



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Nevralgia do Trigémio - Revisão bibliográfica do  
diagnóstico e tratamento  
Atualidade e perspetivas futuras**

**Ana Mafalda Correia Salvado**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez

**Covilhã, Maio de 2016**



## **Dedicatória**

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Ao Diogo, por todo o amor e paciência.

A eles lhes devo o que sou hoje e o alcançar deste sonho!



## Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais e família, que me acompanharam e apoiaram incondicionalmente na realização deste sonho, pelo constante apoio nas horas de dificuldade ao longo da vida e do curso.

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez, pela sua disponibilidade, dedicação e partilha de saber.

À Universidade da Beira Interior e ao curso de Medicina 2010/2016, por todas as aprendizagens e partilhas.



## Resumo

**Introdução:** A neuralgia do trigémio é uma das síndromes de dor facial mais graves, caracterizada por dor recorrente, unilateral e breve, limitada à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigémio e desencadeada por estímulos inócuos, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida dos doentes. Uma história cuidadosa dos sintomas típicos é fundamental para o diagnóstico. Atualmente, não há cura para a neuralgia do trigémio e o tratamento da doença pode ser complexo e frequentemente adiado por erros de diagnóstico. O tratamento inicial desta patologia é farmacológico. Quando a dor não pode ser controlada com o tratamento farmacológico, existem diversas opções cirúrgicas. O desafio consiste em avaliar e selecionar o tratamento que melhor se adapta a cada doente.

**Objetivos:** Elaborar uma revisão bibliográfica do diagnóstico e tratamento da neuralgia do trigémio, para que todos os profissionais de saúde que lidem com esta patologia tenham um acesso mais rápido e completo a informação atualizada. Desenvolver, com base na informação colhida, um algoritmo de abordagem do diagnóstico e tratamento do doente, em função dos últimos avanços científicos, no sentido de melhorar a abordagem do doente e impulsionar mais estudos sobre a doença.

**Métodos:** A metodologia baseou-se na pesquisa de artigos científicos através de bases de dados informatizadas como: *PubMed*, *UpToDate*, *Web of Knowledge*, *ScienceDirect* e Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal. Para tal, foram utilizadas como palavras-chave: *trigeminal neuralgia*, *diagnostic criteria*, *treatment*, *management*, *guidelines*, *recommendations*, *update*, *future perspectives*. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2015.

**Conclusão:** A experiência clínica na neuralgia do trigémio é limitada, existindo ainda várias lacunas no diagnóstico e tratamento desta neuropatia. No tratamento farmacológico inicial da neuralgia do trigémio clássica recomenda-se o uso de carbamazepina ou oxcarbamazepina como primeira linha e baclofeno ou lamotrigina como segunda linha. Em doentes refratários aos agentes de primeira e segunda linha, podem ser considerados uma série de outros fármacos com benefícios de evidência limitada. A descompressão microvascular, radiocirurgia com *gamma knife* e técnicas percutâneas do gânglio de *Gasser* podem ser consideradas em doentes com neuralgia do trigémio refratária ao tratamento médico. Existe uma grande necessidade de ensaios aleatorizados controlados por placebo, com longo prazo de seguimento, para estabelecer um regime médico padronizado após falha da terapia médica de primeira linha, para comparar as terapias médicas e cirúrgicas e para determinar o melhor momento para a intervenção cirúrgica. Desta forma, é possível otimizar os resultados das várias técnicas e assim melhorar as perspectivas futuras no tratamento da neuralgia do trigémio.

## **Palavras-chave**

Nevralgia do trigêmeo, diagnóstico, tratamento, algoritmos, perspectivas futuras.

## Abstract

**Introduction:** Trigeminal neuralgia is one of the most severe facial pain syndromes, characterized by recurrent, unilateral and brief pain, limited to the distribution of one or more branches of the trigeminal nerve and triggered by innocuous stimuli, that compromises significantly the quality of life of patients. Careful history of typical symptoms is crucial for diagnosis. There is currently no cure for trigeminal neuralgia and management of the condition can be complex, often delayed by misdiagnosis. The initial treatment of trigeminal neuralgia is pharmacological. When pain can not be controlled with the drug treatment, there are several surgical options. The challenge lies in assessing and selecting the treatment which best fits each patient.

**Objectives:** Develop a literature review of the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia, so that all health professionals who deal with this disease have a faster and more complete access to updated information. Develop, based on the collected information, a diagnosis and treatment algorithm approach of the patient based on the latest scientific advances, with the objective of improve the management of the patient and boost further studies on this disease.

**Methods:** The methodology was based on scientific research articles through computerized databases as PubMed, UpToDate, Web of Knowledge, ScienceDirect and Scientific Open Access Repository of Portugal. To do this, were used as keywords: trigeminal neuralgia, diagnostic criteria, treatment, management, guidelines, recommendations, update, future perspectives. Were selected the articles in Portuguese, English and Spanish, published between 2010 and 2015.

**Conclusion:** Clinical experience in trigeminal neuralgia is limited, there are still many gaps in the diagnosis and treatment of this neuropathy. In the initial pharmacologic treatment of classical trigeminal neuralgia it is recommended the use of carbamazepine or oxcarbamazepina as first line and baclofen or lamotrigine as the second line. In patients refractory to first and second line agents, can be considered a number of other drugs with limited evidence of benefit. Microvascular decompression, radiosurgery with gamma knife and percutaneous procedures at the level of the Gasserian ganglion may be considered in patients with trigeminal neuralgia refractory to medical treatment. There is a great need for placebo-controlled randomized trials with long-term follow-up, to establish a standardized medical regimen after failed first line medical therapy, to compare the medical and surgical therapies and to determine the best time for surgery. Thus, it is possible to optimize the results of various techniques and improve future perspectives in the treatment of trigeminal neuralgia.

## **Keywords**

Trigeminal neuralgia, diagnosis, treatment, algorithms, future perspectives.

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xv
Lista de acrónimos	xvii
1 - Introdução	1
2 - Metodologia	3
3 - Nevralgia do Trigémio	5
3.1 - Anatomia	5
3.2 - Epidemiologia	5
3.3 - Classificação	6
3.4 - Fisiopatologia	6
3.5 - Manifestações clínicas	7
4 - Diagnóstico da Nevralgia do Trigémio	11
4.1 - Critérios de diagnóstico	12
4.2 - Exames complementares de diagnóstico	13
4.3 - Diagnóstico diferencial	14
5 - Tratamento da Nevralgia do Trigémio	17
5.1 - Tratamento farmacológico	19
5.1.1 - Tratamento farmacológico de primeira linha	19
5.1.2 - Tratamento farmacológico de segunda linha	21
5.1.3 - Tratamento farmacológico de terceira linha	22
5.1.4 - Outros fármacos	26
5.1.5 - Tratamento agudo da Nevralgia do Trigémio	26
5.1.6 - Dor refratária - Injeções de toxina botulínica	26
5.2 - Tratamento cirúrgico	28
5.2.1 - Descompressão Microvascular	30
5.2.2 - Radiocirurgia estereotáxica / Radiocirurgia com <i>Gamma Knife</i>	31
5.2.3 - Técnicas percutâneas do <i>Gânglio de Gasser</i>	32
5.2.4 - Técnicas periféricas	36
6 - Proposta de algoritmos de abordagem da Nevralgia do Trigémio	39
6.1 - Diagnóstico	39
6.2 - Tratamento	40

7. Conclusão e perspectivas futuras	41
8. Bibliografia	43

## Lista de figuras

Figura 1 - Representação dos dermatomas correspondentes aos três ramos do nervo trigémio: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3)	5
Figura 2 - Características clínicas chave da NTC	8
Figura 3 - Idade média, frequência relativa de características clínicas e reflexos anormais trigeminais na NTC e NTS	8
Figura 4 - RMN que mostra uma compressão neurovascular do nervo trigémio direito	13
Figura 5 - Esquema de injeção de TXB-A no tratamento da NTC. As terminações nervosas dos ramos do trigémio afetadas são identificadas. 5 unidades de TXB-A são injetadas por ramo, em 3 locais separados em 1,5 cm. Os locais de injeção do primeiro ramo trigeminal são feitos 1,5 cm acima das sobrancelhas, a fim de impedir a ptose	27
Figura 6 - Modalidades cirúrgicas na NT	29
Figure 7 - Catéter de <i>Fogarty</i>	33
Figure 8 - Compressão com balão do gânglio de <i>Gasser</i>	34



## Lista de tabelas

Tabela 1 - Recomendações da AAN e EFNS quanto ao diagnóstico da NT	12
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da NTC	12
Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de NTC com dor facial persistente concomitante (NT atípica ou NT tipo 2)	13
Tabela 4 - Diagnóstico diferencial da NTC	15
Tabela 5 - Abordagem clínica no tratamento da NT	17
Tabela 6 - Recomendações da AAN e EFNS quanto ao tratamento da NT	18
Tabela 7 - Mecanismos de ação, doses e efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da NT	25
Tabela 8 - Tratamento cirúrgico da NT	37



## Lista de acrónimos

AAN	American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurologia)
CB	Compressão com balão
CBZ	Carbamazepina
DMV	Descompressão microvascular
DTM	Disfunção temporomandibular
EFNS	European Federation of Neurological Societies (Federação Europeia das Sociedades de Neurologia)
EM	Esclerose múltipla
GBP	Gabapentina
ICHD-3	The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition
IHS	International Headache Society (Sociedade Internacional de Cefaleias)
NP	Neurectomia periférica
NT	Nevralgia do trigémio
NTC	Nevralgia do trigémio clássica
NTS	Nevralgia do trigémio secundária
OXC	Oxcarbamazepina
RCGK	Radiocirurgia com <i>gamma knife</i>
RFCC	Radiofrequência convencional contínua
RFP	Radiofrequência pulsada
RIG	Rizotomia com injeção de glicerol
RMN	Ressonância magnética nuclear
SNC	Sistema nervoso central
SUNA	Short unilateral neuralgiform pain with autonomic symptoms (cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração associada a sintomas autonómicos)
SUNCT	Short unilateral neuralgiform pain with conjunctival tearing (cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração associada a hiperemia conjuntival e lacrimejamento)
TC	Tomografia computarizada
TCRF	Termocoagulação com radiofrequência
TPGG	Técnicas percutâneas do gânglio de <i>Gasser</i>
TXB-A	Toxina botulínica do tipo A



# 1 - Introdução

O nervo trigémio, também conhecido como V par craniano, é um nervo com função mista, sensitiva e motora, tendo predomínio de função sensitiva. Controla principalmente a sensibilidade facial e a musculatura da mastigação (1).

De acordo com a IHS, a NT, também conhecida como *Tic Douloureux*, é um transtorno neuropático crónico do nervo trigémio, caracterizado por dor recorrente, unilateral e breve, tipo choque elétrico, de início e término súbitos, limitada à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigémio e desencadeada por estímulos inócuos (2).

A NT, apesar de não ser uma condição ameaçadora da vida, é considerada uma das síndromes de dor facial mais graves e debilitantes, associando-se a uma diminuição significativa da qualidade de vida dos afetados e representando uma carga substancial para os doentes, tanto económica como socialmente (3,4). Com frequência, estes doentes vivem com medo da dor, desenvolvendo quadros de depressão e ansiedade reativos à dor refratária (1,3,5). Uma abordagem multidisciplinar é importante no sentido de melhorar a qualidade de vida destes doentes e até mesmo no sucesso do tratamento instituído (6).

Atualmente não existe cura para a NT e o tratamento pode ser complexo e frequentemente adiado por erros no diagnóstico, devido à falta de conhecimento sobre esta doença por parte de profissionais de saúde, resultando em extrações dentárias desnecessárias ou em prescrições inadequadas de fármacos, como opióides (5,7).

Atualmente, na abordagem inicial do tratamento da NT considera-se a terapia conservadora com fármacos, como primeira linha de atuação. Quando a dor não pode ser controlada com o tratamento farmacológico, existem diversas opções cirúrgicas (1,3). A seleção da técnica baseia-se em estudos observacionais e a sua aplicação depende da experiência de cada centro (3).

A experiência clínica é limitada, sendo necessária mais investigação de modo a melhorar a abordagem destes doentes (6,8).

Com esta dissertação pretende-se fazer uma revisão bibliográfica, com informação atualizada, do diagnóstico e tratamento da NT, pautada pelos seguintes objetivos específicos:

- 1) Efetuar uma breve revisão da anatomia, epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas da NT.
- 2) Rever, de forma sistemática, os atuais critérios de diagnóstico da NT e delinear as abordagens ideais e atuais para o diagnóstico na prática clínica, com vista a enfatizar a importância do diagnóstico precoce desta doença.
- 3) Rever, de forma sistemática, as diferentes estratégias terapêuticas médicas e cirúrgicas atualmente existentes, apresentando informação sobre os seus efeitos nos doentes, eficácia, segurança e as perspectivas futuras de tratamento da NT, acompanhando os ensaios clínicos mais recentes.

4) Propor um algoritmo de abordagem do diagnóstico e tratamento do doente com base nos últimos avanços científicos, com o objetivo de melhorar a abordagem do doente e impulsionar mais estudos sobre a doença.

## 2 - Metodologia

A metodologia baseou-se na pesquisa e análise de artigos científicos através de bases de dados informatizadas como: *PubMed*, *UpToDate*, *Web of Knowledge*, *ScienceDirect* e Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal, devido à sua credibilidade, impacto na comunidade médica científica e amplo espectro de informação. Para tal, foram utilizadas como palavras-chaves: *trigeminal neuralgia*, *diagnostic criteria*, *treatment*, *management*, *guidelines*, *recommendations*, *update*, *future perspectives*. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2015. Foram incluídos artigos de revisão, estudos prospetivos, meta-análises e ensaios clínicos.

A pesquisa de artigos científicos realizou-se entre 13 de Outubro de 2015 e 23 de Dezembro de 2015.

Procedeu-se posteriormente, a uma seleção dos artigos mais relevantes, atuais e provenientes de fontes com grande fator de impacto, tendo-se incluído artigos referenciados nos artigos originalmente escolhidos.



## 3 - Nevralgia do Trigémio

### 3.1 - Anatomia

O trigémio é o principal nervo sensitivo da cabeça e da face, constituindo o V par craniano. Este nervo divide-se em três ramos principais: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3) (6).

