



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JONATAS COSTA DOURADO

**REVISÃO INTEGRATIVA DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS
ALTERNATIVOS E/OU ADJUVANTES PARA NEURALGIA DO
TRIGÊMEO E SEUS DADOS DE EFICÁCIA**

**Barreiras-BA
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**REVISÃO INTEGRATIVA DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS
ALTERNATIVOS E/OU ADJUVANTES PARA NEURALGIA DO
TRIGÊMEO E SEUS DADOS DE EFICÁCIA**

JONATAS COSTA DOURADO

Professora orientadora: PABLINNY MOREIRA GALDINO DE CARVALHO

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Federal
do Oeste da Bahia como requisito
parcial para obtenção do título de
bacharel em medicina.

**Barreiras-BA
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

D739 Dourado, Jonatas Costa.

Revisão integrativa dos principais tratamentos alternativos e/ou adjuvantes para neuralgia do trigêmeo e seus dados de eficácia. / Jonatas Costa Dourado. – 2021.

42f.

Orientador: Prof. Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2021.

1. Neuralgia do trigêmeo. 2. Tratamento alternativo. 3. Tratamento alternativo. I. Carvalho, Pablinny Moreira Galdino de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos trezedias do mês de julho, às 17:30h, em sala virtual do Google Meet (<https://meet.google.com/fju-pjas-rec>), na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora **Pablinny Moreira Galdino de Carvalho** e composta pelos examinadores: **Eliane Lopes de Siqueira** e **Thomás Rocha Campos**, o aluno apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **REVISÃO INTEGRATIVA DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS ALTERNATIVOS E/OU ADJUVANTES PARA NEURALGIA DO TRIGÊMEO E SEUS DADOS DE EFICÁCIA**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim e pelos demais examinadores.

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Eliane Lopes de Siqueira

Eliane Lopes de Siqueira

Thomás R Campos

Thomás Rocha Campos

AGRADECIMENTOS

- A **Deus**, em primeiro lugar, e aos **irmãos espirituais** que abnegadamente nos ajudam até nos menores detalhes da vida. Sem o impulso dos quais eu não teria nem iniciado minha trajetória na medicina.
- À **Daniela Dourado de Carvalho Oliveira**, minha companheira em tudo, inclusive nos estudos, que vem me dando os melhores ensinamentos, conselhos e encorajamento para seguir esse caminho com otimismo e paz. Também à sua **família** que me auxilia de todas as formas possíveis nessa missão.
- À minha **família**, que além de tudo abraçou os desafios desse novo curso e vem trilhando esse percurso tão rico de expansão dos horizontes.
- À minha orientadora, Prof^a. Dra. **Pablinny Moreira Galdino de Carvalho**, pela simplicidade, humildade e ótima didática em ensinar. Também pela paciência e dedicação como orientadora permitindo que a construção do presente trabalho ocorresse de forma muito mais inspirada e leve.
- Ao Prof. Dr. **Diogo Pinheiro Sampaio**, por abrir portas aos discentes ao mundo da anestesia, pela ótima didática voltada à prática médica e pelas contribuições como participante da banca do projeto desse trabalho que trouxeram mudanças significativas ao seu rumo.
- Aos outros ótimos **professores** que nos acolheram na UFOB com dedicação e amor pelo que fazem. São muitos os que se dedicam ao máximo, mas destaco o papel do professor **Bruno Klecius Andrade Teles** pelo apoio emocional à nossa turma em momentos necessários e ao professor **Adryano Augustto Valladão de Carvalho**, pela inspiração também em relação à fisiologia tanto na disciplina como na liga que, inclusive, ajudaram em muitos insights para elaboração do presente trabalho.

*“Você não pode voltar atrás e fazer um novo começo.
Mas, você pode começar agora e fazer um novo fim. ”*

James R. Sherman

RESUMO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma síndrome dolorosa incapacitante de difícil controle. Seu diagnóstico se dá a partir de critérios clínicos e métodos de imagem podem ser utilizados para classificá-la em um de seus tipos: clássico, secundário e idiopático. O tratamento de primeira escolha não é amplamente tolerado e/ou eficaz para todos os pacientes, portanto, esta revisão integrativa objetiva compreender melhor a eficácia e potencial das opções terapêuticas alternativas e/ou adjuvantes relacionadas à NT. Após a elaboração da questão da pesquisa e obtenção dos descritores aplicando os critérios de elegibilidade buscou-se os artigos para elaboração dessa revisão nos bancos de dados PubMed, SciELO e LILACS onde se elegeu 12 artigos para a leitura completa, bem como a formação de quadros e análise dos dados apresentados pelos mesmos. As terapêuticas alternativas e/ou adjuvantes apresentadas foram: Toxina botulínica do tipo A (BTX-A), Lidocaína, Ambroxol, Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS), Acupuntura, Gabapentina, Pregabalina, Lamotrigina e Baclofeno. A maior parte dos estudos abordou a BTX-A e todos esses a classificaram como eficaz. As demais terapêuticas foram classificadas como eficaz quanto à redução dos níveis algícos, exceto a TENS que demonstrou eficácia em diminuir a dose dos fármacos de primeira linha.

Palavras-chaves: Neuralgia do trigêmeo, tratamento alternativo, tratamento adjuvante, eficácia do tratamento, desfecho do tratamento.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia (TN) is a disabling pain syndrome that is difficult to control. Its diagnosis is based on clinical criteria and imaging methods can be used to classify it into one of its types: classic, secondary and idiopathic. First-choice treatment is not widely tolerated and/or effective for all patients, therefore, this integrative review aims to better understand the efficacy and potential of alternative and/or adjuvant therapeutic options related to TN. After elaborating the research question and obtaining the descriptors applying the eligibility criteria, the articles for the elaboration of this review were searched in the PubMed, SciELO and LILACS databases, where 12 articles were elected for full reading, as well as the formation of staff and analysis of the data presented by them. The alternative and/or adjuvant therapies presented were: Botulinum Toxin type A (BTX-A), Lidocaine, Ambroxol, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), Acupuncture, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigine and Baclofen. Most studies addressed BTX-A and all of these rated

it as effective. The other therapies were classified as effective in reducing pain levels, except for TENS, which demonstrated efficacy in reducing the dose of first-line drugs.

Keywords: Trigeminal neuralgia, alternative treatment, adjuvant treatment, treatment efficacy, treatment outcome.

LISTA DE FIGURAS E TABELA

Figura 1 – Nervo trigêmeo.....	8
Figura 2 – Fluxograma de busca de dados.....	16
Quadro – Artigo 1.....	18
Quadro – Artigos 2 e 3.....	19
Quadro – Artigo 4.....	20
Quadro – Artigo 5.....	21
Quadro – Artigo 6 e 7.....	22
Quadro – Artigo 8	23
Quadro – artigo 9	24
Quadro – artigo 10.....	26
Quadro – artigo 11.....	27
Quadro – artigo 12.....	28
Tabela 1 – Resultados.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BTX-A - Toxina botulínica do tipo A	TRPV1 - receptor de potencial transitório vanilóide do subtipo 1
CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina	VAS ou EVA- <i>visual analog scale</i> ou Escala visual analógica
DeCS - Descritores em Ciências da Saúde	VGSCs - canais de sódio voltagem-dependentes
EA - eletroacupuntura	VGCCs - canais de cálcio voltagem-dependentes
IASP - <i>International Association for the Study of Pain</i>	V1 - subdivisão oftálmica do nervo trigêmeo
IV – intravenoso	V2 - Subdivisão maxilar do nervo trigêmeo
MeSH - Medical Subject Heading	V3 - Subdivisão mandibular do nervo trigêmeo
MA - acupuntura manual	TENS - Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea
NT - Neuralgia do Trigêmeo	
NMDA - N-metil D-Aspartato	
NRS - <i>numeric rating scale</i>	
RI - revisão integrativa	
SC – subcutânea	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	7
2.1 ANATOMIA E FISILOGIA	7
2.2 EPIDEMIOLOGIA	9
2.3 DIAGNÓSTICO	9
2.4 CLASSIFICAÇÃO	10
2.5 FISIOPATOLOGIA	10
2.6 TRATAMENTO	12
3. PROBLEMA	13
4. OBJETIVOS	13
4.1. OBJETIVO GERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5. METODOLOGIA	14
5.1 Descrição do levantamento de artigos para a RI	14
5.1.1 Questão da pesquisa	14
5.1.2 Critérios de elegibilidade	15
5.1.3 Identificação dos estudos	15
5.2 FLUXOGRAMA DO ESTUDO	16
6. RESULTADOS	17
7. DISCUSSÃO	29
8. CONCLUSÕES	38
9. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) por dor que tem como causa uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021). Esta, dentre as síndromes dolorosas, é considerada uma das mais difíceis de tratar e a eficácia do seu tratamento geralmente não é satisfatória. Em avaliação epidemiológica sobre dor neuropática da população mundial se estima que sua prevalência está em torno de 6,9 a 10% (HECKE et al., 2014). Enquanto que, no Brasil, a prevalência de dor crônica está entre 28 e 41% e a dor crônica com características neuropáticas representa 10% da população. Entretanto, apesar de ser um valor dentro da faixa esperada para este tipo de dor crônica na população em geral sua prevalência é maior do que a observada em outros países como Reino Unido e França, que possuem 8% e 6,9%, respectivamente (POSSO; PALMEIRA; VIEIRA, 2016).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é um tipo de dor neuropática crônica percebida como dor aguda ou sensação de choque elétrico que se apresenta, de forma paroxística, na localização da face e pode surgir espontaneamente ou provocada por algum estímulo. A NT traz como consequência uma má qualidade de vida e, em suas expressões mais severas, pode levar ao suicídio (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

