M, AMIR R, RAPPAPORT ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 18:4–13; 2002.

DI STEFANO G *et al*. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain*. 15:34; Jun. 2014.

DI STEFANO G, MAARBJERG S, NURMIKKO T, et al. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. Epub ahead of print 14 July 2017.

DI STEFANO G, TRUINI A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother*. 17(10):1003-1011, Oct. 2017.

DOMINGUES RB, KUSTER GW, AQUINO CC. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arq Neuropsiquiatr*. 65:792-4; 2007.

FROMM GH, TERRENCE CF, CHATTHA AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*.15:240-4, 1984.

GRONSETH G, CRUCCU G, ALKSNE J, ET AL. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report

of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 71:1183–1190; 2008.

GUARDIANI *et al.* A New Treatment Paradigm for Trigeminal Neuralgia Using Botulinum Toxin Type A. *Laryngoscope*. 124:413–417; Feb. 2014.

GUSMÃO S.; CASTRO BA. Neuralgia do Trigêmeo. DiLivros. 15-27. 2010.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 33(9):629-808; Jul. 2013.

HU Y *et al.* Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*. 14:72; Aug. 2013.

JENSEN TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 6 Suppl A:61-8. 2002.

JORNS TP, JOHNSTON A, ZAKRZEWSKA JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*.16:740-4; 2009.

KATUSIC S, BEARD CM, BERGSTRALH E, et al. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol*. 1990;27:89-95

KILLIAN JM, FROMM GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 19:129–36; 1968.

LEAL PR, BARBIER C, HERMIER M, SOUZA MA, CRISTINO- FILHO G, SINDOU M. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes. *J Neurosurg*. 120:1484–1495; 2014.

Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 46:960-3; 1989.

LEE A, MCCARTNEY S, BURBIDGE C, RASLAN AM, BURCHIEL KJ. Trigeminal neuralgia occurs and recurs in the absence of neurovascular compression. *J Neurosurg.* 120:1048–1054; 2014.

LEMOS L, FLORES S, OLIVEIRA P, et al. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain.* 2008;24:64-75

LEMOS L, FONTES R, FLORES S, et al. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res.* 25;3:201-12; 2010

LEMOS L *et al.* Pharmacological versus microvascular decompression approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and direct costs. *J Pain Res,* 4:233-44; Aug. 2011.

LI S *et al.* Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain.* 15:43; Jun. 2014.

LIEBEL JT, MENGER N, LANGOHR H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminal neuralgie. *Nervenheilkunde.* 20:461–524; 2001.

LINDSTRÖM P, LINDBLUM U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. *Pain.* 28:45-50; 1987.

LUNN MP, HUGHES RA, WIFFEN PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD007115

MAARBJERG S, GOZALOV A, OLESEN J, BENDTSEN L. Trigeminal neuralgia: a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache.* 54:1574–1582.; 2014.

MAARBJERG S, WOLFRAM F, GOZALOV A, OLESEN J, BENDTSEN L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain.* 138:311–319; 2015.

MITSIKOSTAS DD *et al.* An Observational Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Levetiracetam in Trigeminal Neuralgia. *Headache*. 50(8):1371-7; Sep. 2010.

NGEOW WC, NAIR R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 109(3):e47-50; Mar. 2011.

NICOL CF. A four year double blind study of Tegretol in facial pain. *Headache*. 9:54–7; 1969.

NIKI Y *et al.* Immediate Analgesic Effect of 8% Lidocaine Applied to the Oral Mucosa in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Med*. 15(5):826-31; May. 2014.

OBERMANN M, YOON MS, SENSEN K, *et al.* Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 28:174-81; 2008.

OBERMANN M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord*. 3(2):107-15; Mar. 2010.

PEREZ C, NAVARRO A, SALDAN˜A MT, *et al.* Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Cephalalgia*. 29:781–90; 2009.

PEREZ C, SALDAN˜A MT, NAVARRO A, *ET AL.* Trigeminal neuralgia treated with pregabalin in family medicine settings: its effect on pain alleviation and cost reduction. *J Clin Pharmacol*. 49: 582–90; 2009.

ROCKCLIFF BW, DAVIS EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*.15:129–36; 1996.