A porção sensitiva do nervo trigémio é formada por fibras aferentes somáticas que conduzem impulsos exteroceptivos, como sensações tácteis, de propriocepção e dor, dos dois terços anteriores da língua, dentes, conjuntiva ocular, córnea, dura-máter, da parte ectodérmica da mucosa bucal, nariz e seios paranasais (1).

A porção motora está formada por fibras que pertencem ao ramo mandibular, inervando assim os músculos mastigatórios, como o masséter e pterigóideo, para além do tensor do tímpano, o milohióideo e o digástrico (1,6).

O seu gânglio sensitivo, o gânglio semilunar, trigeminal ou de *Gasser*, situa-se numa depressão, o *Cavum de Meckel*, na base da fossa craniana média (1).

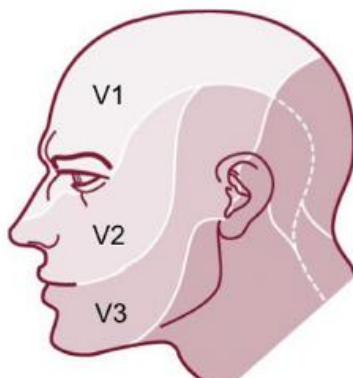


Figura 1 - Representação dos dermatomas correspondentes aos três ramos do nervo trigémio: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3) (9).

### 3.2 - Epidemiologia

A NT é o tipo de dor facial mais frequente (1,3,10-12). Segundo estudos epidemiológicos, a NT apresenta uma incidência global de aproximadamente 4 a 28.9 casos por 100.000 habitantes (13,14).

A incidência anual no Reino Unido corresponde a 26.8 por 100.000 habitantes. No entanto, estudos em outros países, como os EUA e Holanda, com definições mais estritas, têm taxas de incidência muito menores que variaram entre 5.9 e 12.6 por 100.000 habitantes (15).

As mulheres são frequentemente mais afetadas que os homens, com uma razão aproximada de 1:1.7 (16). Contudo, não se observam diferenças raciais (4).

Têm sido relatados raros casos familiares, mas a grande maioria dos doentes tem doença esporádica (17).

A idade de início para a maioria dos casos idiopáticos ocorre geralmente entre os 40 e os 60 anos (14). A NT é incomum antes dos 40 anos (incidência de 0.2/100.000/ano), aumentando a incidência com o aumento da idade, ocorrendo em 25.9/100.000/ano em indivíduos com idade superior a 80 anos (10). É provável que a incidência da NT esteja a aumentar, afetando grupos etários cada vez mais jovens (7).

### 3.3 - Classificação

A NT é classificada em dois tipos com base na etiologia, NT clássica e sintomática (18).

NT clássica / idiopática (NTC), a forma mais comum de apresentação da NT, inclui todos os casos sem etiologia definitiva conhecida, ou uma compressão neurovascular do nervo trigémeo, sem evidência clínica de déficit neurológico (2,7,14).

Enquanto a NT sintomática/secundária (NTS), classificada pela IHS como Neuropatia trigeminal dolorosa (2,19), é causada por uma lesão cerebral diferente de uma compressão neurovascular do nervo trigémio, sendo diagnosticada nos casos secundários a tumores intracranianos (malignos ou benignos), deformidades da base do crânio, trauma do nervo trigémio, malformações arteriovenosas, ou placas de EM, isto é, o quadro clínico pode ser indistinguível da NTC, mas resulta de uma lesão estrutural demonstrável (7,17).

Nem todos os doentes com NT cumprem todos os critérios diagnósticos identificados pela IHS, sendo o termo NT atípica usada para descrever estes doentes (7).

### 3.4 - Fisiopatologia

A etiologia da NT permanece desconhecida, todavia várias hipóteses têm sido propostas (16,20). A evidência demonstra que a maioria dos casos de NTC tem origem numa compressão neurovascular associada a processos degenerativos, geralmente ocorrendo sobre a raiz sensitiva, no segmento de transição da zona de entrada da raiz trigeminal na ponte (1,3,7, 17). No entanto, nem sempre se observa uma compressão vascular do nervo, pelo que, atualmente permanece como uma questão controversa (1,3). A compressão da raiz do nervo trigémeo por um vaso sanguíneo, mais frequentemente a artéria cerebelar superior ou às vezes uma veia tortuosa, corresponde a 80-90% da NTC (14). O mecanismo pelo qual a compressão do nervo leva aos sintomas parece estar relacionado com a desmielinização numa área circunscrita em torno da compressão. Porém os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a desmielinização resulta nos sintomas da NT não estão totalmente esclarecidos (21).

Os sintomas resultam da geração ectópica de potenciais de ação nas fibras aferentes sensíveis à dor da raiz do V nervo craniano. A compressão ou outra patologia do nervo acarreta desmielinização das fibras grandes mielinizadas que não conduzem a sensação de dor, mas tornam-se hiperexcitáveis e eletricamente acopladas às fibras de dor menores, não

mielinizadas ou pouco mielinizadas em estreita proximidade, pelo mecanismo de transmissão efáptica (ponto de contacto lateral entre as fibras nervosas através do qual os impulsos se podem transmitir diretamente através das membranas celulares em vez de através da sinapse). Isto pode explicar porque os estímulos tácteis, conduzidos pelas fibras grandes mielinizadas, suscitam paroxismos de dor (1,3,7,22,23).

Alguns autores defendem que nos casos de compressão vascular, os processos degenerativos relacionados com o envelhecimento, explicados por alterações ateroscleróticas nas artérias, resultando no aumento da espessura e tortuosidade vasculares, podem explicar a prevalência da NT na população idosa. Quando a NT ocorre num doente jovem ou quando é bilateral, a presença de condições desmielinizantes, tal como a EM, devem ser investigadas (11).

Outra explicação reside na teoria de a origem ser vírica, especificamente por vírus neurotrópicos, como o herpes *simplex* e o vírus herpes *zóster* que infetam o gânglio trigeminal (6,17).

Doentes diagnosticados com NTS, em que uma compressão extrínseca da estrutura nervosa é o que desencadeia a dor, existindo uma patologia inicial que é a origem da lesão estrutural ou funcional do nervo trigémeo, apresentam causas normalmente detetáveis pela apresentação clínica. As causas possíveis vão desde tumores cerebrais (neurinoma do acústico, gliomas, meningiomas) ou metástases, alterações vasculares (malformações arteriovenosas, persistência da artéria trigeminal primitiva, enfarte pôntico), deformidades cranianas, até doenças desmielinizantes como a EM (1,3). Na EM, uma placa de desmielinização ocorre tipicamente na zona de entrada da raiz do nervo trigémeo, embora a compressão vascular também tenha sido observada nesses doentes (17).

Diabetes, doenças inflamatórias odontológicas e patologia otorrinolaringológica, tal como sinusite, também foram propostas como causas de NT (10). Foi sugerido que existe uma associação entre a NT e hipertensão arterial, pois esta pode causar alterações nos vasos sanguíneos, causando contactos neurovasculares (24).

### 3.5 - Manifestações clínicas

A NTC tem uma apresentação clínica característica. Apresenta-se com paroxismos de dor excruciante, tipo choque elétrico, unilateral, afetando com maior frequência os ramos V2 (maxilar) ou V3 (mandibular) e, muito raramente, a distribuição da divisão V1 (oftálmica) do V nervo (1-3,22,24). A dor é súbita e breve, raramente dura mais de 1 ou 2 minutos, mas pode ser tão forte que provoca contração dos músculos da face do lado afetado, daí o termo *tic douloureux* (2). Os paroxismos na NTC, sentidos como golpes únicos ou salvas, tendem a recorrer frequentemente, em intervalos irregulares, de dia e à noite, às vezes ao longo de várias semanas, existindo períodos de remissão característicos, livres de dor, que podem durar semanas a meses, de tal forma que a ausência destes deve colocar em dúvida o diagnóstico de NTC (6,15,22). A dor pode aparecer espontaneamente ou com qualquer

pequeno estímulo sensorial das áreas acometidas durante os atos de falar, mastigar, sorrir. Outra característica típica é a presença de zonas de gatilho que provocam os episódios, no território de um ou mais ramos do V par, variando de doente para doente. Os doentes podem relatar que estímulos tácteis, por exemplo, lavar a face, escovar os dentes ou exposição a uma lufada de ar, geram dor excruciante (1,3,22). O exame neurológico destes doentes é geralmente normal (9).

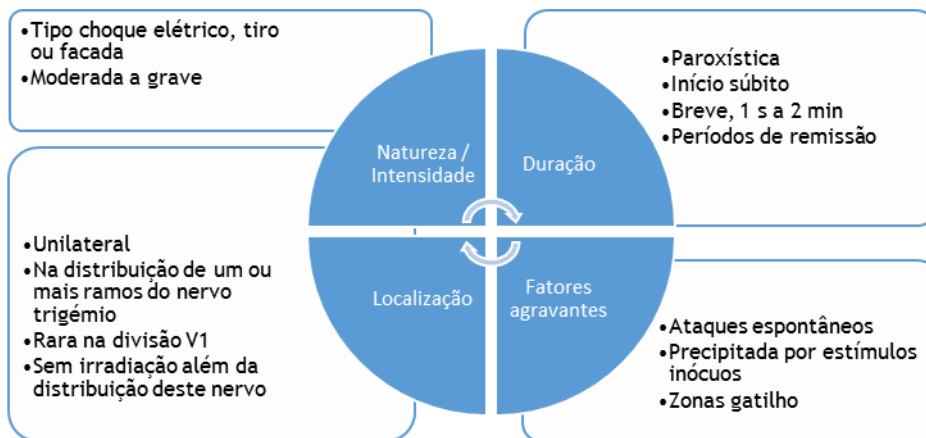


Figura 2 - Características clínicas chave da NTC. Adaptada da referência (25).

Na NTS, o quadro clínico é diferente da NTC. A dor é geralmente contínua, com paroxismos dolorosos com duração de 3-4 h, pode afetar os três dermatomas, ser bilateral, não há zonas gatilho e o exame neurológico pode ser anormal (4,9).

A neuropatia trigeminal dolorosa atribuída a EM é mais propensa a ser bilateral do que a NTC, beneficiando menos das intervenções farmacológicas. Doentes com neuropatia trigeminal dolorosa atribuída a lesão ocupante de espaço têm sinais sensoriais clinicamente detetáveis ou anormalidades eletrofisiológicas (2).

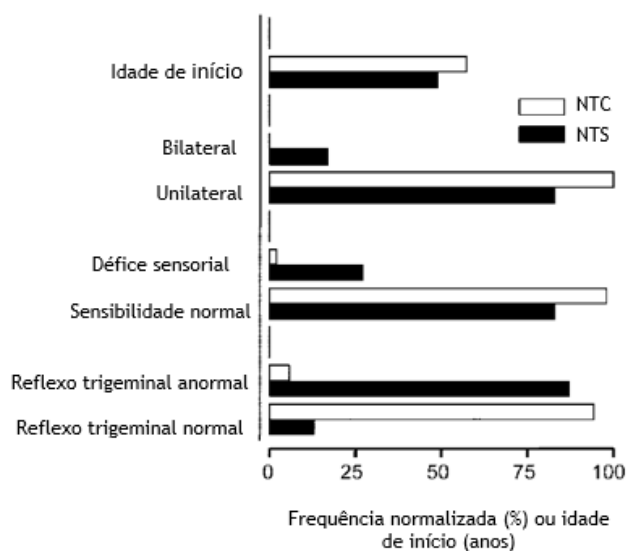


Figura 3 - Idade média, frequência relativa de características clínicas e reflexos anormais trigeminais na NTC e NTS. Adaptada da referência (26).

Com o evoluir da doença, os ataques podem tornar-se mais frequentes e severos, com intervalos livres de dor menores, a dor pode irradiar para uma área facial maior e tornar-se menos sensível à medicação, apesar de aumento nas doses e adição de outros fármacos (2,6,15).



## 4 - Diagnóstico da Nevralgia do Trigémio

Um dos maiores problemas que os profissionais de saúde e doentes enfrentam nesta patologia é a dificuldade na obtenção de um diagnóstico definitivo (27). Erros no diagnóstico ou intervenções ineficazes, como por exemplo, extrações dentárias, ocorrem na maioria dos doentes antes de receberem um diagnóstico preciso, constituindo uma barreira significativa ao acesso a cuidados apropriados (5). De facto, o atraso no diagnóstico na NT é medido em anos e não tem havido diminuição (27).

O diagnóstico da NT é essencialmente clínico, baseado nas características clínicas descritas anteriormente, não existindo testes específicos que a possam confirmar (27,28). A inexistência de um teste objetivo para a NT continua a ser um problema clínico considerável, que complica o diagnóstico e prejudica a investigação clínica (4). Assim, a história clínica do doente e o exame físico são as ferramentas mais úteis para diagnosticar NT (7).

A dor deve ser caracterizada de forma detalhada, com descrição da natureza, intensidade, duração, localização exata, irradiação, pontos sensitivos bucofaciais, intervalos livres de dor, fatores agravantes e atenuantes, aliando-se à experiência do médico no sentido de obter um diagnóstico correto indispensável para o tratamento adequado (1,6).

No exame neurológico há que ter presente a distribuição anatómica dos três ramos do V par, com especial ênfase na função sensorial trigeminal em todos os ramos do nervo trigémio, do reflexo corneal e exame dos músculos mastigatórios (1,8).

Uma característica essencial da NTC é que o exame neurológico é geralmente normal, sem evidência clínica de défice neurológico, mas doentes com histórias mais longas de NTC podem demonstrar défice sensorial trigeminal subtil (12,15,26,29).

Na avaliação diagnóstica inicial do doente com NT, a presença de défices sensoriais trigeminais ou envolvimento bilateral do nervo trigémio estão associados a um risco aumentado de NTS e devem ser considerados úteis na identificação de doentes com NTS. Se após a avaliação inicial permanece a suspeita de NTS, é desejável realizar mais testes. Com base nos custos, experiência, disponibilidade local e preferências do doente, a avaliação dos reflexos trigeminais ou exames imagiológicos de rotina crânio-encefálicos são os próximos passos razoáveis (26).