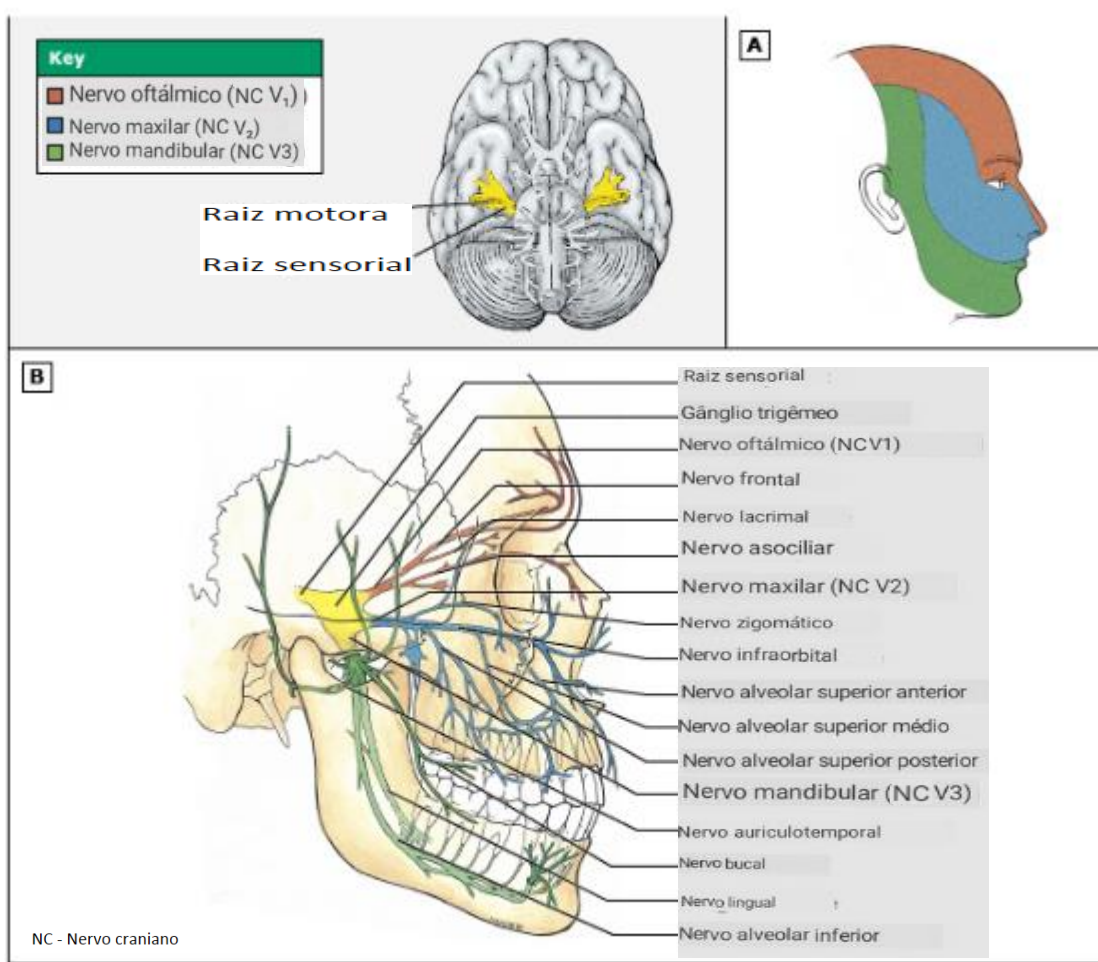
2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA

O nervo trigêmeo, que está envolvido nesta neuralgia, corresponde ao quinto par de nervos cranianos e é formado pela subdivisão oftálmica (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3). O ramo V3 possui funções sensoriais e motoras enquanto V1 e V2, apenas sensorial. Os ramos posteriores ao ápice orbital se fundem para formar o V1 que, em direção à origem, se introduz na parede lateral do seio cavernoso. Já V2 tem a junção dos seus ramos na fossa pterigopalatina e no canal infraorbital e vai entrar no seio cavernoso após passar pelo forame redondo. Para se fundirem a V3, V1 e V2 passam pela parede lateral do seio cavernoso, depois pela “Meckel's cave” localizada posteriormente. Já os ramos do V3 vão se juntar inferiormente à base do crânio. Desse local o tronco V3 passa pelo forame oval para chegar à “Meckel's cave”. O gânglio trigêmeo vai ser formado com a união dos três ramos na caverna de Meckel no assoalho da fossa craniana média e vai conter os corpos celulares dos neurônios sensoriais de primeira ordem de V1, V2 e V3. Contudo, fibras proprioceptivas do

ramo mandibular (V3) apresentam esses corpos celulares no núcleo mesencefálico. Após isso, o gânglio do trigêmeo vai se fracionar em radículas e passar de forma posterior pela cisterna pré-pontina até que a raiz sensorial do trigêmeo – importante na fisiopatologia da NT – vai chegar no tronco cerebral e essas radículas vão encontrar três núcleos sensoriais. Já o componente motor é oriundo do núcleo motor situado no quarto ventrículo. Este, ao sair do tronco cerebral, vai passar pelo gânglio trigêmeo e encontrar o componente sensorial de V3 daí se unem como nervo mandibular (BATHLA; HEGDE, 2013).

FIGURA 1 – NERVO TRIGÊMEO

Distribuição do nervo trigêmeo (nervo craniano V)



FONTE: HO; KHAN; WHEALY (2021).

Entender um pouco sobre o caminho feito pela informação tátil e dolorosa transmitida pelo nervo trigêmeo também é importante para entender a NT. Quando um estímulo tátil é realizado na face há ativação de receptores que geram o potencial de ação que são conduzidos por meio das fibras táteis A β do trigêmeo, estas fibras fazem sinapse com neurônios encontrados no núcleo principal do trigêmeo (tronco encefálico). Já os

potenciais de ação que são conduzidos pelas fibras A δ também percorrem este trajeto, mas seu destino é o núcleo espinal do trigêmeo que fica na vizinhança do principal. Chegam, no núcleo espinal do trigêmeo, fibras responsáveis pela sensibilidade dolorosa e térmica. O valor de entender esse percurso das fibras táteis reside no fato de que fibras que fazem sinapse com o núcleo principal do trigêmeo formam o sistema exteroceptivo e fibras que se dirigem ao núcleo espinal do trigêmeo formam o sistema interoceptivo, incluindo as fibras responsáveis pela sensibilidade térmica e dolorosa. E isso demarca a existência de um tato fino (epicrítico) e um tato grosseiro (protopático) (LENT, 2004).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência geral da neuralgia do trigêmeo é rara, menor que 0,1% e atinge mais o sexo feminino (MACDONALD et al., 2000). Mesmo com uma incidência baixa, esta é uma das neuralgias mais encontradas na faixa etária dos idosos. Pois, à medida que a idade avança a incidência se eleva e a maior parte dos casos têm início na faixa dos 50 anos de idade (CHILDS et al., 2000).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito clinicamente a partir de três critérios principais: dor que se delimita a uma ou mais regiões inervadas pelas divisões do nervo trigêmeo; dor que tem por gatilho estímulos inofensivos na face ou localização do trigêmeo intraoral; dor paroxística com episódios que vão de menos que um segundo a dois minutos, têm alta intensidade e são súbitos, percebidos como um tipo de choque ou pontadas. Indica-se que um sinal que pode ser considerado patognomônico é a dor paroxística provocada por um gatilho, descrita em 91 a 99% dos casos (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

Clinicamente esta dor é descrita geralmente como superficial, unilateral e localizada, principalmente nos ramos V2 e/ou V3 do nervo trigêmeo. A dor paroxística tem seu pico de intensidade no começo dos paroxismos. Concomitante à dor podem surgir espasmos dos músculos da face – o que explica porque a NT era chamada de *tic douloureux*. Várias síndromes de dor facial provocam despertar noturno, mas a NT não, o que ajuda no diagnóstico diferencial. Em um só dia o indivíduo pode experimentar de zero a 50 episódios de dor paroxística, contudo, nos intervalos entre esses normalmente há um período refratário em que o paroxismo não é ativado. Nos casos de NT de muito tempo de duração uma dor contínua e mais leve pode aparecer entre os paroxismos. A bilateralidade é rara, mas nos casos de esclerose múltipla envolvida pode aparecer em 10% dos casos. Além dos toques

leves, outros gatilhos podem ser: falar, escovar os dentes, sorrir dentre outros movimentos comuns do cotidiano. Entretanto, o ponto do estímulo que desencadeia a dor nem sempre é o mesmo local onde vai ocorrer a sensação álgica. Ademais, concomitante aos episódios de NT que acometem V1 também podem se apresentar sintomas autonômicos como rinorreia, lacrimação e injeção conjuntival (HO; KHAN; WHEALY, 2021).

2.4 CLASSIFICAÇÃO

A NT pode ser classificada em três tipos: clássico, secundário e idiopático. O mais comum deles é o clássico (75% dos casos) que tem por causa a compressão da raiz do nervo trigêmeo dentro do crânio por um vaso sanguíneo aberrante – geralmente a artéria cerebelar superior – que provoca mudanças nesse tecido. O tipo secundário, que abrange 15% dos casos, geralmente apresenta uma neuralgia do trigêmeo secundária a: esclerose múltipla, tumor na localização do ângulo cerebelopontino ou outra doença neurológica identificável e tem por mecanismos: comprimir a porção do nervo externa ao crânio ou provocar mudanças na região por onde entra a raiz do nervo. Por fim, o tipo idiopático não denota ter causa perceptível e se apresenta em 10% dos acometidos. Os três tipos não são passíveis de diferenciação com as informações clínicas, pois os sintomas da NT são praticamente iguais para as diferentes causas. (BENDTSEN et al., 2020). Por conta disso se demanda ressonância magnética (RM) com contraste com três sequencias de combinação de alta resolução logo após o diagnóstico com o objetivo de afastar tumores cerebelopontino, esclerose múltipla e investigar qual o tipo de NT está presente (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

A constatação do contato neurovascular no exame de imagem não tem por finalidade confirmar o diagnóstico de NT primária, mas de decidir a conduta de encaminhamento para descompressão microvascular – procedimento cirúrgico de escolha quando o tratamento farmacológico falha. Uma alternativa à RM é o teste do reflexo trigêmeo que consiste em uma técnica neurofisiológica que distingue NT clássica da secundária ao comprovar dano nervoso. (BENDTSEN et al., 2019).

2.5 FISIOPATOLOGIA

Dentre os mecanismos responsáveis pela neuralgia do trigêmeo os mais importantes são: compressão da raiz do nervo, esclerose múltipla, lesões do tronco cerebral e a sensibilização central. Contudo, o principal é a compressão da raiz do quinto par craniano. A estrutura causadora da compressão majoritariamente é uma artéria ou veia aberrantes em 80 a 90% dos acometidos e essa compressão se dá poucos milímetros depois da

interiorização da raiz na ponte – que é a chamada: *zona de entrada da raiz* (LOVE; COAKHAM, 2001). Entretanto, outras causas de compressão como cisto epidermóide, neuroma acústico, meningioma e outras bem menos frequentes como má formação arteriovenosa e aneurisma sacular podem estar presentes (HO; KHAN; WHEALY, 2021).