RUSTAGI A, ROYCHOUDHURY A, BHUTIA O, *et al.* Lamotrigine Versus Pregabalin in the Management of Refractory Trigeminal Neuralgia: A Randomized Open Label

Crossover Trial. *J Maxillofac Oral Surg.*13:409-18; 2014.

SCHMIDT AP, SCHMIDT SRG. Behavior of ion channels controlled by electric potential difference and of Toll-type receptors in neuropathic pain pathophysiology. *Rev. dor, São Paulo.* v. 17, supl. 1, p. 43-45, 2016 .

SHAIKH S *et al.* Lamotrigine for trigeminal neuralgia: efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc.* 74(6):243-9; Jun. 2011.

SHAKIB K, SINANAN M. Stratification of the risk of serious allergic cutaneous reactions with therapeutic management of trigeminal neuralgia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 49(3):235-6; Apr. 2011.

SHEHATA HS *et al.* Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain.* 14:92; Dez. 2013.

SILVER M *et al.* Double-blind, placebo controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 34(4):446–54; 2007.

SINDRUP SH, JENSEN TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 18:22- 7, 2002.

SINISCALCHI A *et al.* Effects of Carbamazepine/Oxycodone Coadministration in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Ann Pharmacother.* 45(6):e33; Jun. 2011.

SOLEIMANPOUR H *et al.* Novel treatment in refractory tic douloureux. *J Clin Anesth.* 26(6):495-6; Sep. 2014.

STAVROPOULOU E *et al.* The Use of Intravenous Lidocaine in Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician.* 17:E235-E242; 2014.

TAMBURIN S *et al.* Effect of 5% Lidocaine Medicated Plaster on Pain Intensity and Paroxysms in Classical Trigeminal Neuralgia. *Ann pharmacother.* 48(11):1521-4; Nov. 2014.

TANAKA BS, ZHAO P, DIB-HAJJ FB, MORISSET V, TATE S, WAXMAN SG, DIB-HAJJ SD. A gain-of-function mutation in Nav1.6 in a case of trigeminal neuralgia. *Mol Med*. 3;22; 2016.

TATE R *et al*. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *Am J Health Syst Pharm*. 68(21):2059-61; Nov. 2011.

TREMONT-LUKATS *et al*. Anticonvulsants for Neuropathic Pain Syndromes: Mechanisms of Action and Place in Therapy. *Drugs*. 60(05):1029-52; 2000.

VARGAS A, THOMAS K. Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Ther Adv Neurol Disord*. 8:187-8; 2015.

VILMING ST, LYBERG T, LATASTE X. Tizanidine in the management of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 6:181-2, 1986.

XU M, CHEN P, ZHU X, *et al*. Efficacy of intravenous lidocaine and magnesium in intractable trigeminal neuralgia: A preliminary report. *J Neurol Sci*. 371:149-51. 2016.

WANG QP, BAI M. Topiramate versus Carbamazepine for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia. *CNS Drugs*. 25(10):847-57; Oct. 2011.

WIFFEN P, MCQUAY H, MOORE A. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database. Syst Rev*. 2005. CD005451

WU C-J *et al*. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 32(6) 443–450; Feb. 2012.

YASUDA H, HOTTA N, NAKAO K, KASUGA M, KASHIWAGI A, KAWAMORI R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig*. 2:132–9;2011.

ZAKRZEWSKA JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 18:14–21; 2002

ZAKRZEWSKA JM, LINSKEY ME. Trigeminal Neuralgia. *BMJ*. 348:g474; Feb. 2014.

ZAKRZEWSKA JM *et al*. Novel design for a phase II a placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials*. 14:402; Nov. 2013.

ZAKRZEWSKA. Botulinum toxin for trigeminal neuralgia – do we have the evidence?. *Cephalalgia*. 32(15) 1154–1155; 2012.

ZHANG *et al*. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Headache and Pain*, 27;15:65; Sep. 2014.

ZHANG J *et al*. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 12:CD004029; Dec. 2013.

ZÚÑIGA C *et al*. Acute Treatment of Trigeminal Neuralgia With Onabotulinum Toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 36(5):146-50; Sep-Oct. 2013.