Quando a NT ocorre num adulto jovem ou é bilateral, a EM torna-se uma possibilidade relevante; com frequência, um exame físico cuidadoso deteta evidências de perda sensorial na face. Os casos que são secundários a lesões expansivas, geralmente produzem sinais objetivos de perda sensorial na distribuição do nervo trigémeo (22).

A AAN em conjunto com a EFNS publicaram recomendações que pretendem auxiliar no diagnóstico e tratamento da NT, tendo em linha de conta a medicina baseada na evidência (26).

Tabela 1 - Recomendações da AAN e EFNS quanto ao diagnóstico da NT. Adaptada da referência (26).

Recomendações no diagnóstico de NT	
Níveis de evidência	
Em doentes com NT, exames imagiológicos de rotina da cabeça identificam causas estruturais em até 15% dos doentes e podem ser considerados úteis.	Nível C
Para doentes com NT, exames imagiológicos de rotina podem ser considerados para identificar NTS.	Nível C
Não há evidência suficiente para apoiar ou refutar o valor da RMN para identificar compressão neurovascular do nervo trigêmio.	Nível U
Na avaliação diagnóstica inicial do doente com NT, a presença de défices sensoriais trigeminais ou envolvimento bilateral do nervo trigêmio devem ser considerados úteis na identificação de doentes com NTS. No entanto, a ausência destas características não deve ser considerada útil para excluir NTS.	Nível B
Avaliar os reflexos trigeminais num laboratório eletrofisiológico qualificado deve ser considerado útil para distinguir NTS de NTC.	Nível B
Início em idade mais jovem, envolvimento da primeira divisão do nervo trigêmio, ausência de resposta ao tratamento e potenciais evocados trigeminais anormais, não são considerados úteis para identificar com precisão doentes com NTS.	Nível B

## 4.1 - Critérios de diagnóstico

A IHS definiu recentemente critérios clínicos rigorosos para o diagnóstico de NT (2).

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da NTC. Adaptada da referencia (2).

Critérios de diagnóstico da NTC da classificação ICHD-3
A. Pelo menos três ataques de dor facial unilateral que cumpram os critérios B e C.
B. Que ocorra em um ou mais ramos do nervo trigêmio, sem irradiação além da distribuição deste nervo.
C. A dor tem pelo menos 3 das seguintes 4 características: -Crises de dor tipo paroxístico de duração ente 1 segundo a 2 minutos; -Intensidade severa; -Tipo choque elétrico, tiro ou facada; -Precipitada por estímulos inócuos no lado afetado da face.
D. Sem evidência de défices neurológicos associados.
E. Não atribuível a outro diagnóstico incluído na classificação ICHD-3.

Na ICHD-3 salienta-se que a presença de hipoestesia e hipoalgesia na região trigeminal afetada indica sempre lesão axonal e, portanto, indica uma neuropatia trigeminal ou NTS. Em tais casos, um estudo diagnóstico extenso pode ser necessário para identificar a causa (2).

Para além disso, nesta nova classificação, do ponto de vista clínico, foi proposto diferenciar a NTC da NT tipo 2 (NT atípica), que descreve uma dor facial de fundo constante e

desconfortável, de menor intensidade, na área afetada em mais de 50% do tempo (2). Na NT tipo 2, a probabilidade de detetar uma anormalidade estrutural, tal como um tumor ou uma malformação vascular, é maior (10). A NT atípica está associada a piores resultados no tratamento conservador e intervenções neurocirúrgicas (2,15,30,31). Assim, a categorização específica da dor em NT atípica é importante para prever o sucesso de um procedimento cirúrgico (21).

Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de NTC com dor facial persistente concomitante (NT atípica ou NT tipo 2). Adaptada da referência (2).

Critérios de diagnóstico da NT atípica ou NT tipo 2 da ICHD-3
A. Ataques recorrentes de dor unilateral cumprindo os critérios de NTC. B. Dor facial persistente de intensidade moderada na área afetada. C. Não é melhor explicada por outro diagnóstico incluído na classificação ICHD-3.

## 4.2 - Exames complementares de diagnóstico

Em todos os doentes com suspeita de NT recomenda-se a neuroimagem para ajudar a distinguir NTC da NTS (17).

O exame complementar por excelência na NT é a RMN. Esta tem desempenhado um papel importante no diagnóstico, especialmente na avaliação pré-cirúrgica de doentes com NT, a fim de identificar doentes que têm uma lesão estrutural como causa da NTS (2,32). Além disso, a RMN de alta resolução e angiografia por RMN podem ser úteis na identificação de compressão neurovascular como etiologia da NTC, permitindo uma melhor seleção dos doentes que beneficiam de descompressão microvascular (10,17).

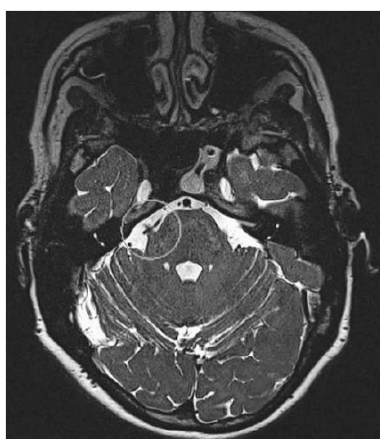


Figura 4 - RMN que mostra uma compressão neurovascular do nervo trigémio direito (7).

A TAC pode identificar lesões ocupantes de espaço e compressão óssea do nervo, no entanto, mesmo quando é usado contraste, pode não mostrar tumores pequenos, segmentos pré-ganglionares e placas de EM. Em contraste, a RMN tem melhor sensibilidade na deteção de lesões intracranianas, melhor definição e evita radiação ionizante. Além disso, a RMN pode

ser complementada com a angiografia para identificar vasos na zona de entrada da raiz trigeminal. Por isso, é difícil justificar o uso da TAC quando a RMN é uma alternativa mais eficaz, embora mais cara e menos disponível (4).

Indicações seletivas de investigação com RMN na NT incluem doentes com menos de 60 anos, aqueles com história atípica ou sinais clínicos específicos, tais como o envolvimento de mais de uma divisão do nervo trigémio, o envolvimento bilateral ou a presença de outras anormalidades do nervo (4).

Têm sido publicados estudos sobre a utilidade de imagens rápidas tridimensionais empregando aquisição em *steady-state* e angiografia por RMN no planeamento cirúrgico e previsão de achados cirúrgicos durante a DMV. Tem sido demonstrada uma correlação de mais de 95% entre este método e os achados cirúrgicos (10).

Um estudo transversal, publicado em 2015, sugeriu que a neuroimagem na NTC na prática clínica, deve ser realizada com RMN 3.0 Tesla, se possível. Este estudo, bem como estudos anteriores que usaram RMN 3.0 Tesla em oposição àqueles que usaram RMN 1.0-1.5 Tesla demonstraram uma elevada prevalência de contactos neurovasculares (23).

Os testes eletrofisiológicos não distinguem claramente NTC da NTS e não têm um papel estabelecido na avaliação diagnóstica da NT. No entanto, a avaliação dos reflexos trigeminais foi considerada provavelmente útil para distinguir NTS de NTC, enquanto os potenciais evocados trigeminais não são úteis para fazer essa distinção (17). Em casos de NTS, os testes neurofisiológicos de reflexos trigeminais parecem ter a mesma sensibilidade (95%) e especificidade (93%) que a RMN (10,33). Esta técnica é fácil, totalmente inofensiva e a descoberta de qualquer anormalidade implica uma lesão estrutural subjacente (33).

### 4.3 - Diagnóstico diferencial

A NTC deve ser distinguida de outras causas de dor na face, cabeça e da dor oriunda de doenças da mandíbula, dos dentes ou dos seios perinasais (22).

Embora os principais sintomas no diagnóstico da NTC pareçam ser claros, existe uma sobreposição considerável entre estes sintomas e os de outras cefaleias autonómicas do trigémio, bem como perturbações temporomandibulares e patologias odontológicas (27). O diagnóstico diferencial da NTC inclui as condições discutidas anteriormente que causam NTS (Neuropatia trigeminal dolorosa na classificação da ICHD-3) (17). Através de uma boa história clínica, a maior parte dos diagnósticos diferenciais, podem ser facilmente excluídos (12).

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial da NTC. Adaptada da referência (7).

	NTC	Pulpite	DTM	Dor neuropática trigeminal	SUNA/SUNCT	Hemicrania paroxística
<b>Natureza</b>	Tipo choque-elétrico, tiro, facada, penetrante	Latejante, penetrante	Maçante, lancinante, por vezes penetrante	Latejante	Tipo queimadura, facada, penetrante	Latejante, tipo facada
<b>Localização / Irradiação</b>	Apenas na distribuição trigeminal, intraoral e extraoral, raramente divisão V1	Em torno de um dente, intraoral	Pré-auricular, irradia para baixo da mandíbula, pode ser pós-auricular ou no pescoço	Ao redor de um dente ou área de trauma anterior / cirurgia dental ou trauma facial	Periorbital mas pode afetar a divisão maxilar	Órbita
<b>Intensidade</b>	Moderada a grave	Leve a moderada	Leve a grave	Moderada	Grave	Grave
<b>Duração</b>	1-60 s, período refratário	Rápida mas sem período refratário	Não refratária, dura horas, é frequentemente contínua mas pode ser episódica	Contínua após lesão	Episódica, 5-240 s	Episódica, 2-30 min
<b>Periodicidade</b>	Início e término súbitos, períodos completos de remissão de semanas a meses	< de 6 meses	Tende a aumentar e diminuir gradualmente, dura anos	Contínua	Numerosos, pode haver períodos de remissão completa	1-40 por dia, pode haver períodos de remissão completa
<b>Fatores agravantes</b>	Toque leve, não-nociceptivos	Quente / frio aplicado aos dentes	Cerrar os dentes, mastigação prolongada, bocejar	Toque leve	Toque leve	Nenhum fator agravante
<b>Fatores atenuantes</b>	Fármacos	Evitar comer do lado afetado	Descanso, diminuir a abertura da boca	Evitar o toque	Sem fatores atenuantes	Indometacina
<b>Fatores associados</b>	Injeção de anestésico local na zona gatilho alivia a dor, depressão grave e perda de peso	Dente cariado, dentina exposta	Dores musculares noutras partes do corpo, abertura limitada	História de tratamento dentário ou trauma na área, pode haver perda de sensação, alodinia, anestésico local alivia a dor	Frequentemente inquietos	Pode ter características de enxaqueca



## 5 - Tratamento da Nevralgia do Trigémio

A NT é uma patologia neuropática considerada das experiências mais dolorosas que os doentes podem relatar, sendo que nenhum tratamento universal é capaz de reverter completamente e definitivamente as crises paroxísticas de dor (34). Todos os doentes diagnosticados com NT devem ser tratados prontamente. Os objetivos do tratamento incluem o alívio sustentado da dor e melhoria da qualidade de vida (18).

Atualmente, na abordagem inicial do tratamento da NTC considera-se a terapia conservadora com fármacos, como primeira linha de atuação. Em casos refratários a esta, deve ponderar-se a referência a procedimentos cirúrgicos (1,3).

Tabela 5 - Abordagem clínica no tratamento da NT. Adaptada da referência (14).

<b>Tratamento médico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Primeira linha: Carbamazepina ou Oxcarbamazepina.</li> <li>-Segunda linha: Baclofeno ou Lamotrigina.</li> <li>-Terceira linha: Levetiracetam, Gabapentina, Pregabalina, Topiramato, Botox-A.</li> </ul>
<b>Tratamento cirúrgico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se há falha de pelo menos 3 fármacos, ou os fármacos estão a causar efeitos secundários inaceitáveis, de acordo com a condição médica, idade ou preferências do doente.</li> <li>-Descompressão microvascular: invasiva, para doentes jovens, sem outras patologias, a mais alta taxa de sucesso, risco de complicações neurológicas major.</li> <li>-Radiocirurgia com <i>Gamma Knife</i>: é a menos invasiva, apropriada para a maioria dos doentes, cara.</li> <li>-Técnicas percutâneas do gânglio de <i>Gasser</i>: minimamente invasivas, adequadas para doentes idosos, risco de recorrência.</li> </ul>

Na NT o sucesso do tratamento é definido de forma diferente em estudos de terapias médicas e cirúrgicas. O sucesso do tratamento em estudos médicos é geralmente definido como pelo menos 50% de alívio da dor. No entanto, o alívio completo da dor é a medida de sucesso do tratamento em estudos cirúrgicos (15).

O tratamento deve ser adaptado às necessidades particulares e às condições de cada doente, dependendo da idade, da divisão do nervo trigémeo envolvida, comorbidades médicas, da experiência do cirurgião e os riscos que o doente está disposto a assumir (11,34).

Importa referir que ainda não existem estudos publicados comparando diretamente monoterapia com politerapia (8,26,28). Até ao momento são escassos os estudos comparativos entre o tratamento médico e o cirúrgico (6). Não existem estudos que tratem especificamente de questões como quando deveria ser oferecida a cirurgia, quantos fármacos diferentes devem ser usados antes de encaminhar um doente para a cirurgia (26). Além disso, apenas alguns estudos avaliaram o impacto do custo da NT para os doentes e compararam

apenas a relação custo-efetividade de procedimentos cirúrgicos (34). Quando a intervenção cirúrgica não é exequível, por recusa do doente ou incapacidade de tolerar uma intervenção, não existem estudos sobre qual o passo seguinte (6).

O uso de uma boa ferramenta de avaliação para examinar medidas de resultados é importante inicialmente e também para determinar a eficácia das intervenções. Escalas de dor sensíveis e reprodutíveis são importantes para a avaliação da dor e da eficácia das terapias médicas e cirúrgicas. A escolha da escala da dor depende da capacidade do doente, do tempo disponível e do *design* experimental. A qualidade de vida também deve ser avaliada antes e durante o tratamento (18,33).

Os tratamentos psicológicos não são um componente de rotina no tratamento da NT, embora estes sejam um componente no tratamento de condições complexas de dor orofacial, tais como distúrbios temporomandibulares, nos quais terapias cognitivo-comportamentais mostraram ser eficazes (5). Avaliações psicológicas que abordem aspetos sobre a qualidade de vida podem ser ferramentas importantes na predição da necessidade futura de uma intervenção cirúrgica (6).