A zona de entrada da raiz do trigêmeo é uma localização supostamente susceptível às lesões – principalmente à desmielinização – pois, ali é uma região de transição: a mielinização deixa de ser periférica – composta pelas células de Schwann – e passa a ser central – feita pelos oligodendrócitos. Nervos aferentes desmielinizados são suscetíveis a hiperexcitabilidade e, por sua vez, podem levar a formação de impulsos ectópicos que são percebidos como dor espontânea. O mecanismo da dor que tem por gatilho o toque pode ser explicado pela comunicação efática entre fibras desmielinizadas do tipo A β (relacionadas a informação do toque leve e são o tipo de fibra que mais sofre desmielinização) e do tipo A δ (relacionadas à dor) o que permite se pensar que a informação do toque, que seria passada por sua fibra própria, faz comunicação com a fibra de sensação dolorosa e a informação vai ser percebida como dor (LOVE; COAKHAM, 2001). A comunicação efática é um tipo de interação nervosa diferente das sinapses elétricas e químicas. Esta pode ocorrer pela passagem de íons entre fibras nervosas próximas e alterar a sincronia e ativação do potencial de ação, principalmente se falta mielina, que se supõe ser um fator protetor contra essas comunicações cruzadas (HARTLINE, 2008). Quanto à localização da desmielinização, a compressão vascular acomete mais o nervo antes de sua entrada na ponte. Já a esclerose múltipla acomete mais a região logo depois da entrada na ponte (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

Além da compressão, esclerose múltipla e lesões do tronco cerebral a sensibilização central também se apresenta como um mecanismo. Nesta situação, há uma ativação anormal de neurônios nociceptivos centrais e elevação em sua quantidade. Processo desencadeado por: atividade exagerada dos neurônios nociceptivos primários, mediadores inflamatórios, formação de sinapses para comunicação de neurônios nociceptivos com neurônios que não são nociceptivos (tais modificações causam alodínia) e alterações na modulação da dor. As alterações na modulação da dor levam a diminuição da atividade das vias inibitórias da dor e ativação constante das vias excitatórias, até mesmo quando não há estímulos nociceptivos (COSTA; LEITE, 2015).

A hiperexcitabilidade tem papel importante também na sensibilização central e acontece em consequência de alterações de canais iônicos transmembranares (por exemplo os de sódio) que participam do começo da geração de potencial de ação. O neurônio que

sofreu o dano aumenta em número os canais de sódio, diminui os de potássio e os canais de cálcio voltagem-dependentes apresentam suas subunidades auxiliares em maior número. Estas alterações quanto a expressão de canais faz com que a despolarização e o período de descargas repetitivas durem mais tempo. Além disso, essas mudanças desencadeiam a sensibilização central por mecanismos como: “(...) ativação de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), expressão de c-fos e transcrição de genes que codificam dinorfinas e encefalina, com consequentes alterações funcionais celulares” (COSTA; LEITE, 2015).

Quando a neuralgia do trigêmeo cursa com dor contínua nos intervalos dos episódios de dor paroxística recebe hoje o nome de “neuralgia trigeminal com dor contínua concomitante”. Esta é encontrada em 24 a 49% dos casos. A localização é a mesma da paroxística e na clínica pode ser descrita como ardor, latejar ou dor latente, o que aponta para dano nas fibras do tipo C (fibras sensoriais lentas sem mielina). Tanto o tratamento farmacológico de primeira linha como a cirurgia de descompressão microvascular não resultam em melhora da dor contínua na proporção de como ocorre na paroxística o que deixa claro que o mecanismo é diferente (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020).

As hipóteses quanto aos mecanismos da dor contínua são: lesões progressivas à raiz do nervo, sensibilização central e mecanismos inibitórios descendentes reduzidos. Quando há destruição de fibras C na raiz sensorial do trigêmeo, segundos neurônios do tronco encefálico podem passar a ter atividade patológica por conta da denervação que faz as membranas ficarem muito sensíveis e sofrerem exposição a neurotransmissores. Contudo, a explicação que se dava para dor contínua como resultado de muito tempo exposto à neuralgia do trigêmeo não recebe suporte dos novos estudos. Alguns mecanismos sugeridos para explicar o tipo idiopático são: acréscimo de função por mutação em canal iônico voltagem dependente em neurônios, danos causados pela esclerose múltipla fora do tronco cerebral e inflamação dos neurônios (CRUCCU; DI STEFANO; TRUINI, 2020) (BENDTSEN et al., 2020).

2.6 TRATAMENTO

O tratamento de primeira escolha para neuralgia do trigêmeo clássica e idiopática é feito com carbamazepina ou oxcarbazepina. A carbamazepina tem seu uso bem estudado com vários ensaios clínicos randomizados que garantem sua eficácia. Faltam estudos randomizados e controlados para a oxcarbazepina. Contudo, os efeitos colaterais da carbamazepina são significativos enquanto que a oxcarbazepina tem uma tolerabilidade maior e tem sua indicação baseada na opinião de especialistas. O tratamento da neuropatia

do trigêmeo secundária também segue essa linha, entretanto faltam dados para esse tipo de NT (RUSCHEWEYH; LUTZ; MEHRKENS, 2020).

O mecanismo dos fármacos de primeira linha consiste em bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem. Isso provoca a estabilização das membranas hiperexcitadas e resulta na supressão dos disparos repetitivos. Embora a maioria dos pacientes melhorem, se percebeu que 23% são obrigados a parar o tratamento por conta de efeitos colaterais como: ataxia, tontura, aumento das aminotransferases, diplopia. A oxcarbazepina, mesmo com poucos efeitos colaterais, pode ser suspensa por causar hiponatremia ou por deprimir demasiadamente o sistema nervoso central. Além disso, bloqueadores de canal de sódio são contraindicados para portadores de defeitos de condução cardíaca e reação alérgica (tanto em relação a estes quanto em relação aos antiepiléticos aromáticos, com os quais se faz reação cruzada). Ademais, o sucesso terapêutico se dá para os paroxismos de dor, mas quando também há dor contínua (neuralgia trigeminal com dor contínua concomitante) a eficácia das drogas de primeira linha é limitada (RUSCHEWEYH; LUTZ; MEHRKENS, 2020).

Caso não haja resposta ou não se tolere a carbamazepina e oxcarbazepina, existe a opção de um fármaco alternativo, neurocirurgia e outros tratamentos em estudo. Há, portanto, a necessidade do conhecimento sobre as alternativas relacionadas às demandas do paciente com NT. (HO; KHAN; WHEALY, 2021).

3. PROBLEMA:

Quais as opções utilizadas como alternativas e/ou como adjuvantes ao primeiro protocolo para o tratamento da neuralgia do trigêmeo?

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão integrativa (RI) das opções, farmacológicas e não farmacológicas, ao protocolo de primeira linha mais relevantes para tratamento da neuralgia do trigêmeo.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer um levantamento das abordagens não cirúrgicas utilizados no tratamento da neuralgia do trigêmeo de 2016 até fevereiro de 2022.

- Apresentar dados de eficácia e efeitos adversos, quando descritos nos artigos, dos tratamentos que não são de primeira linha no tratamento da NT de 2016 até fevereiro de 2022.
- Apresentar opções ao tratamento da NT com o objetivo de contribuir com o arsenal terapêutico dos profissionais de saúde que lidam com o problema.

5. METODOLOGIA

Refere-se a uma RI que incluiu a procura, análise e síntese de evidências sobre alternativas no tratamento de NT com vista a fornecer dados para a prática baseada em evidências a partir de opções terapêuticas pertinentes.

A RI é um instrumento útil à prática baseada em evidências. Envolve a busca pelos estudos, crítica e análise da aplicabilidade dos resultados destes aos que demandam o serviço de saúde. Portanto, combina dados de estudos teóricos e empíricos e serve ao aprofundamento do conhecimento sobre determinado tema a partir da síntese de uma série de artigos e suas conclusões de maneira simples e prática (SOARES et al., 2010).

A construção de uma RI perpassa por várias fases. A primeira se dá com a construção da pergunta norteadora. Depois, há a busca ou amostragem na literatura. E se segue: coleta de dados (nessa fase há a demanda de uso de um instrumento para coleta de dados), análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e, por fim, a apresentação da RI (RUSSELL, 2005)(SOARES et al., 2010).

5.1 Descrição do levantamento de artigos para a RI

5.1.1 Questão da pesquisa

De acordo com a proposta do presente estudo, a questão elaborada foi: “Quais os principais tratamentos para neuralgia do trigêmeo alternativos e/ou adjuvantes à primeira linha e quais seus dados de eficácia disponíveis entre 2016 e fevereiro de 2022?”.

A execução da busca se deu entre janeiro e fevereiro de 2022 a partir de descritores obtidos a partir das palavras de busca: *neuralgia do trigêmeo* e *eficácia do tratamento* lançadas no MeSH (Medical Subject Heading) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) em português e inglês pesquisados em combinação booleana pelo uso do operador: “E” (“AND”). Portanto, a descrição mais representativa foi: “*Trigeminal Neuralgia and Treatment Outcome*”. E os descritores mais importantes à proposta foram

“*Trigeminal Neuralgia*”, “Neuralgia do Trigêmeo” em combinação com os descritores: “Eficácia Clínica”, “Eficácia do Tratamento”, “*Treatment Outcome*”, “*Clinical Efficacy*”.

O meio pelo qual se pesquisou as fontes para esta revisão integrativa foi a internet. A base do estudo bibliográfico da temática escolhida foi circunscrita sobre publicações que abordem o tema central: tratamento da neuralgia do trigêmeo. Para alcançar os resultados esperados a pesquisa se deu nas bases de dados: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), SciELO (www.scielo.org) e LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>).

Se realizou um recorte de tempo demarcado entre 2016 e 2022. Se aplicou os critérios de elegibilidade para incluir os trabalhos que se encaixaram.

5.1.2 Critérios de elegibilidade

Critério de inclusão:

- Artigos sobre os tratamentos alternativos e/ou adjuvantes à primeira linha da neuralgia do trigêmeo com informações sobre a eficácia;
- Publicações dos últimos 6 anos (2016 até fevereiro de 2022);
- Artigos tipos *review*, *clinical trial*, *systematic reviews* e relatos de caso;
- Estudos em português e inglês;

Critério de exclusão:

- Artigos de tratamento cirúrgico;
- Artigos duplicados;

5.1.3 Identificação dos estudos

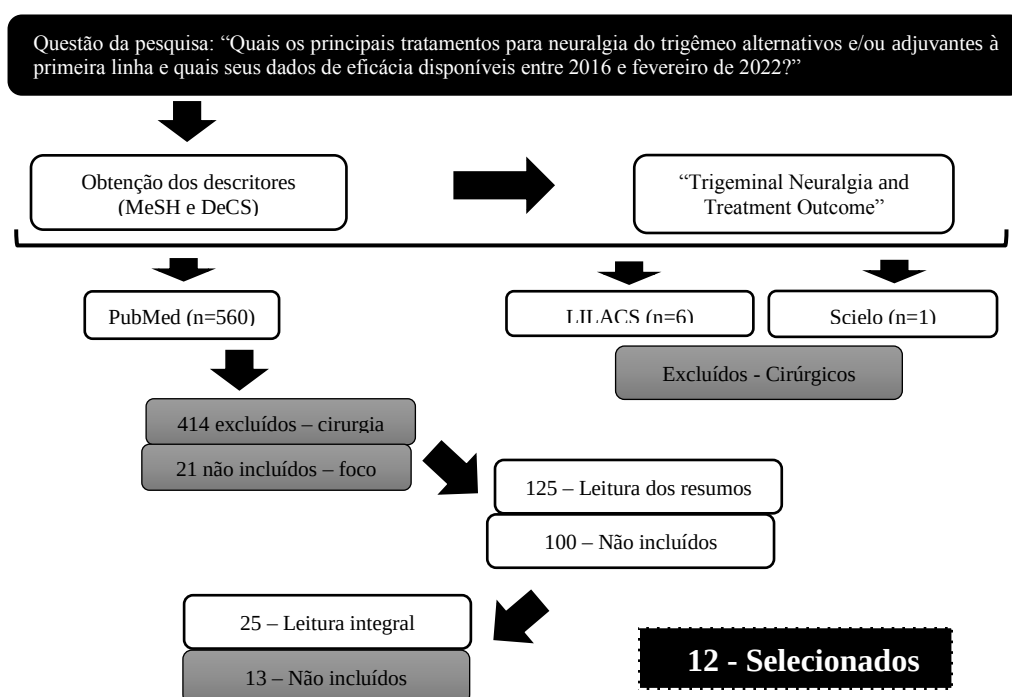
Após pesquisa dos artigos, que datam entre 2016 a fevereiro de 2022, de: “*Trigeminal Neuralgia and Treatment Outcome*” no PubMed foram encontrados 560 resultados. LILACS, 06 resultados e no Scielo, 01.