Questões-chave na abordagem de doentes com NT incluem atrasos no diagnóstico, efeitos secundários persistentes da medicação e uma falta de apoio psicológico. O desenvolvimento de estratégias para melhorar a abordagem de doentes com NT, através de um modelo biopsicossocial e de um trabalho em equipa multidisciplinar, é essencial para melhorar a prestação atual dos cuidados (5).

Tabela 6 - Recomendações da AAN e EFNS quanto ao tratamento da NT. Adaptada da referência (26).

Tratamento farmacológico	Tratamento cirúrgico
-Fortes evidências sustentam que a CBZ deve ser oferecida para tratar a dor na NTC (Nível A).	-Não há evidências suficientes para permitir conclusões a respeito de quando a cirurgia deve ser oferecida (Nível U).
-Boas evidências suportam que a OXC deve ser considerada para tratar a dor na NTC (Nível B).	-Evidências fracas sustentam que a terapia cirúrgica precoce pode ser considerada em doentes com NT refratária à terapia médica (Nível C).
-Evidências fracas sustentam que baclofeno, lamotrigina e pimizida podem ser considerados para tratar a dor na NTC (Nível C).	-Para doentes com NT refratária ao tratamento médico, a DMV, RCGG e TPGG podem ser consideradas (Nível C).
-Boas evidências suportam que a anestesia oftálmica tópica não deve ser considerada no tratamento da dor na NTC (Nível B).	-Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a eficácia do tratamento cirúrgico da NT em doentes com EM (Nível U).
-Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a eficácia de qualquer medicamento no tratamento da dor na NTS (Nível U).	
-Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a eficácia de fármacos intravenosos no tratamento da dor em exacerbações agudas de NT (Nível U).	

## 5.1 - Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica é o tratamento inicial na maioria dos doentes com NTC. O objetivo da farmacoterapia é reduzir a dor e conceder alívio sintomático (35). Não há ensaios controlados por placebo que avaliem o tratamento na NTS. O tratamento da condição subjacente (por exemplo EM) é recomendado, se possível. Contudo, é aconselhável tratar a NTS com os mesmos fármacos usados na NTC, sendo que na prática clínica, doentes com NTS frequentemente respondem bem a estes fármacos (14).

O tratamento rotineiramente começa com um único agente, aumentando-se gradualmente a dose até os ataques de dor serem suprimidos ou reduzidos satisfatoriamente. Quando um doente responde apenas parcialmente à monoterapia, em doses que evoquem efeitos colaterais, a adição de um segundo fármaco antiepilético pode melhorar a resposta terapêutica. Devido ao facto de que os fármacos antiepiléticos têm diferentes mecanismos de ação, bem como padrões de efeitos secundários diferentes, a combinação de agentes é uma abordagem razoável. As combinações de fármacos que são mais eficazes não foram estabelecidas. Além disso, o risco cumulativo de múltiplos agentes farmacológicos pode exceder o risco de complicações cirúrgicas, em particular na população idosa, que são mais suscetíveis à NT (4).

Como ocorre noutras neuropatias, os analgésicos clássicos frequentemente não têm efeitos benéficos no controlo da dor na NTC, o mesmo ocorrendo na NTS (36). Frequentemente, os doentes experimentam toda uma gama de fármacos (anti-inflamatórios não-esteróides, opióides), dos quais nenhum terá qualquer efeito sobre a dor (27).

Exames hematológicos e bioquímicos podem ser vantajosos no controlo da terapia farmacológica na NT (6).

### 5.1.1 - Tratamento farmacológico de primeira linha

Ao contrário de outras neuropatias que usam sobretudo a gabapentina (36), o tratamento farmacológico de primeira linha para o controlo da dor na NT é composto por fármacos anticonvulsiantes, fenitoína no passado e atualmente a CBZ e a OXC (10,15,34,36). A CBZ e a OXC têm o mesmo mecanismo de ação, ou seja, o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (30).

Surpreendentemente, a combinação de fármacos, embora comum na epilepsia, ainda não foi explorada no tratamento da NT (34).

No entanto, a eficácia destes fármacos decresce ao longo do tempo, apesar de doses crescentes, com o desenvolvimento de resistência quando usados a longo prazo. Os efeitos secundários também aumentam significativamente. Os doentes podem então ser referenciados para cirurgia ou tratados com fármacos de segunda linha, embora haja pouca ou nenhuma evidência que sustente essas escolhas (15,20).

Um estudo retrospectivo, publicado em 2014, determinou que o número inicial de doentes que responderam à CBZ foi de 98%, numa dose média de 600 mg (gama 200-1200 mg), e de 94% com a OXC, numa dose média de 1200 mg (gama 600-1800 mg). Num período médio de 8,6 meses, 27% dos doentes que responderam à CBZ desenvolveram efeitos adversos a um nível que causou a interrupção do tratamento ou uma redução da dose para um nível não satisfatório. Num período médio de 13 meses, o mesmo ocorreu a 18% dos doentes que inicialmente responderam à OXC. Os efeitos adversos mais frequentes envolveram o sistema nervoso central e incluíram sonolência, tonturas e desequilíbrio postural (30). O fracasso no tratamento com CBZ e OXC, a maior parte das vezes, não é devido à ineficácia do fármaco, mas sim devido a efeitos indesejáveis a um nível que provoca a interrupção do tratamento ou uma redução da dose para nível insuficiente, sendo necessário desenvolver fármacos com melhor tolerabilidade (24,30).

### **Carbamazepina**

A CBZ é considerada o *gold-standard* no tratamento médico inicial dos sintomas da NT. Diversos estudos demonstraram a sua eficácia, sendo o fármaco mais utilizado durante décadas (7,10,15). Provou a sua eficácia em quatro ensaios clínicos aleatorizados (19). Além de poder proporcionar alívio completo da dor dentro de alguns dias (7,25), apresenta utilidade ao nível diagnóstico, já que doentes com NTC costumam responder positivamente à CBZ, enquanto doentes com NTS ou com neuralgias faciais atípicas não respondem tão adequadamente (1,3).

As doses variam de 200-1200mg/dia (1,3). Os efeitos adversos no SNC dependem da dose inicial do fármaco, por isso recomenda-se iniciar o tratamento sempre com doses baixas e aumentar a dosagem lenta e progressivamente ao longo de vários dias. Por isso, em casos diagnosticados com NT, a dose inicial habitual é de 100 a 200 mg, duas vezes por dia. A dose diária pode ser aumentada em 100 mg em dias alternados até que seja alcançado alívio suficiente da dor, para minimizar os efeitos adversos. A dose de manutenção típica é de 300-800 mg/dia. A dose máxima sugerida é de 1200 mg/dia. Com os ajustes adequados da dose, a dor pode ser controlada em cerca de 75% dos doentes (14).

Uma revisão sistemática da AAN/EFNS determinou que a resposta ao tratamento nos diferentes estudos realizados, com resolução completa da dor ou quase completa, oscilava em torno de 58-100% dos doentes, enquanto com placebo é de 0-40% dos doentes (26). Embora a durabilidade da resposta da CBZ tenha sido pouco estudada, especialistas sugerem uma taxa de insucesso superior a 50% no controle da dor a longo prazo (5-10 anos) (15).

Os efeitos adversos comuns da CBZ incluem sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, diplopia, ataxia, problemas de memória, elevação das enzimas hepáticas e hiponatremia. Efeitos adversos incomuns, mas potencialmente graves, incluem leucopenia induzida por CBZ, anemia aplástica, erupção cutânea alérgica, lúpus eritematoso sistémico, hepatotoxicidade e síndrome de *Stevens-Johnson* (14). A CBZ tem de ser usada com cuidado, especialmente nos idosos, nos quais os efeitos colaterais podem superar os benefícios (35).

Antes do início do tratamento é recomendado realizar um hemograma, ionograma, estudo da função hepática e renal do doente, sendo conveniente monitorizar periodicamente a cada 2 a 5 anos durante o tratamento com a CBZ (15).

Um estudo duplo-cego, publicado em 2010, determinou que a associação de CBZ com a administração periférica do anestésico local ropivacaína em pontos gatilho faciais, resultou numa redução clinicamente significativa da intensidade da dor, acompanhada de uma diminuição na dosagem diária de CBZ necessária para o controlo da dor na NT, com uma consequente redução potencial dos efeitos adversos associados. No entanto, estudos em larga escala são necessários para avaliar a dimensão da melhoria obtida pela associação de CBZ e ropivacaína (36).

### **Oxcarbamazepina**

A OXC é um derivado estrutural da CBZ (6). É a primeira linha de tratamento médico da NT nos países escandinavos e do tratamento médico de segunda linha depois da CBZ no Reino Unido e América do Norte (15).

Uma revisão sistemática identificou vários ensaios clínicos aleatorizados que compararam a OXC com a CBZ em 130 doentes com NTC. Ambos os fármacos foram igualmente eficazes, com uma redução superior a 50% dos ataques, obtidos em 88% dos doentes em ambos os grupos de tratamento (26).

Além disso, há um consenso entre os especialistas de que a OXC tem uma eficácia comparável à da CBZ na redução dos ataques de dor na NT, apresentando uma menor frequência de efeitos adversos, uma maior tolerabilidade e um menor potencial para interações medicamentosas (30). No entanto, o grau de evidência é um pouco menor, sendo considerado um fármaco indicado para doentes que não respondem ou não toleram a CBZ, constituindo uma alternativa aceitável (1,3).

A OXC pode ser iniciada com 150 mg, duas vezes por dia. A dose pode ser aumentada, se tolerada, em incrementos de 300 mg a cada três dias até que ocorra o alívio da dor. As doses de manutenção variam entre 300-600 mg, duas vezes por dia. A dose máxima sugerida é de 1800 mg/dia. O risco de reatividade cruzada alérgica entre CBZ e OXC é de cerca 25%, de modo que a OXC deve ser evitada quando uma alergia à CBZ é evidente (14).

Embora a durabilidade da resposta da OXC tenha sido pouco estudada, este fármaco raramente proporciona alívio completo ou a longo prazo da dor (15).

### **5.1.2 - Tratamento farmacológico de segunda linha**

Existem poucas evidências para orientar o profissional de saúde no tratamento de doentes com NT que não responderam à terapia de primeira linha (26). O tratamento de segunda linha é baseado em poucas evidências e inclui fármacos como o baclofeno, lamotrigina e pimizida, podendo ser eficazes no controlo da dor em doentes com NTC (1,3,14).

### **Baclofeno**

O baclofeno, um relaxante do músculo-esquelético, é um agonista dos recetores GABA<sub>B</sub>, sendo um depressor da neurotransmissão excitatória (14,18). Não há evidências suficientes que confirmem o benefício do baclofeno no tratamento da NT (15).

A dose inicial é de 15 mg/dia, com titulação gradual até uma dose de manutenção de 50-80 mg/dia (17). Se o baclofeno for usado em combinação com a CBZ é aconselhável reduzir a dose de CBZ para 500 mg/dia para manter um efeito sinérgico (14).

Pode ser útil em doentes com EM que desenvolvem NT, pois este é um relaxante muscular (15).

O baclofeno está associada a sonolência, tonturas, fraqueza, fadiga, hipotensão, náuseas e obstipação. A interrupção abrupta pode causar sintomas de abstinência, como convulsões e alucinações (14,15).

### **Lamotrigina**

A lamotrigina é um antiepilético, usado devido aos seus efeitos sobre as dores neuropáticas (6). A evidência é insuficiente para avaliar a eficácia da lamotrigina em doentes com NT (15). A lamotrigina é muitas vezes utilizada em doentes que não podem tolerar a CBZ ou em adição à CBZ, quando esta se torna menos eficaz (15,18).

A dose inicial de lamotrigina é de 25 mg, pode ser aumentada com 50 mg cada semana, de modo que são necessárias várias semanas para alcançar a dose efetiva de 400 mg (1,3). Não é apropriada para o tratamento agudo da NT, é mais eficaz quando usada para o controlo a longo prazo da dor moderada, tal como em doentes com EM (15).

Os efeitos secundários comuns são sonolência, tonturas, cefaleias, vertigem e ataxia. Alguns dos doentes (7-10%) relatam uma erupção cutânea durante os primeiros 1-2 meses de tratamento, que na maioria das vezes resolve com terapia continua. Síndrome de *Stevens-Johnson* pode ocorrer em um em cada 10.000 doentes a tomar lamotrigina. Estas reações adversas podem ser prevenidas por uma titulação gradual do fármaco (14).

### **Pimozida**

A Pimozida, um antagonista do recetor de dopamina, é utilizada principalmente no tratamento da Síndrome de *Tourette*. Embora exibindo resultados encorajadores a uma dose de 2-12 mg, a pimozida raramente é usada na NT devido aos múltiplos efeitos adversos potencialmente graves, incluindo sedação, arritmias, efeitos anticolinérgicos, sintomas extrapiramidais agudos e parkinsonismo (14,17).

## **5.1.3 - Tratamento farmacológico de terceira linha**

Os fármacos antiepiléticos mais recentes testados nos últimos anos são a gabapentina, pregabalina, topiramato e levetiracetam (14).

### **Gabapentina**

A gabapentina, um agonista dos recetores GABA, atua principalmente sobre os canais de cálcio pré-sinápticos dos neurónios para inibir a libertação de neurotransmissores excitatórios. Tem sido utilizada em ensaios clínicos aleatorizados de dor neuropática, tendo demonstrado ser eficaz. A sua utilização e eficácia também foram relatados em vários estudos na NT. A gabapentina também tem eficácia demonstrada no alívio sustentado na NT, especialmente em doentes com EM (14).

O tratamento pode ser iniciado com uma dose de 300 mg/dia e pode ser gradualmente aumentada em 300 mg a cada 2-3 dias, conforme tolerada. Para uma máxima eficácia, a dose pode ser aumentada para 1800 mg/dia (14).

A gabapentina tem muitas vantagens, incluindo uma titulação mais rápida, não são conhecidas interações medicamentosas e reações cutâneas idiossincráticas, apresenta um perfil de efeitos colaterais favorável, com sonolência leve, tonturas, cefaleias, confusão, náuseas e edema no tornozelo. A hiperlipidemia é um efeito adverso importante que tem de ser vigiado na terapia com a gabapentina (14).

### **Pregabalina**

A pregabalina é um análogo do GABA, estruturalmente relacionada com a gabapentina. Esta atua através da interação com a subunidade alfa-2-delta de canais de cálcio dependentes de voltagem. Apesar de ser um fármaco potencialmente útil para a dor neuropática em alguns doentes, a evidência é escassa na NT (14).

Os efeitos adversos são semelhantes aos outros antiepiléticos, mas menos acentuados. Os mais comuns são tonturas e sonolência (14).

### **Topiramato**

O mecanismo de ação exato do topiramato é desconhecido. No entanto, o seu efeito modulador da dor pode estar relacionado com a sua propriedade no bloqueio do canal de sódio regulado por voltagem e num aumento da atividade do GABA por ligação a um local não benzodiazepínico no recetor GABA<sub>A</sub> (14).

Uma meta-análise recente avaliou a eficácia e segurança do topiramato com CBZ no tratamento da NTC. Nesta análise foram incluídos 6 ensaios clínicos aleatorizados envolvendo 354 doentes, mostrando-se que a eficácia geral e a tolerabilidade do topiramato não parecem diferir das da CBZ no tratamento da NTC. Os resultados foram limitados devido à má qualidade metodológica destes ensaios clínicos aleatorizados (37).

Os efeitos secundários mais frequentes do topiramato incluem tonturas, sonolência, défice cognitivo e perda de peso (14).

### **Levetiracetam**

O levetiracetam é um fármaco antiepilético mais recente que tem sido testado na NT. O mecanismo exato pelo qual atua é desconhecido, mas pensa-se que o seu alvo são os canais

de cálcio do tipo N de alta voltagem, bem como a proteína vesicular sináptica 2A, impedindo a condução de impulsos através das sinapses (14).

A sua evidência na NT é escassa (1,14). Recentemente, um estudo aberto com 23 doentes reportou uma redução de 62% no número de ataques diários em doentes com NT refratária a outros tratamentos e que receberam levetiracetam como terapia de *add-on* (38).

O intervalo de dose eficaz do levetiracetam na NT é de 1000-4000 mg/dia (1,14).

O levetiracetam tem vantagens, incluindo não necessitar de exames de rotina, menos interações medicamentosas, ausência de efeito de auto-indução. Efeitos adversos no início do tratamento com levetiracetam incluem nasofaringite, sonolência, cefaleias e irritabilidade (14).

Embora as evidências sugiram boa eficácia e segurança do levetiracetam no tratamento médico da NT, uma ampla gama de estudos aleatorizados e controlados com placebo são necessários antes de fazer qualquer afirmação definitiva (14).

Tabela 7 - Mecanismos de ação, doses e efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da NT. Adaptada das referências (1,7,25,35).

Fármaco	Grau de recomendação	Mecanismo de ação	Intervalo de dose diária	Efeitos adversos	Comentários
Carbamazepina	A	Age sobre os canais de Na <sup>+</sup> e bloqueia os canais de Ca <sup>2+</sup> tipo L.	200-1200 mg/dia	-Efeitos adversos no SNC dependem da dose -Sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, diplopia, ataxia, problemas de memória, erupção cutânea, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea, Síndrome de Stevens-Johnson, interações medicamentosas	-Introduzir lentamente -Necessita monitorização cuidadosa
Oxcarbamazepina	B	É um derivado estrutural da CBZ, logo tem o mesmo mecanismo de ação que a CBZ	300-1800 mg/dia	Hiponatremia (em doses elevadas), sonolência, tonturas, fadiga, náuseas, cefaleias, tremores, diminuição da concentração, diplopia, vertigens	Melhor tolerabilidade quando comparada com a CBZ
Baclofeno	C	-Relaxante do músculo esquelético, -Agonista dos receptores GABA <sub>B</sub>	50-80 mg/dia	-Sonolência, tonturas, fadiga, hipotensão, náuseas, obstipação, hipotonia ou debilidade muscular -Cuidado com interrupção abrupta (convulsões e alucinações)	Pode ser útil em doentes com EM ou com alergia à CBZ
Lamotrigina		Atua tanto nos canais de Na <sup>+</sup> e Ca <sup>2+</sup> -Altera a libertação de glutamato e aspartato	200-400 mg / dia	Sonolência, tonturas, cefaleias, obstipação, ataxia, diplopia, vertigens, irritabilidade, Síndrome de Stevens-Johnson -Aumento rápido da dose leva a erupção cutânea	Não é apropriada para o tratamento agudo da NT devido à necessidade de titulação gradual
Pimozida		Antagonista do recetor de dopamina	2-12 mg	-Efeitos adversos graves -Sedação, arritmias, efeitos anticolinérgicos, sintomas extrapiramidais agudos, parkinsonismo.	Efeitos adversos graves limitam a sua utilização
Gabapentina		-Agonista dos receptores GABA -Bloqueio de canais de cálcio dependentes da voltagem através da ligação à subunidade α2/D	300-3600 mg / dia	-Perfil de efeitos adversos favorável -Sonolência leve, tonturas, náuseas, fadiga, ataxia, nistagmo, tremor, edemas periféricos	A combinação com ropivacaína demonstrou ser segura e eficaz
Pregabalina		-Estruturalmente relacionada com a gabapentina -Análogo do GABA -Interação com a subunidade alfa-2-delta de canais de cálcio dependentes de voltagem.	150-600 mg / dia	-Sonolência, tonturas, fadiga, ataxia, diplopia, náuseas, edemas periféricos	Doses altas podem causar edemas periféricos
Topiramato		-Boqueio do canal de sódio regulado por voltagem -Potenciação dos mecanismos de ativação do recetor do ácido γ-aminobutírico	100-400 mg/dia	Sonolência, tonturas, fadiga, nervosismo, tremores, anorexia, perda de peso, dificuldade de concentração / atenção	
Levetiracetam		-Inibição parcial das correntes Ca <sup>2+</sup> do tipo N -Ligação com a proteína 2A da vesícula sináptica	1000-4000 mg/dia	Nasofaringite, sonolência, cefaleias e irritabilidade no início do tratamento	-Poucas interações medicamentosas -Ausência de efeito de auto-indução

#### 5.1.4 - Outros fármacos

Uma série de outros fármacos foram testados no tratamento da NT, mostrando benefício limitado, como a fenitoína e fenitoína intravenosa, fosfenitoína, clonazepam, ácido valpróico, misoprostol, tocinida, capsaicina tópica, lidocaína intranasal, tizanidina, sumatriptano e amitriptilina (14). Estes necessitam de melhor investigação, principalmente os antiepiléticos mais recentes, devido à menor interação medicamentosa e menos efeitos adversos. De extrema importância estas características, já que a NT incide em doentes com idades avançadas, com alterações fisiológicas que alteram a farmacocinética e habitualmente possuem outras comorbidades que predispõem a um maior risco de interação farmacológica (6).

#### 5.1.5 - Tratamento agudo da Nevralgia do Trigémio

Não há evidência suficiente para apoiar ou refutar a eficácia de fármacos intravenosos no tratamento da dor em exacerbações agudas de NT (26).

Existem algumas referências ao uso de fosfenitoína intravenosa, que pode fornecer alívio temporário da dor (7).

Ataques agudos graves devem ser tratados com injeções de lidocaína, em vez de opióides, que são ineficazes (15). Injeções tópicas de lidocaína em pontos de gatilho, realizados no campo da odontologia, fornecem alívio imediato da dor mas de curta duração (7).

A administração intranasal de lidocaína a 8% foi eficaz no alívio da dor nevrálgica do ramo V2 (6).

#### 5.1.6 - Dor refratária - Injeções de toxina botulínica

É experiência comum na NT que a terapia farmacológica profilática adequada é muitas vezes limitada pela falta de eficácia e intolerância devido a efeitos secundários do SNC (19). Assim, novas modalidades terapêuticas alternativas têm sido testadas (10).

A aplicação do efeito anti-nociceptivo da TXB-A está a emergir. Tem sido reportado que a TXB-A tem efeitos analgésicos independentes da sua ação sobre o relaxamento muscular, agindo maioritariamente sobre mediadores inflamatórios neurogénicos, controlando a libertação de neurotransmissores das terminações nervosas sensoriais e autonómicas que estão envolvidos em muitas condições dolorosas crónicas como a NT intratável crónica (39). No entanto, os estudos realizados incluíram um número insuficiente de doentes ou eram estudos controlados aleatorizados de baixa qualidade (13,39).

Recentemente, *Hu et al.*, numa revisão sistemática sobre a eficácia terapêutica e a segurança da injeção local de TXB-A na NT, encontraram uma resposta em cerca de 70%-100% dos doentes, com a intensidade média e frequência da dor reduzidas em cerca de 60%-100% em 4 semanas após o tratamento, sem grandes eventos adversos relatados, na maioria dos

estudos. Concluíram que a injeção subcutânea ou mucosa de TXB-A pode ser eficaz no tratamento da NT refratária a fármacos (40). Estes resultados estão de acordo com dois estudos aleatorizados controlados por placebo, que concluíram que as injeções subcutâneas de TXB-A podem ser uma opção de tratamento eficaz, seguro e inovador de longo prazo na NT, quer antes da cirurgia ou para aqueles doentes com NT intratável que não se podem submeter a cirurgia (13,39).

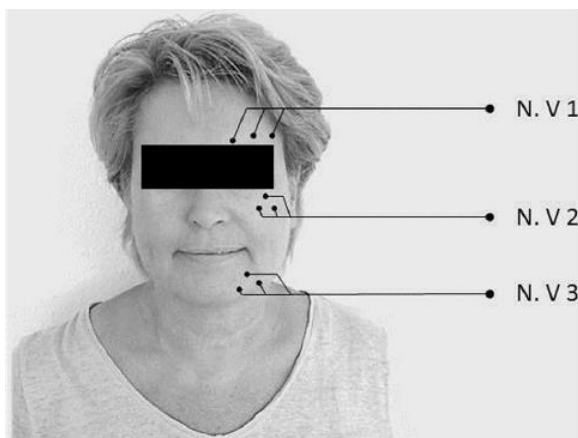


Figura 5 - Esquema de injeção de TXB-A no tratamento da NTC. As terminações nervosas dos ramos do trigémio afetadas são identificadas. 5 unidades de TXB-A são injetadas por ramo, em 3 locais separados em 1,5 cm. Os locais de injeção do primeiro ramo trigeminal são feitos 1,5 cm acima das sobrancelhas, a fim de impedir a ptose (19).

A dose mais comumente usada de TBX-A na injeção subcutânea é de 20-75 U. Devido a que nenhum estudo comparou a eficácia terapêutica da TXB-A em diferentes doses, a dose ideal ainda não foi padronizada (40).

A TXB-A tem um início de ação rápido, atingindo o seu efeito significativo dentro de 1-2 semanas e o efeito máximo dentro de 4-6 semanas, mas desconhece-se se a duração do efeito está relacionado com a dose (40).

Esta terapia é simples e pode ser realizada como um procedimento em regime de ambulatório, sem anestesia (13). Os tratamentos são geralmente tolerados, não foram observadas reações sistémicas e não houve eventos adversos sérios relacionados com as injeções. Os efeitos adversos reportados foram assimetria facial, hematoma, prurido e dor no local da injeção. Todos estes efeitos adversos foram transitórios e não interferiram com a atividade do doente (39). Para avaliar adequadamente a incidência de efeitos adversos específicos, estudos futuros devem documentar os efeitos adversos locais e sistémicos (40).

Embora represente um tratamento promissor na NT com relação risco-benefício favorável, estudos duplo-cegos, aleatorizados e controlados, bem concebidos, são necessários para investigar a dose ótima de TXB-A, a duração do efeito terapêutico, efeitos adversos e o tempo e indicações para injeção de repetição (40).

## 5.2 - Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser uma opção precoce nos doentes com NT refratária ao tratamento médico (1,3). Idealmente, os doentes beneficiam de avaliação cirúrgica e aconselhamento no início do processo da doença, de modo que, planos de contingência apropriados, entre várias alternativas cirúrgicas, possam ser considerados antes da terapia com altas doses de fármacos interferir com a cognição e antes da dor severa levar a desespero (15).

Atualmente, não existem dados suficientes que permitam determinar o momento ideal para indicar um procedimento cirúrgico (18). Devido à evidência científica limitada em relação à eficácia do tratamento médico, não existe uma resposta única sobre quantas tentativas com diferentes regimes farmacológicos devem ser testadas antes de a cirurgia ser considerada (8). Alguns especialistas sugerem a referência precoce após insucesso com terapia médica de primeira linha, outros defendem tentativas com diferentes regimes farmacológicos, incluindo combinações e só depois referenciar. Não existem evidências que apoiem qualquer uma das opiniões (6). As intervenções cirúrgicas são reservadas para os doentes com sintomas incapacitantes de NT, se há falha de pelo menos 3 fármacos em doses suficientes ou se os fármacos causam efeitos adversos inaceitáveis (14).

De acordo com as recomendações da AAN e EFNS, a DMV, as TPGG e a RCGK, podem ser eficazes no tratamento da NT, enquanto a evidência na NP é considerada negativa ou inconclusiva (26). A escolha do procedimento depende dos sintomas do doente, da sua idade e estado de saúde, tratamentos anteriores e disponibilidade do procedimento. O objetivo do tratamento deve ser o alívio completo da dor com um nível aceitável de efeitos secundários (18,41).

As intervenções são realizadas em três áreas alvo: periféricamente, ao nível do gânglio de *Gasser* e na fossa posterior do crânio. Os tratamentos cirúrgicos dividem-se em duas categorias principais, ablativos (destrutivos) ou não-ablativos (32). A DMV tem como objetivo manter intacta a função do nervo trigémio (não ablativa). Todos os outros procedimentos podem ser denominados de ablativos, em que a função sensorial do nervo trigémio é destruída intencionalmente (4,7). A DMV é invasiva, embora as taxas globais de mortalidade e de complicações sejam baixas. Os procedimentos ablativos são menos invasivos, mas a recorrência pode ser mais comum. A incidência de dormência facial é maior com os procedimentos de rizotomia do que com a DMV ou RCGK (17).

Na maioria dos centros, os doentes jovens com compressão vascular objetivada em exames de neuroimagem, geralmente são candidatos a DMV, enquanto em doentes idosos ou com fatores que implicam um alto risco cirúrgico, opta-se pelas TPGG (1,3).