Dos 560 resultados que a base de dados PubMed encontrou: 414 artigos foram excluídos por serem de abordagem principalmente cirúrgica. Dos 146 artigos restantes: 21 artigos não foram incluídos por focarem mais em outras patologias que não a NT. Portanto, 125 artigos foram selecionados para leitura dos resumos. Após a leitura dos resumos, 100 artigos foram descartados por motivos como: não focar no tratamento, não focar na NT, ter abordagem cirúrgica mesmo que não revelada no título, ter uso de drogas

ou equipamentos que demandassem cirurgia para serem utilizados, dentre outras fugas do escopo do trabalho. Restaram 25 artigos para serem lidos integralmente dos quais 13 envolviam processos cirúrgicos no uso da técnica terapêutica ou fugiram do escopo do projeto e foram excluídos. Posteriormente ao processo de eleição se realizou uma busca nas referências dos artigos escolhidos no intuito de encontrar informações para complementação do escopo principal da pesquisa e esse processo selecionou 1 artigo que foi adicionado para a leitura integral e auxiliou na complementação de informações importantes ao estudo em questão.

Os artigos encontrados no LILACS e Scielo foram todos relacionados ao tratamento cirúrgico, portanto excluídos.

5.2 FLUXOGRAMA DO ESTUDO



Fonte: elaborado pelo autor

6. RESULTADOS

O **artigo 1** é uma revisão e se refere ao tratamento da NT de forma geral, também discorre sobre seu diagnóstico. Além de apresentar o tratamento de primeira linha com carbamazepina e oxcarbazepina também aponta como droga adicional - ou segunda opção - a lamotrigina, baclofeno, pregabalina e gabapentina. Essas ajudam a diminuir a dose das de primeira linha e podem ser usadas em monoterapia. Contudo, as evidências para uso monoterápico são fracas. O **artigo 2** é uma metanálise sobre a eficácia do tratamento de NT (não especifica o tipo) com o uso da toxina botulínica do tipo A (BTX-A) desenvolvido na China. A eficácia é aferida a partir da *visual analog scale* (VAS) e a *numeric rating scale* (NRS). A eficácia foi considerada significativa em comparação ao placebo. O nível de evidência encontrado foi considerado moderado por conta do tamanho das amostras dos estudos serem pequenas. A conclusão foi de que é um tratamento alternativo promissor para NT. O **artigo 3** é uma metanálise e revisão sistemática de estudos randomizados e controlados realizado no Japão sobre tratamento de NT realizado com BTX-A. Os dados referem-se ao tratamento como eficaz e seguro fazendo uso da VAS e do número de paroxismos. O tempo de eficácia ainda demanda estudos. O **artigo 4** é do tipo revisão, desenvolvido em um hospital na Turquia e diz respeito ao manejo da NT de forma geral com objetivo de trazer avanços em relação ao tratamento de NT. A toxina botulínica do tipo A foi considerada eficaz com nível de evidência moderada. O **artigo 5** é do tipo experimental com o uso da BTX-A por 6 meses. A partir da VAS se percebeu a eficácia desde a primeira semana e continuou diminuindo a dor nas semanas seguintes. Entretanto, faltou controle por placebo e o estudo foi aberto. O **artigo 6** é do tipo revisão e refere-se a NT de forma geral e foi elaborado nos EUA. Os resultados mostraram que a lidocaína, baclofeno, gabapentina e misoprostol têm eficácia em casos de NT. Ademais, a BTX-A pode proporcionar benefícios inclusive para NT refratária. O **artigo 7** aborda o papel da acupuntura no manejo da NT e apontou eficácia na diminuição da dor a partir da VAS. Contudo, há inconsistência na análise estatística. O **artigo 8** refere-se ao uso tópico do ambroxol a 20% para tratar NT refratária ao tratamento de primeira linha elaborado nos EUA. A eficácia encontrada a partir da NRS foi muito expressiva ao longo do tempo de acompanhamento. O **artigo 9** foi desenvolvido em um hospital na Índia e aborda a utilização da estimulação nervosa elétrica transcutânea (*transcutaneous electrical nerve stimulation* - TENS) no tratamento da NT. Foi um estudo clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo que evidenciou que a TENS é eficaz em reduzir a dose da carbamazepina quando utilizada como tratamento adjuvante. O **artigo 10** analisa a eficácia da lidocaína e magnésio intravenoso (IV) na NT intratável (falha no

tratamento de primeira linha, segunda linha e cirúrgico). Trata-se de uma coorte realizada em um hospital da China. Segundo dados colhidos com a NRS há eficácia significativa. Contudo, a amostra foi pequena e o estudo unicêntrico. O **artigo 11** abordou o uso de 8 drogas diferentes no tratamento de NT. Trata-se de uma metanálise de pares e uma metanálise de rede realizada na China que incluiu estudos com grandes amostras e a maioria dos artigos foram ensaios clínicos randomizados duplo-cego. Conclui-se que a carbamazepina, BTX-A e lidocaína foram muito superiores ao placebo e outras drogas abordadas tiveram alguma superioridade em relação ao placebo, exceto pimozida e proparacaína. O **artigo 12** é uma revisão sistemática de casos clínicos realizada na Espanha. Aborda o uso da toxina botulínica para tratamento da NT refratária ao tratamento farmacológico tradicional. Concluiu-se que a toxina botulínica é eficaz e segura.

Foram 12 artigos. O artigo 1 foi publicado no *SAGE journal*. O 2, na *Brain and Behavior*. O 3, na *J. Headache Pain*. O 4, na *F1000 Research* Vol. 8. O 5, na *Medicine (Baltimore)*. O 6, na revista *Springer Nature*. O 7, na *Acupunct Med*. O 8, na *Headache*. O 9, no *J. Dent Anesht Pain Med*. O 10, no *Journal of Neurological Sciences*. O 11, no *The Clinical Journal of Pain* e o 12 na *Medicina Clinica*. A maior parte dos artigos eram de revisão (quatro). Os demais artigos eram: três metanálises, duas revisões sistemáticas, dois estudos experimentais e uma análise retrospectiva.

Segue abaixo os quadros com as informações coletadas nos 12 artigos lidos na íntegra para a elaboração da revisão integrativa:

ARTIGO 01	
Nome do artigo	Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment
Autor (es)	Stine Maarbjerg, Giulia Di Stefano, Lars Bendtsen e Giorgio Cruccu
País, Revista e Ano	Dinamarca SAGE Journal 2017
Natureza do estudo	Artigo de revisão
Local da pesquisa	Universidade de Copenhague
Intervenção estudada	Diagnóstico e tratamento da NT
Resultados	As doses que a dor demanda da carbamazepina ou oxcarbazepina são, por vezes, muito altas o que acaba gerando efeitos colaterais incapacitantes e é essa situação que caracteriza a falha

	medicamentosa, na maioria dos casos, o que exige a intervenção de terapêuticas outras.
Recomendações / Conclusões	Apontou-se como segunda opção de tratamento adicionar (aos bloqueadores do canal de sódio da primeira linha) ou fazer monoterapia com: lamotrigina, baclofeno, pregabalina ou gabapentina. As evidências como monoterapia eram muito fracas.

ARTIGO 02

Nome do artigo	The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials
Autor (es)	Jiangshan Wei, Xiangyu Zhu, Guang Yang, Jun Shen, Peng Xie, Xiaohua Zuo, Lei Xia, Qiu Han, Ying Zhao
País, Revista Ano	China Brain and behavior 2019
Natureza do estudo	Metanálise
Local da pesquisa	Universidade
Intervenção estudada	A eficácia da toxina botulínica do tipo A (BTX-A) no tratamento da NT
Resultados	BTX-A proporciona eficácia expressiva em relação com o placebo no tratamento da NT de acordo com os escores de dor utilizados que para NT nesse estudo foram: VAS (<i>visual analog scale</i>) e a NRS (<i>numeric rating scale</i>). Foram considerados respondedores ao tratamento os que obtiveram diminuição maior que 50% da dor de acordo com a linha de base antes do tratamento. Reações adversas encontradas foram leves, não sistêmicas e transitórias. A evidência foi considerada moderada por conta do tamanho pequeno da amostra e limitações inerentes ao estudo e locais de aplicação são diferentes entre os estudos ou não especificados. Artigo cita estudos de NT intratáveis nos quais o uso do BTX-A resultou em controle da dor de forma estável a longo prazo

Recomendações / Conclusões	A BTX-A é um tratamento alternativo promissor para NT. Ainda é necessário a realização de ensaios clínicos randomizados e ensaios com melhor desenho e de maior tamanho.
-------------------------------	---

ARTIGO 03

Nome do artigo	Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
Autor (es)	Mostafa Ebraheem Morra, Ahmed Elgebaly, Ahmed Elmaraezy, Adham M. Khalil, Ahmed M. A. Altibi, Tran Le-Huy Vu, Mostafa Reda Mostafa, Nguyen Tien Huy, and Kenji Hirayama
País, Revista e Ano	Japão J Headache Pain 2016
Natureza do estudo	Revisão sistemática e metanálise.
Local da pesquisa	Universidade de Nagasaki
Intervenção estudada	A eficácia e segurança da toxina botulínica do tipo A (BTX-A) no tratamento da NT
Resultados	BTX-A é segura e eficaz em relação ao placebo para o tratamento da NT (eficácia medida por diminuição de 50% ou mais na pontuação média de dor, diminuição dos paroxismos, pontuação da escala visual analógica). A duração dos efeitos da BTX-A na NT ainda são incertos, mas se sabe que dura pelo menos três meses. Muitas vezes são necessárias injeções recorrentes. Doses utilizadas variaram de 25U a 75U nos estudos.
Recomendações / Conclusões	A BTX-A é uma promissora alternativa para o tratamento da NT. A BTX-A pode evitar cirurgias desnecessárias e arriscadas em casos de NT refratários. Há necessidade de mais estudos que compreendam durações maiores de tratamento, que analisem a melhor via de administração e a dose ideal.