Embora a terapia cirúrgica na NT seja geralmente bem tolerada, uma complicação temida é a neuropatia trigeminal dolorosa pós-traumática, uma condição caracterizada por anestesia dolorosa persistente na região desnervada. Pode ser mais intolerável do que a dor da própria NTC. Este risco implica uma decisão cuidadosa quando se considera o tratamento cirúrgico na

NT. A anestesia dolorosa ocorre mais frequentemente como uma complicação da rizotomia ou termocoagulação, mas é rara (17).

Numa revisão *Cochrane*, publicada em 2011, concluiu-se que há uma evidência de baixa qualidade para a eficácia da maioria dos procedimentos neurocirúrgicos na NT, devido à má qualidade dos ensaios. Todos os procedimentos produzem alívio da dor e efeitos adversos sensoriais variáveis, existindo pouca evidência para ajudar na decisão comparativa entre o melhor procedimento cirúrgico (32). A AAN e EFNS determinaram que conclusões definitivas sobre a eficácia relativa de técnicas cirúrgicas na NT são impossibilitadas pela falta de estudos comparando-as diretamente. Comparações indiretas dos resultados de diferentes estudos cirúrgicos sugerem que a DMV tem uma duração mais longa do controle da dor do que outras intervenções cirúrgicas na NT (26).

Dois tipos de neuromodulação foram propostos como tratamentos opcionais para a dor crónica, refratária ao tratamento convencional médico e cirúrgico: estimulação do córtex motor e estimulação cerebral profunda. No entanto, o número limitado de estudos e o seguimento relativamente curto torna difícil avaliar completamente a eficácia destes procedimentos de neuromodulação (10).

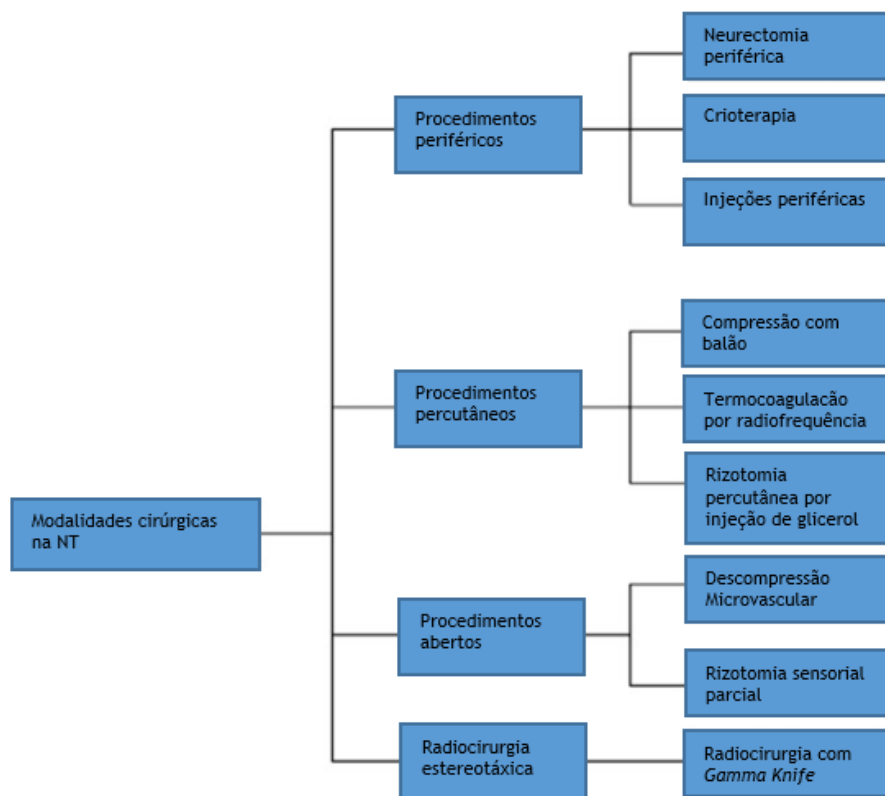


Figura 6 - Modalidades cirúrgicas na NT. Adaptada de referência (42).

### 5.2.1 - Descompressão Microvascular

A DMV é um procedimento neurocirúrgico major, não destrutivo, que consiste na realização de uma craniotomia retrosigmoide e exploração microcirúrgica da fossa posterior, sob anestesia geral (14), com o objetivo de eliminar contatos neurovasculares, libertando o nervo trigémio de eventuais compressões, geralmente com inserção de um material (placa de Teflon) entre o vaso e o nervo (9,35). Baseia-se na teoria da compressão do nervo trigémeo na sua saída do tronco cerebral por uma estrutura vascular, sendo a mais frequentemente envolvida a artéria cerebelar superior (1,3,7). A secção parcial da raiz (rizotomia parcial do nervo) é recomendada se não for encontrada uma compressão vascular ou se a artéria não pode ser mobilizada (32,35). O planeamento cirúrgico deve ser feito com uma RMN pré-operatória, a fim de identificar vasos em conflito com o nervo e para excluir outras causas (10).

Apesar da falta de ensaios clínicos aleatorizados de qualidade que analisem a DMV, a evidência observacional apoia o uso da DMV como primeira escolha de tratamento cirúrgico na NT (3,15,18).

Uma revisão sistemática da AAN/EFNS identificou 5 estudos sobre DMV na NT, concluindo que o alívio inicial da dor foi obtido em 90% dos doentes, mais de 80% mantiveram-se livres de dor em 1 ano, 75% em 3 anos e 73% em 5 anos. Nesta revisão, a complicação mais comum foi a meningite asséptica (11%), seguida de hipoacusia a longo prazo no lado ipsilateral (10%) e hipoestesia (7%). Eventos adversos *major*, tais como fuga de líquido cefalorraquidiano, enfarte ou hematoma, ocorreram até 4% dos doentes. Embora as taxas de complicações sejam baixas, a mortalidade média foi de aproximadamente 0,2-0,5% (26).

Numa revisão da literatura, publicada em 2012, os resultados sugeriram que a DMV parece ser o tratamento mais eficaz em termos de satisfação do doente e custo-eficácia a longo prazo, em comparação com outros procedimentos cirúrgicos (42).

Um estudo retrospectivo português, publicado em 2011, comparou os custos diretos do tratamento com CBZ em monoterapia (protocolo CBZ), associação de gabapentina com ropivacaína (protocolo GBP+ROP) e DMV (protocolo DMV). Determinou-se que durante o primeiro mês de tratamento, um custo mais elevado foi atribuído à DMV devido a procedimentos cirúrgicos, permanência hospitalar e manutenção da terapia farmacológica. Pelo contrário, durante o seguimento, o protocolo cirúrgico foi o menos dispendioso e o protocolo com GBP+ROP foi o mais caro, o que indica que em intervalos mais longos de seguimento, a abordagem com DMV é menos cara do que o tratamento farmacológico prolongado (34).

A DMV é considerada a primeira linha de tratamento cirúrgico na NTC refratária ao tratamento médico, principalmente em doentes mais jovens, sem outras comorbilidades médicas importantes, ou para doentes que falharam em procedimentos menos invasivos,

como a radiocirurgia e rizotomia (14,34). A DMV pode ser considerada no tratamento de emergência em doentes com episódios de NT aguda (15).

Um estudo publicado em 2011, determinou que a DMV é uma opção de tratamento segura e eficaz no tratamento de doentes com NT típica. Na NT atípica, a DMV é também um método de tratamento eficaz e seguro, com uma maior taxa de recorrência (12).

A DMV tem uma menor taxa de sucesso de tratamento nos doentes com EM relacionada com NT, pois a dor pode ser causada por um mecanismo diferente da NTC. Não é, portanto, considerado um tratamento cirúrgico de primeira linha para pessoas com EM relacionada com NT (15).

### 5.2.2 - Radiocirurgia estereotáxica / Radiocirurgia com *Gamma Knife*

A radiocirurgia estereotáxica é um procedimento neurocirúrgico destrutivo, não percutâneo, sendo realizada utilizando diversas tecnologias com resultados similares, embora a radiocirurgia com *gamma knife* seja a tecnologia predominante e comprovada para esta técnica (15). A RCGK utiliza uma tecnologia que concentra feixes de radiação que atingem a zona de entrada da raiz trigeminal na fossa posterior, provocando ao longo do tempo degeneração axonal e necrose, interrompendo assim os sinais de dor (7,14,15). O procedimento é realizado com um quadro de referência estereotáxico que está temporariamente fixo à cabeça do doente, portanto, é necessária anestesia local (15,35). Os protocolos de dose de radiação utilizados variam de 70 a 90 Gy (35). No entanto, considerando que os mecanismos subjacentes não são totalmente compreendidos, até à data ainda há incerteza sobre o alvo exato e dose ideal a ser utilizada (10).

A RCGK é a opção cirúrgica menos invasiva na NT, no entanto, as indicações e resultados a longo prazo da RCGK ainda são controversos (43). Um estudo retrospectivo publicado em 2012, determinou que os resultados a longo prazo da RCGK na NT não são tão satisfatórios como os da DMV e outras modalidades convencionais, mas a RCGK é uma técnica segura, eficaz e minimamente invasiva, com menores taxas de complicações e que pode ser considerada uma terapia de primeira linha para um grupo limitado de doentes para os quais um tipo mais invasivo de tratamento é inadequado (43). Recentemente, a RCGK tem sido utilizada como uma modalidade de tratamento em vários centros, em doentes com outras doenças médicas concomitantes, que não são candidatos a DMV, que estão em terapia de anticoagulação ou que recusam a cirurgia mais invasiva (14,43).

Em relação a outras técnicas cirúrgicas, o alívio da dor com a RCGK não é imediato, ocorre depois de um intervalo de tempo de cerca de um mês (17). Portanto, não é considerada uma opção para o tratamento de emergência em doentes com dor extrema, com necessidade de alívio rápido (10). O tratamento é caro, o que limita o seu uso generalizado (14).

Uma revisão sistemática da AAN/EFNS identificou três séries de casos com medidas de resultados independentes com um longo prazo de seguimento. Foi encontrado um alívio completo da dor em 1 ano em até 69% dos doentes, 52% ainda estão livres de dor em 3 anos.

Em 9 a 37% dos doentes ocorreu dormência facial, que melhorou ao longo do tempo, 6 a 13% dos doentes desenvolveram hipoestesia ou parestesias. No entanto, a anestesia dolorosa é rara. A qualidade de vida melhora e 88% dos doentes estão satisfeitos com o resultado (26).

Num estudo retrospectivo recente determinou-se que o alvo radiocirúrgico parece afetar a duração do alívio da dor, com o alvo mais perto do tronco cerebral proporcionando um alívio prolongado. No entanto, um alvo radiocirúrgico proximal também foi associado a um risco aumentado de dormência facial ligeira a moderada (44).

Em geral, doses mais elevadas de radiação estão relacionadas a melhores resultados, mas as complicações, incluindo hipoestesia facial e parestesia, aumentam em doses superiores a 90 Gy (43).

A radiocirurgia estereotáxica pode ser usada para tratar pessoas com EM relacionada com NT, mas com taxas de sucesso ligeiramente inferiores ao esperado (15).

### 5.2.3 - Técnicas percutâneas do *Gânglio de Gasser*

As TPGG baseiam-se na inserção de uma cânula através do forame oval, seguida por lesão controlada do *gânglio de Gasser* ou da raiz trigeminal (7), usando um dos vários procedimentos: TCRF, que cria uma lesão pela aplicação de calor; rizotomia mecânica com compressão com balão, inflando um balão no *cavum de Meckel* para comprimir o gânglio de *Gasser*; rizotomia química, que envolve a injeção de 0,1 a 0,4 ml de glicerol na cisterna trigeminal (14). O objetivo destas TPGG é a destruição seletiva de fibras de dor (A-delta e fibras C), preservando as fibras sensíveis ao toque (A-alfa e fibras beta) do nervo trigémio (14).

Uma revisão sistemática da AAN/EFNS identificou 4 estudos de séries de casos não controlados, destes procedimentos percutâneos. Determinou-se que 90% dos doentes relatam alívio inicial da dor; decorrido 1 ano, 68 a 85% dos doentes permanecem sem dor; após 3 anos a taxa fica reduzida a 54-64%; em 5 anos, aproximadamente 50% dos doentes estão livres dor. Os efeitos secundários mais frequentemente relatados são hipoestesia (50%), seguida de disestesias (6%), anestesia dolorosa (4%) e alterações na sensibilidade da córnea com risco de queratite (4%). Complicações com outros nervos cranianos são incomuns e a complicação peri-operatória *major* é a meningite asséptica (0,2%). Até 50% dos doentes submetidos a CB sofrem temporariamente de problemas mastigatórios e raramente se torna um problema crónico. A mortalidade é extremamente baixa (26).

Os procedimentos percutâneos são menos invasivos, sendo usados numa maior extensão em doentes com riscos operatórios elevados, tais como em idosos ou com comorbidades. Todos estes procedimentos estão associados a um risco significativo de recorrência (14).

A evidência é baseada em estudos observacionais e não há ensaios clínicos aleatorizados que forneçam evidências de superioridade de uma técnica em relação a outra, em termos de eficácia e segurança, ou comparando-as com a DMV ou RCGK (3).

Os dados disponíveis sobre as TPGG sugerem que um maior número de doentes têm sido tratados com TCRF do que com CB e RIG, presumivelmente devido a um maior alívio inicial da dor. A CB também tem mostrado resultados promissores em relação ao alívio inicial da dor e sua duração, com menores taxas de recorrência. Uma maior incidência de hipoestesia facial tem sido associada com a TCRF seguida pela CB. Uma maior incidência de hipoestesia da córnea tem sido observada na TCRF e RIG. Em curtos períodos de seguimento, os procedimentos percutâneos são mais custo-efetivos do que a RCGK e DMV. No entanto, em intervalos mais longos de seguimento, a DMV é a cirurgia mais custo-efetiva, devido a uma menor necessidade da repetição de procedimentos (42).

Similarmente à DMV mas ao contrário da RCGK, as técnicas neurocirúrgicas percutâneas podem conseguir alívio imediato da dor. Portanto, as TPGG podem ser consideradas, tal com a DMV, no tratamento de emergência de doentes com NT aguda extrema. No entanto, a duração da resposta com as TPGG é mais curta do que com a DMV (15).

As TPGG podem ser repetidas na recorrência da dor na NT, mas o dano no nervo é cumulativo. Também podem ser usadas para tratarem EM associada a NT, embora com taxas de sucesso ligeiramente inferiores ao esperado (15).

#### **Compressão com balão do gânglio de Gasser:**

A CB é um procedimento percutâneo simples, de baixo custo e eficaz, com a vantagem de ser a única técnica percutânea realizada com o doente sob anestesia geral, o que melhora o conforto do doente e não requer a sua colaboração (45).

Neste procedimento é inserida uma agulha guia no forame oval, sob controlo com fluoroscopia. Através da agulha, um cateter de *Fogarty* é inserido até que a ponta se encontre no *cavum de Meckel*, insuflando-se lentamente o balão com 0.5-1.0 ml de contraste até que este ocupe o *cavum*, garantindo uma compressão adequada (35). O balão deve adquirir uma forma de pera e é mantido entre 1,5 e 3 minutos, embora este tempo seja variável entre diferentes autores. É importante obter-se uma forma de pera claramente definida, porque este é provavelmente o fator mais importante para a obtenção de um bom resultado de longa duração (46).



Figura 7 - Catéter de *Fogarty* (1).



Figura 8 - Compressão com balão do gânglio de Gasser (35).

Não existem critérios padronizados quanto ao tempo e pressão da compressão. Dados consistentes indicam que um maior tempo de compressão não afeta o alívio da dor e só aumenta as taxas de complicações. Além disso, pressões de balão mais elevadas foram associados com maiores taxas de disestesias, hipoestesias e fraqueza do masséter (10).

Num estudo recente, *Kauzounias et al.* estudaram os fatores que influenciam os resultados da CB no tratamento da NT. Determinaram que a forma do balão é um parâmetro com um forte impacto no resultado e o volume do balão deve ser ajustado a este parâmetro. Não houve diferenças nos resultados entre 60 segundos e tempos de compressão mais longos. O número de operações anteriores não se correlacionou com o alívio da dor, mas parecia aumentar o risco de complicações. Doentes com EM parecem obter benefício similar no procedimento, tal como os doentes com NTC (45).

A CB pode oferecer vantagens em doentes com dor no ramo V1 do nervo trigêmio, uma vez que as fibras pequenas que conduzem o reflexo da córnea não são afetadas, de modo que há menos risco de ser afetado que noutras TPGG (3).

A CB é considerada segura, com efeitos secundários na maior parte das vezes, moderados e toleráveis, sem mortalidade e com alta taxa de aprovação (11), proporcionando um alívio da dor a longo prazo (46).

#### **Rizotomia com injeção de glicerol:**

A RIG é um procedimento simples, seguro e custo-efetivo, sem necessidade de equipamentos caros, com um bom resultado e bem tolerado por todos os doentes, independentemente da sua idade e comorbidades (41).

A agulha é inserida na cisterna trigeminal através do forame oval e através desta, primeiro 1 mL de contraste para a visualização por radioscopia da cisterna do gânglio de Gasser e, em seguida, incrementos de pequenas doses de glicerol até uma dose total de 0,1-0,4 ml (3,35). A técnica baseia-se na destruição de fibras longas que causam dor, mediante desmielinização e fragmentação axonal (3). O processo pode ser realizado sob anestesia local (35).

A RIG proporciona alívio significativo da dor do nervo trigémio, com défices sensoriais mínimos. Apesar dos efeitos estabelecidos no alívio da dor, estes doentes muitas vezes necessitam de intervenções múltiplas, porque a duração do efeito desta técnica é finito (47).

Num estudo retrospectivo recente, *Goodwin et al.* apresentaram uma nova técnica para complementar os tratamentos atuais na NT, em situações em que não se encontra um vaso compressivo durante uma craniotomia retrosigmoide. Realizaram uma DMV *standard* com injeção intraoperatória direta de glicerol na porção cisternal do nervo, anterior à zona de entrada da raiz trigeminal, em 14 doentes sem conflito neurovascular. Determinaram um alívio da dor superior a 90%, com 100% dos doentes experienciando melhoria geral da dor em relação ao seu estado pré-cirúrgico. Além disso, considerou-se que a injeção de glicerol intraoperatória é segura e sem complicações diretas resultantes (47).

Com resultados e indicações semelhantes aos da CB, ambas são técnicas pouco seletivas, uma vez que o procedimento não se modifica, independentemente das raízes sintomáticas do nervo trigémio (3).

#### **Termocoagulação por radiofrequência:**

Neste procedimento realiza-se uma punção percutânea guiada por fluoroscopia, utilizando um elétrodo para danificar o gânglio de *Gasser*. A lesão pode ser realizada mediante RFCC, geralmente com 60 °C durante 60 segundos, ou utilizando RFP. A RFP transmite impulsos curtos de energia a 42°C ou superior, intercaladas com pausas que permitem que o calor se vá dissipando no tecido que rodeia o elétrodo. Esta última foi introduzida como alternativa à RFCC, com o objetivo de reduzir a incidência de disestesias ou anestesia dolorosa no pós-operatório, sendo um método menos destrutivo de lesão nervosa, em contraste com a RFCC. No entanto, embora se tenha mostrado eficaz em combinação com a RFCC, não está clara a sua utilidade de forma isolada na NT (3). A RFCC mostrou-se mais efetiva do que RFP no alívio sintomático da dor, mas tem sido associada a um maior número de complicações e pode produzir lesões térmicas nas fibras A-alfa e B, que transmitem o tato, mais que nas fibras A-δ e C, que são o objetivo principal da lesão. Por outro lado, quanto aos resultados da RFP, observou-se que a maior efetividade se consegue nos casos realizados com parâmetros de intensidade ou voltagem mais elevadas, com os quais se obtêm melhores resultados, mais prolongados (1,3).

Foi desenvolvido um elétrodo quadripolar, melhorando-se a precisão da identificação somatotópica, diminuindo o tamanho da lesão e reduzindo a lesão indesejada. Além disso, a utilização de neuronavegação e TC para melhorar a localização da agulha, parece estar associada com menores taxas de recorrência e complicações em comparação com a fluoroscopia *standard* (10).

A TCRF é a técnica que experimentou um maior desenvolvimento. No entanto, embora seja uma técnica amplamente utilizada, o risco de recorrência supõe uma limitação que leva à preferência por outras técnicas, como a DMV. As percentagens de recorrência da dor são difíceis de determinar devido à variabilidade no seguimento em diferentes estudos (3). A

TCRF pode oferecer melhores taxas de resolução completa da dor em comparação com a RIG e RCGK. Por outro lado, também foi associada a uma percentagem mais elevada de complicações (15).

#### 5.2.4 - Técnicas periféricas

Segundo uma revisão sistemática da AAN/EFNS, as evidências sobre as técnicas periféricas no tratamento da NT são negativas ou inconclusivas (26).

Estas técnicas envolvem o bloqueio ou a destruição de porções do nervo trigémio distais ao gânglio de *Gasser* (26).

As técnicas periféricas (incluindo neurectomia periférica, crioterapia, injeção de álcool, injeção de fenol, acupuntura periférica, radiofrequência e termocoagulação) foram todas relatadas em séries de caso sem medidas de resultados independentes. Estes estudos mostraram que 50% dos doentes tiveram uma recorrência da dor após 1 ano. A morbidade associada com os procedimentos periféricos foi baixa (26). No entanto, todos os procedimentos periféricos estão associados a hipoestesia e recidiva precoce (42).

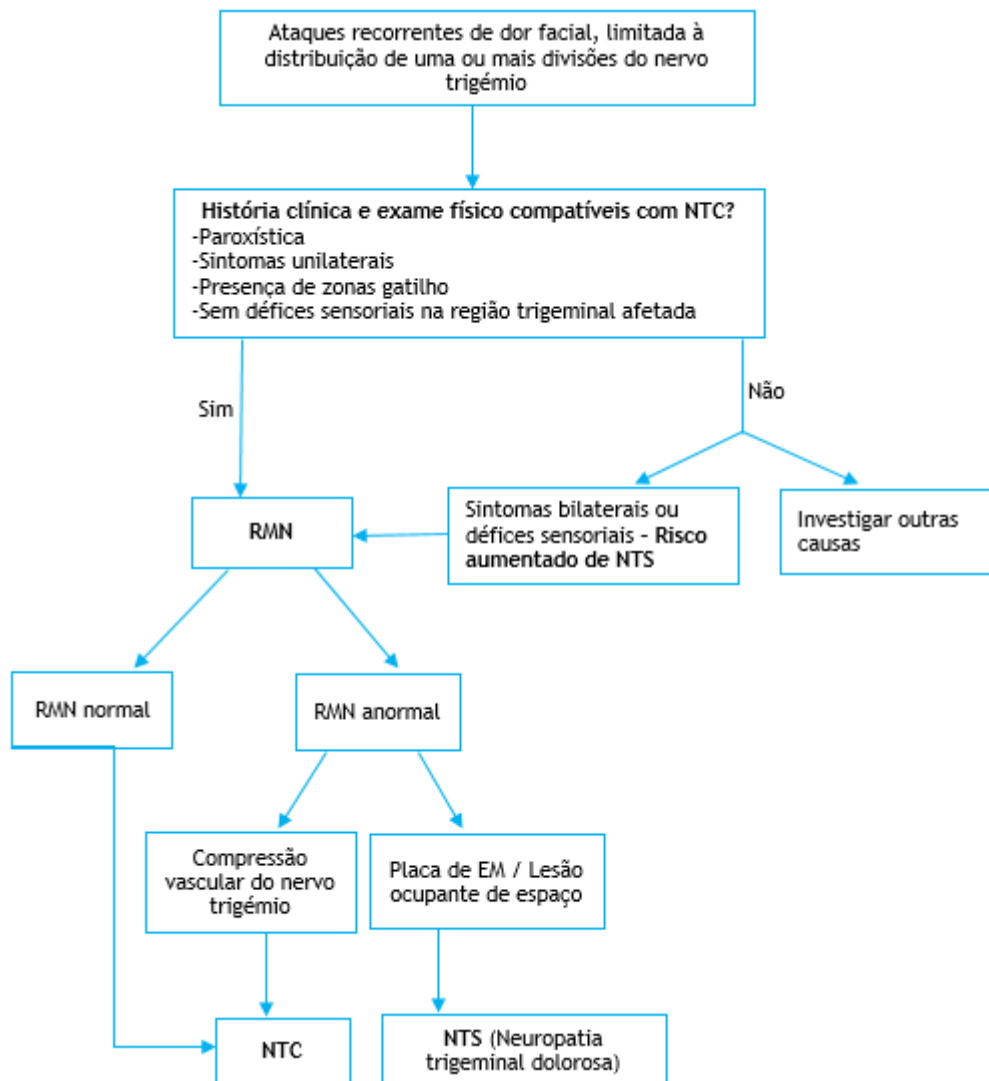
Tabela 8 - Tratamento cirúrgico da NT. Adaptada das referências (5,7,35,42).

Procedimento	Idade / Estado físico	Contraindicações	Doentes livres de dor (%)	Mortalidade	Complicações
<b>Descompressão microvascular</b>	<65, sem outros problemas médicos importantes	Contraindicações à anestesia geral e craniotomia	Longo prazo (90) 1 ano (80) 3 anos (75) 5 anos (73)	0.2-0.4 %	Lesão cerebelar, Lesão do VIII nervo com hipoacusia ipsilateral, fuga de líquido cefalorraquidiano, enfarte, hematoma, meningite asséptica, hipoestesia facial, diplopia transitória
<b>Radiocirurgia com <i>gamma knife</i></b>	Qualquer doente	Alergia ao contraste intravenoso, contra-indicações à TC/RMN	Pós-procedimento (90) 1 ano (69) 3 anos (52)	0	Hipoestesia facial, parestesia
<b>Técnicas percutâneas do gânglio de Gasser</b>					
<b>Compressão com balão</b>	Qualquer doente	Arritmia, hipotensão	Pós-procedimento (RIG e CB) (90) 1 ano (68) 3 anos (54) 5 anos (50)	Baixa	Hipoestesia facial, disestesia e fraqueza do músculo masséter
<b>Rizotomia com injeção de glicerol</b>	Qualquer doente	Diátese hemorrágica			Meningite, disestesias, paralisia do nervo craniano, hematomas locais, ativação de herpes labial, fraqueza do masséter .permanente, queratite, hipoestesia facial, anestesia dolorosa
<b>Termocoagulação por radiofrequência</b>	Qualquer doente	Diátese hemorrágica			Disestesia, meningite, hemorragia intracraniana, défices do nervo craniano, hipoestesia facial e da córnea, anestesia dolorosa
<b>Técnicas periféricas</b>					
<b>Neurectomia periférica</b>	Doentes idosos / debilitados / com perturbações cognitivas	Contraindicações a anestesia local / Diátese hemorrágica	10 meses (50)	0	Hipoestesia facial, disestesias, problemas nos olhos
<b>Crioterapia</b>	Doentes idosos com NT paroxística	Contraindicações a anestesia local / Diátese hemorrágica			Infeção local pós-operatória, hipoestesia facial, disestesia franca
<b>Injeção de álcool</b>	Doentes idosos / debilitados / que não podem ser submetidos a cirurgia	Contraindicações a anestesia local, distúrbios cardiovasculares			Disestesia, hipoestesia facial e da córnea, anestesia dolorosa, paralisia do nervo facial, perda de visão, necrose cutânea, desenvolvimento de sequestro ósseo, diplopia
<b>Injeção de glicerol</b>	Qualquer doente	Contraindicações a anestesia local			Hipoestesia facial e da córnea