ARTIGO 04

Nome do artigo	Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia
Autor (es)	Mark Obermann
País, Revista e Ano	Alemanha F1000 Research vol. 8 2019
Natureza do estudo	Revisão
Local da pesquisa	Universidade
Intervenção estudada	Eficácia de novas terapêuticas para controle da NT
Resultados	BIB074 é um bloqueador do canal de sódio dependente de estado e está em desenvolvimento. Na NT ele reduziu paroxismos em 60% contra 12% do placebo e a gravidade da dor em 55% contra os 18% do placebo. Outra substância que demonstrou eficácia foi a neurotoxina botulínica tipo A (BoNT-A ou BTX-A) e sua evidência foi considerada moderada, mas com diversas brechas a serem preenchidas por estudos futuros.
Recomendações / Conclusões	Novas terapêuticas em ascensão fazem esperar melhoras quanto às possibilidades de tratamento da NT.

ARTIGO 05

Nome do artigo	Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia
Autor (es)	Ülkü Türk Börü, Arda Duman, Cem Bölük, Sanem Coşkun Duman, and Mustafa Taşdemir
País, Revista e Ano	Turquia Medicine (Baltimore) 2017
Natureza do estudo	Experimental – acompanhamento de 6 meses após BTX-A
Local da pesquisa	Hospital - Istanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital.
Intervenção estudada	Uso da toxina botulínica no tratamento da NT
Resultados	Após injetar 100U de BTX-A na área ao redor das raízes nervosas maxilares, mandibulares e gânglios de 27 pacientes observou-se que a dor monitorada pela VAS diminuiu acentuadamente na

	primeira semana. Com 2 e 6 meses a queda dos níveis algícos continuou a decrescer. No sexto mês não houve recorrência para aproximadamente 50% dos pacientes do estudo. A intensidade da dor foi reduzida em 90% no sexto mês e a cada injeção se observou que os níveis de dor diminuía mais. Não ocorreu nenhuma queixa relevante quanto a segurança da BTX-A
Recomendações / Conclusões	Faltou o controle por placebo e o fato de ser um estudo aberto pode facilitar a gênese de viés. BTX-A é segura para tratamento da NT. A BTX-A é uma promissora alternativa para o tratamento da NT. e é eficaz por no mínimo 6 meses para boa parte dos pacientes.

ARTIGO 06

Nome do artigo	A Comprehensive Review of Trigeminal Neuralgia
Autor (es)	Mark R. Jones, Ivan Urits, Ken P. Ehrhardt, John N. Cefalu, Julia B. Kendrick, Daniel J. Park, Elyse M. Cornett, Alan D. Kaye, Omar Viswanath
País, Revista e Ano	EUA Springer Nature 2019
Natureza do estudo	Artigo de revisão
Local da pesquisa	Indeterminado
Intervenção estudada	Tratamentos para NT
Resultados	Gabapentina, lidocaína, baclofeno e misoprostol demonstraram eficácia em casos de NT. A maior parte dos pacientes obtêm resultado com o tratamento com anticonvulsivantes, pelo menos no início. Toxina botulínica pode trazer benefício inclusive em casos refratários, mas foi rotulada como terceira linha ao lado de levetiracetam, topiramato, gabapentina e pregabalina.
Recomendações / Conclusões	Recomenda-se primeiro o tratamento medicamentoso e suas opções antes de tentar intervenções cirúrgicas.

ARTIGO 07	
Nome do artigo	Acupuncture in the management of trigeminal neuralgia
Autor (es)	James W Edwards e Vivien Shaw
País, Revista e Ano	Não determinada Acupunct Med 2020
Natureza do estudo e metodologia	Utilizou estudos da biblioteca Cochrane e PubMed para comparar as intervenções (Pesquisou Intervenção AND Neuralgia do trigêmeo).
Local da pesquisa	Indeterminado
Intervenção estudada	Comparou a posição da acupuntura no tratamento da NT em relação a carbamazepina e descompressão microvascular.
Resultados	Os estudos com acupuntura apresentaram média de 86,5% de casos 'curados' (sem recidiva dos sintomas da NT antes da consulta de acompanhamento) ou 'significativamente melhorados'. A descompressão microvascular teve média de 79,3% 'curados' ou 'significativamente melhorados'. E carbamazepina obteve média de 71,5% e 'curados' ou 'significativamente melhorados'. Um estudo com 62 participantes revelou queda da dor em 0,8 na escala visual analógica (EVA). Na revisão em 6 semanas a queda era de 0,9 (estatisticamente significativas). Outro estudo com 15 participantes também mostrou redução de 0,8, valor que se repetiu após 6 meses. Mesmo com as taxas de eficácia significativas a análise estatística foi inconclusiva devido ao pequeno tamanho das amostras.
Recomendações / Conclusões	O tratamento da NT com acupuntura é eficaz, mais barato e mais seguro que a descompressão microvascular e a carbamazepina.

ARTIGO 8	
Nome do artigo	Topical Ambroxol 20% for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia – A New Option? Initial Clinical Case Observations

Autor (es)	Kai-Uwe Kern; Myriam Schwickert-Nieswandt; Christian Maihöfner; Charly Gaul
País, Revista e Ano	EUA Headache 2019
Natureza do estudo e metodologia	Análise retrospectiva de 5 pacientes de 3 centros de tratamento de dor em 2016. Foi usada a NRS (escala numérica da dor) para analisar os resultados.
Local da pesquisa	Centros terciários de tratamento da dor
Intervenção estudada	Ambroxol tópico (creme a 20%) usado em pacientes com NT idiopática refratária ao tratamento de primeira linha. Foi aplicado extraoralmente por 2 a 3 vezes por dia. O tratamento padrão não foi interrompido em todos os casos.
Resultados	O estudo abordou 5 casos de pacientes tratados para NT sem compressão neurovascular com tratamento padrão mais ambroxol. O caso 1 passou de NRS 9 para NRS 5 em 30 min do uso. Os episódios de dor pararam em uma semana. O Caso 2 tinha NRS entre 4 e 9. A intensidade máxima de 9 caiu para NRS de 6. Crises de dor diminuíram de 7/semana para 2. Caso 3 passou de NRS de 9 para 1 (em 1h.) e esse efeito foi reproduzível nos dias seguintes. Caso 4 tinha picos de dor NRS 10, após uso de carbamazepina 1.400 mg/dia, gabapentina 2.900 mg/dia e pregabalina 3 × 200 mg não ser eficaz se introduziu o ambroxol. Relatou diminuição significativa da intensidade da dor e da ativação de gatilhos com alívio satisfatório por 5-6h. E esse efeito foi reproduzível nas semanas após o início desse tratamento. Caso 5 estava com NRS de 10 e com até 100 ataques por dia e o uso de pregabalina, tramadol e amitriptilina foi ineficiente. Se usou ambroxol e oxcarbazepina que reduziu significativamente a quantidade e intensidade das crises. O efeito foi reproduzível nos dias subsequentes.
Recomendações / Conclusões	O uso de ambroxol a 20% diminuiu de 2-8 pontos na NRS com melhora sintomática de todos os pacientes em 15-30 min e duração de 5-6h com reprodutibilidade dos resultados no período posterior.

	Não se desencadeou efeitos colaterais. Apenas com esse estudo não há como garantir a eficácia a longo prazo e mais estudos são necessários para avaliar a questão.
--	--

ARTIGO 09

Nome do artigo	Evaluation of transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct therapy in trigeminal neuralgia - a randomized double-blind placebo-controlled clinical study
Autor (es)	Suman Bisla, Ambika Gupta, Shalini Agarwal, Harneet Singh, Ankita Sehrawat, Aarti Singh
País, Revista e Ano	Índia J Dent Anesth Pain Med 2021
Natureza do estudo e metodologia	Estudo clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo onde se comparou o tratamento de NT clássica ou idiopática com carbamazepina + TENS (grupo de estudo) e outro grupo com Carbamazepina + TENS placebo (grupo controle). Para avaliar as respostas ao tratamento se usou a Escala visual analógica (EVA) que pontua de 0-10, Present pain intensity (PPI) que pontua de 0-5, McGill Pain Questionnaire 2 que pontua de 0-10 e o Functional outcome score (que também pontua de 0-10). 52 pacientes foram aleatoriamente colocados, metade em cada grupo. O grupo de estudo recebeu TENS a 100Hz em modo contínuo e intensidade de acordo com a tolerabilidade. Isso correu por 20 minutos a cada 15 dias em um período de 6 semanas. A carbamazepina foi iniciada com 200mg e a cada 48h era adicionada 100mg a mais até o paciente relatar alívio total ou não tolerar doses maiores (nesse momento se introduzia a gabapentina quando necessário como droga de alívio). No controle a única diferença foi a intensidade 0 do TENS. A reavaliação foi feita pelo mesmo observador com 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 1 ano.
Local da pesquisa	Hospital

Intervenção estudada	A terapia de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) utilizada como adjuvante à terapia farmacológica no tratamento de NT.
Resultados	Houve diminuição na média do EVA intragrupo estatisticamente significativa. Já intergrupo não foi significativa. Isso ocorreu do início até 1 ano de acompanhamento (corroborou com outros estudos). A alteração nas pontuações médias no PPI não foram significantes estatisticamente. O Functional outcome score (avalia alterações em atividades do cotidiano e sua relação com a dor) também demonstrou diminuição do percentual de dor significativa estatisticamente no intragrupo, mas não no intergrupo (de acordo com outros estudos). Quanto à dose da carbamazepina, o grupo de estudo demonstrou uma diminuição significativa estatisticamente em comparação com o grupo controle em 6 semanas, 6 meses e 1 ano (aos 3 meses não foi por conta de alguns pacientes que pararam a medicação por conta própria após alívio da dor).
Recomendações / Conclusões	O período de acompanhamento e a amostra foram considerados pequenos. Daí que maiores estudos e por mais tempo são necessários. A TENS é segura, não invasiva, barata e pode ser usada para diminuir a dose média de carbamazepina como terapia adjuvante, apenas.

ARTIGO 10

Nome do artigo	Efficacy of intravenous lidocaine and magnesium in intractable trigeminal neuralgia: A preliminary report.
Autor (es)	Min Xu, Pin Chen, Xun Zhu, Cun-zuWang.
País, Revista e Ano	China Journal of the Neurological Sciences 2016
Natureza do estudo e metodologia	Coorte de pacientes tratados em 2015.

	Após falha terapêutica com fármacos de primeira e segunda linha pacientes que passaram por intervenção cirúrgica e também não obtiveram melhora ou sofreram recidiva receberam a intervenção.
Local da pesquisa	Hospital Popular do Norte de Jiangsu
Intervenção estudada	Administração intravenosa (IV) de 1,25 g de magnésio com 100 mg de lidocaína em 100 ml de soro fisiológico durante 1h, 1x/sem. durante três semanas em pacientes com NT que não responderam nem a medicamentos e nem a procedimento cirúrgico. Se observou a resposta quanto aos episódios de dor (intensidade) com uma escala numérica de dor (0-10) após antes e depois de cada aplicação e uma vez a cada semana por duas semanas depois do tratamento.
Resultados	Já na primeira semana houve redução importante da dor na faixa de 25-75%. Com 4 semanas, cinco pacientes estavam com 0 nos escores individuais de dor (NRS), outro paciente com 2 e outro com 1. Só um paciente sofreu recorrência em 3 meses. Contudo obteve melhora com o mesmo procedimento.
Recomendações / Conclusões	A combinação revelou resultados encorajadores para NT intratável com as outras terapêuticas. A combinação tem efeito provavelmente aditivo, é segura e eficaz. A amostra é pequena e se demanda um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo.

ARTIGO 11

Nome do artigo	Efficacy of eight different drug treatments for patients with trigeminal neuralgia: a network meta-analysis
Autor (es)	Fang Yang, Qiang Lin, MM, Lihua Dong, Xiaohui Gao, Su'e Zhang.
País, Revista e Ano	China The Clinical Journal of Pain 2017

Natureza do estudo e metodologia	Metanálise de pares e uma metanálise de rede. Os dados foram obtidos no PubMed e Embase. O desfecho primário na análise da eficácia das diferentes drogas foi considerado como a taxa de resposta terapêutica. Após seleção dos estudos, dois autores extraíram dados independentemente. Posteriormente, se deu a metanálise de pares e um gráfico de rede de cada medicamento foi criado como também o Forest Plot. Foram avaliados 13 estudos. No total houve 672 pacientes envolvidos e a amostra entre 11 e 178. Praticamente todos os estudos avaliados foram ensaios clínicos randomizados duplo-cego. A duração do seguimento ficou no intervalo entre ¾ de mês e 87,72 meses. Todos os estudos compararam duas das 8 drogas.
Local da pesquisa	Indeterminado
Intervenção estudada	Avaliar a eficácia e desempenho de 8 drogas (carbamazepina, tizanidina, pimizida, lamotrigina, oxcarbazepina, toxina botulínica tipo A, lidocaína e proparacaína) no tratamento de NT
Resultados	Carbamazepina, toxina botulínica do tipo A e lidocaína demonstraram eficácia significativamente superior ao placebo. As outras drogas, exceto pimizida e proparacaína, demonstraram alguma superioridade ao placebo. O estudo aponta a lidocaína como de primeira escolha e citou estudos em que a lidocaína a 8% levou a analgesia imediata sem efeitos colaterais. A toxina botulínica do tipo A ficou como segunda escolha ideal para NT e o estudo cita artigo que afirma que esta pode ser aplicada com segurança. A carbamazepina, nesse estudo, recebeu categoria de droga de segunda linha por conta dos efeitos adversos, mas quanto à eficácia esta é incluída na primeira linha ao lado da toxina botulínica do tipo A e lidocaína.
Recomendações / Conclusões	Lidocaína, toxina botulínica do tipo A e carbamazepina apresentam grande superioridade em relação ao placebo.

	Quanto à lidocaína, a dose escolhida demanda cautela.
--	---

ARTIGO 12	
Nome do artigo	Botulinum toxin in trigeminal neuralgia
Autor (es)	Federico Castillo-Álvarez, Ignacio Hernando de la Bárcena y María Eugenia Marzo-Sola
País, Revista e Ano	Espanha. Medicina Clinica 2016
Natureza do estudo e metodologia	Revisão sistemática da literatura de casos clínicos, séries de casos, estudos abertos e ensaios clínicos randomizados sobre uso da toxina botulínica da NT (excluiu-se os casos de NT secundária).
Local da pesquisa	Indeterminado
Intervenção estudada	Uso da toxina botulínica no tratamento de NT primária refratária ao tratamento farmacológico tradicional
Resultados	Eficácia e segurança da toxina botulínica foi apoiada por 7 estudos abertos que somados incluíram 234 pacientes e por 4 estudos clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo.
Recomendações / Conclusões	A toxina botulínica é uma opção terapêutica eficaz e segura para tratamento de NT idiopática resistente ao tratamento farmacológico convencional. Há demanda de mais estudos para analisar a dose ideal, pois não há conformidade de dose entre os estudos (um estudo que comparou a dose de 25UI e 75UI chegou à conclusão de que doses maiores muitas vezes não são necessárias). Há necessidade de estudos com acompanhamento maior do que 3 meses.

7. DISCUSSÃO

Toxina botulínica do tipo A (BTX-A)

Como propostas de tratamentos alternativos, sete artigos sobre tratamento da NT com toxina botulínica foram selecionados. São eles: 2, 3, 4, 5, 6, 11 e 12. Dentre esses os

que são centrados no uso do BTX-A são: 2, 3, 5 e 12. Os demais citam-na como uma das terapêuticas de seu escopo. O artigo 2 e 11 são metanálises, o 3 é uma revisão sistemática e metanálise, o 4 é de revisão o 5 é um estudo experimental realizado em hospital e o 12 é uma revisão sistemática.

Ao analisar os artigos que envolveram metanálise se encontra as seguintes informações: O **artigo 3**, de 2016, se utiliza da VAS para abordar a variação de dor. Este conclui que a BTX-A é superior ao placebo em eficácia no tratamento da NT (sem especificar o tipo da mesma). As doses utilizadas variaram entre 25UI e 75UI. A eficácia das aplicações durou no mínimo 3 meses. O estudo considerou respondedores ao tratamento não só os que obtiveram redução maior que 50% nos níveis de dor, mas também considerou a diminuição dos paroxismos por dia (MORRA et al., 2016). O **artigo 11**, de 2017, não especificou o tipo de NT, este considera a BTX-A como eficaz e superior ao placebo. BTX-A foi considerada como segundo tratamento ideal dentre os 8 que foram analisados no estudo. Quanto à dose, não houve diferença de eficácia a curto prazo entre a dose mais alta e a mais baixa (YANG et al., 2017). Já o **artigo 2**, de 2019, não especificou o tipo de NT abordado. Para análise da eficácia fez-se uso da VAS e NRS a depender dos estudos que participaram desta metanálise. A BTX-A foi expressivamente superior ao placebo com resultados estatisticamente significativos. Contudo, a amostra foi considerada pequena e os métodos de aplicação da toxina não foram os mesmo entre os estudos. Além disso, não houve unanimidade entre as doses de BTX-A que variaram de 25UI a 300UI por via subcutânea. Todos os estudos referem-se a BTX-A como eficaz em relação ao placebo, segura, mas demanda cautela na aplicação da mesma (WEI et al., 2019).

Quanto aos artigos de revisão: O **artigo 4**, de 2019, apresenta em um dos estudos (de pequena amostra e não controlado) da revisão que a BTX-A foi utilizada nos locais de dor por via subcutânea na dose de 3,22 unidades/cm² e a diminuição da dor foi perder o seu efeito depois de 60 dias. Em outro estudo incluído nesse artigo, sobre NT clássica, se comparou usar 25UI de BTX-A e 75UI por 8 semanas a partir da VAS. Os pacientes que receberam 25UI obtiveram 70,4% de respondedores contra 86,2% dos tratados com 75UI. Segundo o estudo, para firmar o papel na BTX-A no tratamento da NT é necessário que ensaios clínicos controlados e maiores sejam feitos, embora as evidências positivas estejam em ascensão (OBERMANN, 2019). O **artigo 6**, de 2019, apresenta a BTX-A como terceira linha de tratamento na faixa de dose entre 25-75UI e aponta o número crescente de evidências que apontam para seu potencial em casos refratários de NT. Essas são revisões que buscaram abordar novas temáticas e inserir recomendações de tratamento. Portanto,

podem ter viés de opinião dos autores (JONES et al., 2019).

O **artigo 12**, 2016, é uma revisão sistemática que abordou o tratamento da NT primária refratária aos fármacos de primeira linha. Neste, a eficácia da toxina botulínica é corroborada em 7 estudos abertos e 4 ensaios clínicos duplo-cego, randomizados e controlados por placebo. Há variedade nas doses de BTX-A entre estes estudos (ÁLVAREZ; BÁRCENA; SOLA, 2016).

O **artigo 5**, 2017, é um estudo experimental. Foi realizado em um hospital em Istanbul com pacientes com NT clássica que foram acompanhados por 6 meses após uso de 100UI de BTX-A. Os pacientes foram examinados na entrada, primeira semana, segundo mês e sexto mês com a VAS. O score médio da VAS na entrada era de 9,7, na primeira semana era 3,5, no segundo mês de 2,4 e no sexto mês era de 1,6. Os paroxismos passaram de 217 na entrada para 55 no sexto mês. Por não ter controle por placebo e ser um estudo aberto pode conter viés.

De modo geral, os artigos corroboraram a eficácia e segurança do uso da BTX-A. Utilizaram escalas visuais ou numéricas e/ou o número de paroxismos por dia para afirmar se determinado paciente está respondendo ao tratamento ou não. Artigos sobre a BTX-A para tratar NT com resultados de eficácia representaram a maioria dos achados na presente pesquisa. Foram apresentados na maior parte dos estudos como uma terapia em ascensão com alto potencial para a maioria dos subtipos de NT, inclusive os refratários ao tratamento farmacológico de primeira linha (TÜRK BÖRÜ et al., 2017).

Mecanismo da BTX-A na dor se dá pela desativação do canal de sódio e também por diminuir liberação de mediadores inflamatórios e neurotransmissores. O provável mecanismo da BTX-A é atuar nas membranas excitáveis dos neurônios e levar a alterações na corrente de sódio desses de forma independente da sua concentração. Alguns estudos dizem que a BTX-A atua nos gânglios do trigêmeo, outros apontam papel de atuação central como seu mecanismo de controle da dor (WEI et al., 2019). Outros mecanismos referem-se à inibição de neurotransmissores que participam do processo de modulação da dor como: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), glutamato e substância P; a degradação proteossômica receptor de potencial transitório vanilóide do subtipo 1 (TRPV1). Os mecanismos mais especificamente levantados em relação à NT ainda são escassos e as evidências que se sabe dizem respeito ao transporte da BTX-A para o núcleo espinal do trigêmeo a partir de regiões periféricas mediando a analgesia (GAMBETA; CHICHORRO & ZAMPONI, 2020).