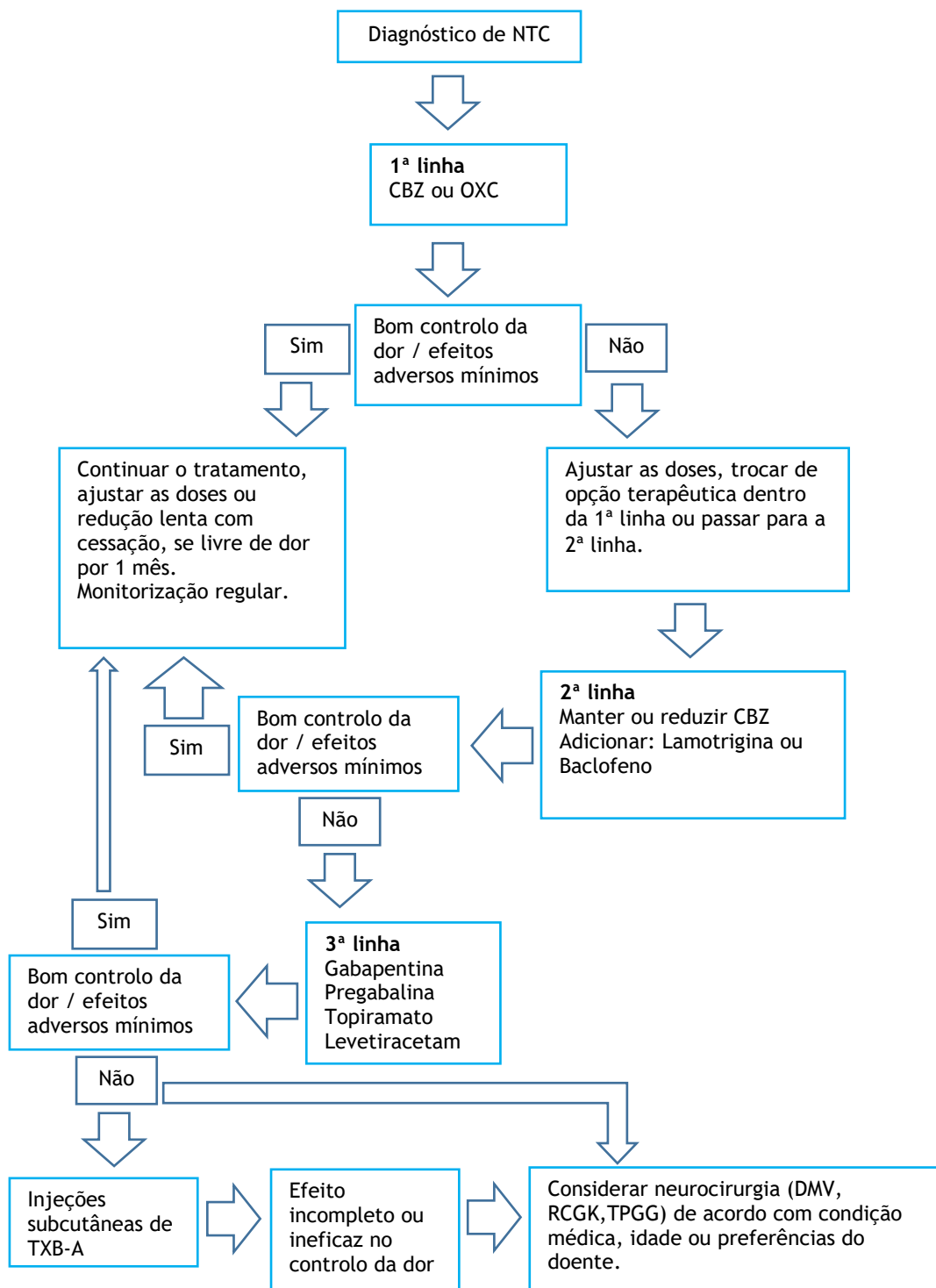


## 6 - Proposta de algoritmos de abordagem da Nevralgia do Trigémio

### 6.1 - Diagnóstico



## 6.2 - Tratamento



### Seguimento

- Doentes são acompanhados por pelo menos 2 anos para avaliar e otimizar a eficácia e os efeitos adversos dos tratamentos médicos e cirúrgicos;
- Exames hematológicos e bioquímicos para controlo da terapia farmacológica;
- Avaliações psicológicas que abordem a qualidade de vida.

## 7. Conclusão e perspectivas futuras

A experiência clínica na NT é limitada, existindo ainda várias lacunas relativas ao diagnóstico assim como ao tratamento médico e cirúrgico desta neuropatia. Sendo que, o diagnóstico, o tratamento médico, o encaminhamento para neurocirurgia e o *follow-up* são altamente variáveis entre as instituições de saúde.

Na abordagem da NT deve-se garantir que o diagnóstico está correto; excluir causas secundárias através de uma história e exame neurológico adequados, e neuroimagem; otimizar o tratamento médico e instruir o doente de como se titula a medicação de acordo com o nível de dor e efeitos adversos; decidir se, quando e que tipo de intervenção neurocirúrgica deve ser realizada; recolher prospectivamente dados científicos sobre a NT.

O tratamento inicial da NTC é farmacológico, recomendando-se o uso de CBZ ou OXC como primeira linha e baclofeno ou lamotrigina como segunda linha. Em doentes com NTC refratários aos agentes de primeira e segunda linha, podem ser considerados uma série de outros fármacos com benefícios de evidência limitada. A gabapentina, pregabalina, topiramato, levetiracetam e a TXB-A são promissores, com menos efeitos secundários e melhor tolerabilidade. No entanto, ainda não há nenhuma evidência para usá-los como terapia de primeira linha.

Em doentes com NT refratária ao tratamento farmacológico ou que não toleram os efeitos adversos dos fármacos, é razoável considerar opções de tratamento cirúrgico.

Apesar de todos os procedimentos cirúrgicos serem suportados por um baixo nível de evidências, os resultados em milhares de doentes indicam que os tratamentos cirúrgicos na NT são eficazes e aceitavelmente seguros. Uma comparação direta baseada em evidências entre os diferentes procedimentos cirúrgicos é até agora impossível. No entanto, para diferenciá-los brevemente, podemos resumir que:

-A DMV continua a ser a melhor abordagem em doentes em que a RMN mostra um contacto neurovascular; é adequada para doentes com idade inferior a 65 anos, sem outras comorbidades; tem a mais alta taxa de sucesso, proporcionando um alívio da dor a longo prazo; como é um procedimento invasivo, envolve algum risco de complicações neurológicas *major*;

-A RCGK é o procedimento menos invasivo e o mais seguro, sendo apropriado para a maioria dos doentes; o alívio da dor pode demorar cerca de um mês a se desenvolver; é um procedimento caro, limitando o seu uso generalizado;

-As TPGG podem ser realizadas com segurança em idosos; com frequência causam hipostesia facial e apresentam um risco significativo de recorrência.

A escolha do procedimento cirúrgico deve ser individualizada, dependendo das preferências do doente, da sua idade e comorbidades subjacentes.

A falta de uma completa compreensão da patogénese da NT continua a ser um fator essencial que explica os resultados nem sempre satisfatórios da terapia médica. Foram feitos progressos nos últimos anos na patogénese e tratamento cirúrgico devido à implementação de técnicas neurorradiológicas. A cirurgia também tem aproveitado as vantagens da introdução do endoscópio e neuronavegação nas salas de operação. Novas terapias, tais como a injeção de TXB-A, podem ser oferecidas aos doentes antes da cirurgia ou a doentes que não se podem submeter a cirurgia, com resultados promissores, apesar da escassez de dados em relação à sua eficácia e segurança. Uma melhor definição dos alvos na RCGK melhorará os resultados desta técnica e as perspectivas de tratamento desta patologia. A neuroestimulação pode representar uma oportunidade em doentes refratários a outros tratamentos cirúrgicos, mas são necessários mais estudos devido aos poucos casos tratados.

Existe uma grande necessidade de ensaios aleatorizados controlados por placebo, com longo prazo de seguimento, para estabelecer um regime médico padronizado após falha da terapia médica de primeira linha, para comparar as terapias médicas e cirúrgicas e para determinar o melhor momento para a intervenção cirúrgica. Desta forma, é possível otimizar os resultados das várias técnicas e assim melhorar as perspectivas futuras no tratamento da NT.

## 8. Bibliografia

1. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Update on the management of trigeminal neuralgia. *Semergen*. 2015.
2. Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V, Rose FC, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
3. Bescos A, Pascual V, Escosa-Bage M, Malaga X. Treatment of trigeminal neuralgia: an update and future prospects of percutaneous techniques. *Rev Neurologia*. 2015;61(3):114-24.
4. Ibrahim S. Trigeminal neuralgia: diagnostic criteria, clinical aspects and treatment outcomes. A retrospective study. *Gerodontology*. 2014;31(2):89-94.
5. Allsop MJ, Twiddy M, Grant H, Czoski-Murray C, Mon-Williams M, Mushtaq F, et al. Diagnosis, medication, and surgical management for patients with trigeminal neuralgia: a qualitative study. *Acta Neurochir*. 2015;157(11):1925-33.
6. Pinho MSA. Nevralgia do trigémio - implicações individuais, sociais e económicas [Tese Mestrado]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar: Universidade do Porto; 2012.
7. Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad Med J*. 2011;87(1028):410-6.
8. Heinskou T, Maarbjerg S, RoCHAT P, Wolfram F, Jensen RH, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia - a coherent cross-specialty management program. *J Headache Pain*. 2015;16:8.
9. Leclercq D, Thiebaut JB, Heran F. Trigeminal neuralgia. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(10):993-1001.
10. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Therap Clin Risk Manag*. 2015;11:289-99.
11. Campos WK, Linhares MN. A prospective study of 39 patients with trigeminal neuralgia treated with percutaneous balloon compression. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2011;69(2A):221-6.
12. Oesman C, Mooij JJA. Long-Term Follow-Up of Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia. *Skull Base-Interdiscip Appr*. 2011;21(5):313-21.
13. Zhang HF, Lian YJ, Ma YQ, Chen Y, He CH, Xie NC, 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. *J Headache Pain*. 2014;15:6.
14. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia The pharmacological and surgical options. *Neurosciences*. 2015;20(2):107-14.
15. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ clinical evidence*. 2014;2014.
16. Wu TH, Hu LY, Lu T, Chen PM, Chen HJ, Shen CC, et al. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2015;16:8.

17. Bajwa ZH, Ho CC, Khan SA. Trigeminal neuralgia. UpToDate [Internet]. 2016 [cited 2016 Abril]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/trigeminal-neuralgia?source=search\\_result&search=nevralgia+do+trig%C3%A9mio&selectedTitle=1-150](http://www.uptodate.com/contents/trigeminal-neuralgia?source=search_result&search=nevralgia+do+trig%C3%A9mio&selectedTitle=1-150) - H20.
18. Sreenivasan P, Raj SV, Ovallath S. Treatment options in trigeminal neuralgia an update. *Eur J Gen Med*. 2014;11(3):209-16.
19. Burmeister J, Holle D, Bock E, Ose C, Diener HC, Obermann M. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:10.
20. Collet C, Haen P, Laversanne S, Brignol L, Thiery G. Trigeminal neuralgia: A new therapy? *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1088-9.
21. Devi BI, Solanki C, Bhat D. Trigeminal neuralgia: Centuries of pain and the era of minimally invasive pain relief. *Neurol India*. 2015;63(6):834-6.
22. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education; 2015. p. 2646.
23. Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain*. 2015;138:311-9.
24. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal Neuralgia - A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache*. 2014;54(10):1574-82.
25. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(8):1239-54.
26. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, 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 and the European federation of neurological societies. *Neurology*. 2008;71(15):1183-90. (Current guideline. Reaffirmed on April 30, 2014).
27. Zakrzewska JM, Padfield D. The Patient's Journey Through Trigeminal Neuralgia. *Pain: Clinical Updates*. 2014;22(1):1-8.
28. Qayoom N, Syed S, Ali Z, Khan T. Trigeminal neuralgia: An overview of the clinical entity. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2015;7(2):165-7.
29. Peschillo S, Delfini R. Trigeminal Neuralgia: A New Neuroimaging Perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):293-5.
30. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. 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*. 2014;15:5.
31. Brisman R. Typical versus Atypical Trigeminal Neuralgia and Other Factors that may Affect Results of Neurosurgical Treatment. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):649-50.
32. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011(9):50.

33. Kumar S, Rastogi S, Kumar S, Mahendra P, Bansal M, Chandra L. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review. *J Med Life*. 2013;6(4):383-8.
34. Lemos L, Alegria C, Oliveira J, Machado A, Oliveira P, Almeida A. Pharmacological versus microvascular decompression approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and direct costs. *J Pain Res*. 2011;4:233-44.
35. Punyani SR, Jasuja VR. Trigeminal neuralgia: An insight into the current treatment modalities. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2012;2(3):188-97.
36. Lemos L, Fontes R, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res*. 2010;3:201-12.
37. Wang QP, Bai M. Topiramate versus Carbamazepine for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia A Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2011;25(10):847-57.
38. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, Karageorgiou KE, Gatzonis SD, Stathis PG, et al. An Observational Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Levetiracetam in Trigeminal Neuralgia. *Headache*. 2010;50(8):1371-7.
39. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013;14:6.
40. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*. 2013;14:72.
41. Kodeeswaran M, Ramesh VG, Saravanan N, Udesh R. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: A simple, safe, cost-effective procedure. *Neurol India*. 2015;63(6):889-94.
42. Parmar M, Sharma N, Modgill V, Naidu P. Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013;12(4):400-9.
43. Lee JK, Choi HJ, Ko HC, Choi SK, Lim YJ. Long Term Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery for Typical Trigeminal Neuralgia-Minimum 5-Year Follow-Up. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;51(5):276-80.
44. Xu ZY, Schlesinger D, Moldovan K, Przybylowski C, Sun XW, Lee CC, et al. Impact of target location on the response of trigeminal neuralgia to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2014;120(3):716-24.
45. Kouzounias K, Schechtmann G, Lind G, Winter J, Linderoth B. Factors That Influence Outcome of Percutaneous Balloon Compression in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery*. 2010;67(4):925-34.
46. Bergenheim AT, Asplund P, Linderoth B. Percutaneous Retrogasserian Balloon Compression for Trigeminal Neuralgia: Review of Critical Technical Details and Outcomes. *World Neurosurg*. 2013;79(2):359-68.

47. Goodwin CR, Yang JX, Bettegowda C, Hwang B, James C, Biser A, et al. Glycerol rhizotomy via a retrosigmoid approach as an alternative treatment for trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(12):2454-6.