Lidocaína

O uso da lidocaína para tratamento de NT é encontrado nos artigos: 6, 10 e 11. O **artigo 10**, de 2016, é uma coorte sobre NT intratável, utilizou a NRS para avaliação dos níveis algícos e estudou o uso de 100mg de lidocaína IV em conjunto com 1,25g de magnésio mais 100mL de soro fisiológico administrados em uma hora, uma vez na semana por três semanas em um total de sete pacientes. Todos obtiveram alívio da dor. Segundo a NRS passou de uma média de aproximadamente 6, antes desse tratamento, para aproximadamente 0 quatro semanas depois, Apesar do resultado significativo a amostra é pequena para uma suficiente compreensão da utilização desses fármacos para tratamento de NT (XU et al., 2016). O **artigo 11**, de 2017, é uma metanálise que não especifica o tipo de NT e avaliou a eficácia de: lidocaína, carbamazepina, tizanidina, pimozida, lamotrigina, oxcarbazepina, toxina botulínica tipo A e proparacaína. A lidocaína foi considerada por este estudo como a primeira opção em termos de eficácia dentre as 8 apresentadas e é segura principalmente quanto a aplicação intraoral, contudo, o uso IV deve ser feito com cautela quanto a dose administrada (YANG et al., 2017). O **artigo 6**, de 2019, é um artigo de revisão e apenas cita que a lidocaína demonstrou eficácia no tratamento de NT refratária (JONES et al., 2019).

Conclui-se que a lidocaína tem seu papel mais contundente na NT refratária e que o artigo 11 a coloca, inclusive, acima de drogas de primeira linha. Entretanto demais artigos deste estudo não apresentaram essa mesma informação e mais trabalhos são necessários para estabelecer seu lugar no tratamento da NT de uma forma geral, além dos casos refratários. (YANG et al., 2018).

A lidocaína tópica age principalmente sobre os canais de sódio Nav1.8 e tem uma ação cinco vezes menor sobre Nav1.7. Atua quando estes estão em altas frequências de disparo dos potenciais de ação e causa uma diminuição na propagação dos impulsos. Por conta do Nav1.8 ser relacionado a excitabilidade neuronal e a disparos repetitivos sua modulação pode explicar o mecanismo pelo qual a lidocaína atua na dor neuropática, portanto, na NT. Em doses abaixo das que bloqueiam o impulso nervoso, a lidocaína tópica ou IV se apresenta em doses muito menores que são usadas em bloqueios nervosos. Nessas concentrações o efeito que tem é o de analgesia e não anestesia. Tal efeito analgésico existe porque nessas situações a droga atua mais nos Nav de frequência mais alta. Portanto, age com mais intensidade nos Nav patológicos (constantemente em alta frequência). A lidocaína tópica, de acordo com a dose, inibe atividade ectópica das fibras A β , A δ e C com maior ação nas fibras C. Os dados clínicos e pré-clínicos corroboram seu uso tópico por conta da supressão da atividade de neurônios de disparo rápido e de Nav hiperativos. Estes

mecanismos explicam parte do seu papel na dor neuropática e na NT (KOCOT-KEPSKA et al., 2021).

Estimulação elétrica

A estimulação elétrica para tratamento da NT foi encontrada no artigo: 9. O **artigo 9**, de 2021, é um estudo clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo que aborda a NT clássica ou idiopática que compara a estimulação nervosa transcutânea (TENS) e seu efeito como adjuvante no paciente com NT em uso de carbamazepina a partir da variação da VAS (e outras) em um hospital na Índia. Aplicou-se 100Hz continuamente, enquanto tolerável (por isso não foi igual para todos), por 20 minutos de 15 em 15 dias por 6 semanas. O grupo controle recebia 0 Hz com 26 pacientes em cada grupo. Na comparação entre os grupos houve diminuição da dose média estatisticamente significativa de carbamazepina necessária para diminuir a dor na avaliação 6 e 12 meses depois do início da TENS no grupo que fazia o tratamento adjuvante. (BISLA et al., 2021).

Há duas grandes teorias para explicar o mecanismo do papel analgésico da Terapia de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) na NT. Uma delas diz respeito ao portão da dor: o aumento do “input” nas fibras de grosso calibre e diminuição do “input” nas finas de pequeno calibre fecha o portão da dor. Outra teoria é a dos opióides endógenos: A TENS leva a maior liberação de opióides endógenos na medula espinhal e isso pode levar ao início de funcionamento de pequenos circuitos internos à medula e/ou ativar vias descendentes que inibem a dor (BISLA et al., 2021). Além disso, se postula que a TENS provoca uma direta inibição de um nervo patologicamente excitado e também repara a função aferente do mesmo (YAMEEN et al., 2011).

Lamotrigina

O **artigo 1**, de 2017, é um artigo de revisão que não especifica o tipo de NT. Este afirma a eficácia da lamotrigina como fármaco adicional à primeira linha e que esta pode ser utilizada em monoterapia, mas com nível de evidência muito baixo. As referências bibliográficas do artigo 1 foram consultadas e o estudo *AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management* foi utilizado para colher dados como dose e maiores detalhes de eficácia. A lamotrigina foi utilizada na dose de 400mg/dia para o tratamento de NT clássica e esta foi eficaz como terapia adjuvante quando avaliada por um índice composto de eficácia em um estudo classe II. Em um estudo de classe IV (pequeno ensaio aberto), a lamotrigina foi considerada superior em eficácia à carbamazepina em 18 pacientes e concluiu-se que a

mesma pode ser considerada como fármaco de segunda escolha (MAARBJERG et al., 2017). O **artigo 11**, de 2017, como já citado, é uma metanálise que não especifica o tipo de NT. Afirma que a lamotrigina é mais eficaz que o placebo como monoterapia (YANG et al., 2017). A lamotrigina é um anticonvulsivante antagonista do canal de sódio. O mecanismo de ação da lamotrigina na NT é o mesmo que garante sua atuação anticonvulsivante: bloqueia seletivamente o início dos potenciais de ação de alta frequência. Esta se liga ao canal de Na^+ em seu poro interno e leva a oclusão do mesmo. Ademais, outros mecanismos como antagonizar canais de cálcio ativados por alta voltagem do tipo N e do tipo P e atuar como agonista das correntes repolarizantes de K^+ a diferenciam de outras drogas utilizadas na NT (GAMBETA; CHICHORRO & ZAMPONI, 2020).

Baclofeno

O **artigo 1** também cita o baclofeno no mesmo patamar de eficácia que a lamotrigina e pode ser utilizado em adição a fármacos de primeira linha ou, com baixo nível de evidência, utilizado em monoterapia. A partir da consulta às referências bibliográficas do artigo 1 foi possível colher dados sobre a dose utilizada, 40-80mg/dia, e a recomendação final do baclofeno como fármaco de segunda escolha ao lado da lamotrigina (MAARBJERG et al., 2017).

O baclofeno é um agonista do receptor GABA-B e atua inibindo a neurotransmissão excitatória (JONES et al., 2019). O efeito de indução analgésica provavelmente consiste em diminuir a liberação pré-sináptica de neurotransmissores de terminações nervosas centrais dos receptores de dor primários e também por atuar em neurônios pós-sinápticos induzindo um aumento de sinais inibitórios. Ademais, atua em canais de sódio dependentes de voltagem (VGSCs) e existem estudos que apontam os VGSCs têm grande importância na gênese de ativação ectópica nos aferentes do nervo trigêmeo. Além disso, o fármaco pode extinguir correntes persistentes de Na^+ e correntes de K^+ ativadas por Na^+ (GAMBETA; CHICHORRO & ZAMPONI, 2020).

Pregabalina e gabapentina

São citadas no artigo 1, no mesmo patamar da lamotrigina e baclofeno. Mas não se encontra dados do tipo de NT ou dose nas referências bibliográficas. O **artigo 6**, já citado, coloca a pregabalina e a gabapentina como terceira linha de tratamento para NT (JONES et al., 2019).

Tanto a Gabapentina como a pregabalina são gabapentinóides. O mecanismo que

parece atuar na diminuição da dor na NT é o direcionamento da subunidade auxiliar $\alpha 2\delta$ de canais de cálcio voltagem-dependentes (VGCCs). Isso faz com que o transporte de VGCCs para a membrana plasmática seja prejudicado o que resulta na diminuição da liberação de neurotransmissores e na excitabilidade dos neurônios. Essa estabilização na membrana pode ser explicada pela atuação seletiva pelo componente lento da condutância do Na^+ . Mas, não se sabe se por ação direta no canal de Na^+ ou por via indireta pela ligação $\alpha 2\delta$. Há vários outros mecanismos que podem ajudar a explicar a atuação na NT. Praticamente todos esses dizem respeito a atuação do gabapentinóide em proteínas $\alpha 2\delta$ (GAMBETA; CHICHORRO & ZAMPONI, 2020).

Acupuntura

Acupuntura foi abordada no artigo 7. O **artigo 7**, de 2020, é uma revisão sistemática que não especificou o tipo de NT. Compilou dados de eficácia a partir da VAS da acupuntura com a conclusão de que há eficácia na maioria dos casos quanto ao alívio da dor. A média de redução na VAS entre os estudos foi de 0,8 pontos e foi considerada estatisticamente significativa. A análise estatística dos demais dados de eficácia do estudo foi considerada inconclusiva (EDWARDS; SHAW, 2021).

Uma revisão sistemática e metanálise de rede comparou diferentes métodos de acupuntura para tratamento da NT primária e concluiu que a combinação dos métodos de acupuntura manual (MA) em conjunto com a eletroacupuntura (EA) é a abordagem ideal em eficácia para diminuir a intensidade da dor (YIN et al., 2022).

Ademais, o uso da acupuntura como terapia complementar na NT demonstrou ser eficaz em diminuir os níveis de depressão subsequente à patologia em comparação com pacientes que não receberam essa intervenção. Os dados dessa Coorte reforçam seu uso e recomendação no tratamento da neuralgia trigeminal (LIAO et al., 2020).

A hipótese que se tem é que os pontos de acupuntura são dinâmicos, relacionam-se a diferenças nas estruturas anatômicas e são formados por fibras nervosas, vasos sanguíneos e pontos com mais mastócitos que em outros locais. A acupuntura estimula fibras nervosas, isso causa degranulação dos mastócitos nos pontos específicos e esse é um dos possíveis mecanismos para explicar o alívio da dor. Outro é que o estímulo direto em um nervo pode aumentar o fluxo sanguíneo para ele e isso pode levar a liberação de vasodilatadores locais e reflexos axônicos com atuação em processos algícos. Reflexos axônicos podem liberar o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina que causa vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo na região. ATP, ADP, adenosina e óxido nítrico também são liberados com a

acupuntura e atuam nessa vasodilatação. Outro mecanismo envolvido é a atuação em fibras A β , A δ , e C. Contudo, ainda há muito a se esclarecer. O mecanismo exato em relação ao funcionamento na NT ainda não é certo (CHEN et al., 2020).

Ambroxol

O uso do ambroxol tópico na forma de creme a 20% foi abordado no artigo 8. O **artigo 8**, de 2019, é uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes com NT idiopática refratária à primeira linha de tratamento. A escala utilizada para aferir os níveis de dor foi a NRS e os prontuários são de pacientes de um centro terciário de tratamento da dor. A aplicação do creme se dá por fina camada aplicada na região extraoral por 2-3 vezes por dia. A eficácia do tratamento se mostrou com a melhora dos sintomas algícos em cerca de 15-30 minutos para todos os pacientes e o efeito perdurou por aproximadamente 6h. Para pacientes que pararam o uso do ambroxol, e os episódios de dor retornaram, quando voltaram a fazer o mesmo procedimento os resultados anteriores se repetiram. Além disso, os gatilhos para os episódios foram em geral desativados pelo fármaco e houve diminuição no número de crises. Em termos da NRS, a diminuição da dor ocorreu entre 2 e 8 pontos. As limitações do artigo são muitas por conta da pequena quantidade de pacientes, falta de controle e tempo curto de acompanhamento nos estudos (KERN et al., 2019).

O uso do creme tópico de ambroxol a 20% contorna uma das principais limitações do tratamento farmacológico de primeira linha e de segunda linha que são os efeitos adversos no sistema nervoso central. O mecanismo de ação do ambroxol é parecido com o dos anestésicos locais só que mais potente, isso por dois motivos: bloqueia canais de sódio dos neurônios em concentração 40 vezes menor, em comparação com a lidocaína, portanto, trata-se de um expectorante que pode atuar como forte anestésico local. A outra razão de sua potência é que o ambroxol bloqueia principalmente canais de sódio Nav 1.8, muito encontrados em fibras C nociceptivas de neurônios do trigêmeo e também bloqueia receptores TTX-s Nav1.7 (KERN et al., 2019).

Tabela 1. Resultados						
Intervenção	Tipo	Artigos	Av. da dor	Tipo de NT	Doses	Eficácia
BTX-A	Metanálise	3 (2016)	VAS - paroxismos	Não específica	25-75UI	Superior ao placebo
	Metanálise	11 (2017)	Não específica	Não específica	Não específica	Superior ao placebo (2º lugar)
	Metanálise	2 (2019)	VAS e NRS	Não específica	25-300UI SC	Expressivamente superior ao placebo ¹
	Revisão	4 (2019)	VAS	Clássica	3,22UI/cm²; 25-75UI	Eficaz ²
	Revisão	5 (2019)	Não específica	Não específica	25-75UI	Eficaz: 3º linha para refratários
	Revisão sistemática	12 (2016)	Não específica	Primária, refratária	Varia entre estudos	Eficaz ³
Lidocaína	Experimental	5 (2017)	VAS	Clássica	100UI	Alta eficácia*
	Coorte	10 (2016)	NRS	Refratária (intrat.)	100mg (+Mg)	Alta eficácia (amostra pequena)
	Metanálise	11 (2017)	Não específica	Não específica	Não específica (via)	1º opção em eficácia (8)
	Revisão	6 (2019)	Não específica	Refratária	Não específica	Eficaz
TENS	Experimental	9 (2021)	Não específica	Clássica	100 Hz (variável)	Diminui dose da carbamazepina
Lamotrigina	Revisão	1 (2017)	Não específica	Não específica	400mg/dia (referência)	Eficaz (nível de evidência baixo)
	Metanálise	11 (2017)	Não específica	Não específica	Não específica	Superior ao placebo
Baclofeno	Revisão	1 (2017)	Não específica	Não específica	40-80mg/dia	Eficaz (nível de evidência baixo)
Gabapentina/Pre	Revisão	1 (2017)	Não específica	Não específica	Não específica	Eficaz (nível de evidência baixo)
	Revisão	6 (2019)	Não específica	Refratária	Não específica	Eficaz (como 3º linha)
Acupuntura	Revisão sistemática	7 (2020)	VAS	Não específica	Não se aplica	Eficaz
Ambroxol	Análise retrospectiva	8 (2019)	NRS	Idiopática refratária	20 %.	Eficaz (alto significado clínico)

Fonte: elaborado pelo autor

VAS: Escala visual analógica. NSR: Escala numérica. UI: Unidades internacionais. SC: Via subcutânea
SRRS: Escala de Avaliação de Reajustamento Social Holmes e Rahe.

¹Amostra pequena

² Demanda ensaios clínicos controlados e maiores para firmar seu lugar no tratamento de NT.

³ Em 7 estudos abertos e 4 ensaios clínicos duplo cego controlado por placebo

* VAS 9,7 cai para 1,6. Paroxismos passam de 217 para 55.

8. CONCLUSÕES

1. A eficácia da BTX-A foi confirmada por todos os artigos com achados expressivos de eficácia e segurança para os diversos subtipos de NT, inclusive os casos refratários e os estudos mais recentes continuaram corroborando esses resultados.
2. A via de aplicação a BTX-A abordada pelos artigos é a subcutânea (SC). A dose da BTX-A a ser injetada não foi definida. A maioria dos estudos utiliza a faixa entre 25 e 75UI. Contudo, o artigo do tipo experimental aplicou a dose de 100UI com alto nível de eficácia para a NT clássica.
3. A BTX-A é segura. Nenhum efeito adverso significativo foi levantado nos estudos que continham acompanhamentos de até 6 meses. Entretanto, os mesmos indicam cautela na aplicação e escolha de dose para evitar potenciais efeitos colaterais relevantes.
4. O uso tópico e IV da lidocaína tem eficácia na NT. Principalmente, em casos de NT refratárias. O uso tópico tem segurança comprovada e o uso IV demanda cautela quanto às doses.
5. A TENS a 100Hz, como tratamento adjuvante, é eficaz em diminuir a dose dos fármacos de primeira linha no tratamento de NT clássica e idiopática por um período de pelo menos 12 meses.
6. A lamotrigina (400mg/dia) e o baclofeno (40-80mg/dia) podem ser usados como adjuvantes à primeira linha na NT. A monoterapia é possível (nível de evidência baixo).
7. A pregabalina e gabapentina podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento da NT e seu uso em monoterapia é possível, mas o nível de evidência é muito baixo. Alguns estudos a consideram como fármaco de terceira linha.
8. A acupuntura é eficaz em reduzir a intensidade da dor no tratamento da NT. Além disso, evita quadros de depressão subsequentes à patologia.
9. O creme de ambroxol a 20% tem grande potencial de ser uma opção altamente eficaz para tratamento de NT refratária. Entretanto, a amostra e robustez dos estudos são pequenas.

9. REFERÊNCIAS

- BATHLA, G.; HEGDE, A. N. The trigeminal nerve: An illustrated review of its imaging anatomy and pathology. **Clinical Radiology**, v. 68, n. 2, p. 203–213, 2013.
- BENDTSEN, L. et al. **European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia**. [s.l: s.n.]. v. 26
- BENDTSEN, L. et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 784–796, 2020.
- BISLA, S. et al. Evaluation of transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct therapy in trigeminal neuralgia - a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 21, n. 6, p. 565, 2021.
- CASTILLO-ÁLVAREZ, F.; HERNANDO DE LA BÁRCENA, I.; MARZO-SOLA, M. E. Toxina botulínica en la neuralgia del trigémino. **Medicina Clinica**, v. 148, n. 1, p. 28–32, 2017.
- CHILDS, A. M. et al. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: Three case reports. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, n. 4, p. 311–315, 2000.
- COSTA, G. M. F.; LEITE, C. M. DE A. Trigeminal neuralgia: peripheral and central mechanisms. **Revista Dor**, v. 16, n. 4, p. 297–301, 2015.
- EDWARDS, J. W.; SHAW, V. Acupuncture in the management of trigeminal neuralgia. **Acupuncture in Medicine**, v. 39, n. 3, p. 192–199, 2021.
- HARTLINE, D. K. What is myelin? **Neuron Glia Biology**, v. 4, n. 2, p. 153–163, 2008.
- HECKE, O. VAN et al. Neuropathic pain in the general population : A systematic review of epidemiological studies. **Pain**, v. 155, n. 4, p. 654–662, 2014.
- HO, A. C. C.; KHAN, S. A.; WHEALY, M. A. Neuralgia trigeminal. 2021.
- JONES, M. R. et al. A Comprehensive Review of Trigeminal Neuralgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 23, n. 10, p. 1–7, 2019.
- KERN, K. U. et al. Topical Ambroxol 20% for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia – A New Option? Initial Clinical Case Observations. **Headache**, v. 59, n. 3, p. 418–429, 2019.
- KOCOT-KĘPSKA, M. et al. Topical treatments and their molecular/cellular mechanisms in patients with peripheral neuropathic pain—narrative review. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, 2021.

- LIAO, C. C. et al. Long-term beneficial effects of acupuncture with reduced risk of depression development following trigeminal neuralgia: A nationwide population-based cohort study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 2961–2973, 2020.
- LOVE, S.; COAKHAM, H. B. Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. **Brain**, v. 124, n. 12, p. 2347–2360, 2001.
- MAARBJERG, S. et al. Trigeminal neuralgia - Diagnosis and treatment. **Cephalalgia**, v. 37, n. 7, p. 648–657, 2017.
- MACDONALD, B. K. et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. **Brain**, v. 123, n. 4, p. 665–676, 2000.
- MORRA, M. E. et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Headache and Pain**, v. 17, n. 1, 2016.
- OBERMANN, M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia. **F1000Research**, v. 8, p. 505, 2019.
- POSSO, I. DE P.; PALMEIRA, C. C. DE A.; VIEIRA, É. B. DE M. Epidemiology of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, n. Suppl 1, p. 11–14, 2016.
- RUSCHEWEYH, R.; LUTZ, J.; MEHRKENS, J. H. Trigeminal neuralgia: Modern diagnostic workup and treatment. **Schmerz**, v. 34, n. 6, p. 486–494, 2020.
- RUSSELL, C. L. An overview of integrative research review Russell-8-13. v. 15, n. 1, 2005.
- SLOYAN, G. S. et al. Lent. **Liturgy**, v. 11, n. 4, p. 1, 1994.
- SOARES, C. B. et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.
- TÜRK BÖRÜ, Ü. et al. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 39, p. 0–3, 2017.
- WEI, J. et al. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 10, p. 1–10, 2019.
- XU, M. et al. Efficacy of intravenous lidocaine and magnesium in intractable trigeminal neuralgia: A preliminary report. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 371, p. 149–151, 2016.
- YAMEEN F, SHAHBAZ NN, HASAN Y, FAUZ R, ABDULLAH M. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and its different modes in patients with

trigeminal neuralgia. **J Pak Med Assoc.** 2011.

YANG, F. et al. Efficacy of 8 different drug treatments for patients with trigeminal neuralgia: A network meta-analysis. **Clinical Journal of Pain**, v. 34, n. 7, p. 685–690, 2018.

YIN, Z. et al. Acupuncture Methods for Primary Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. 11–15, 2022.