

FARMACOTERAPIA PARA NEURALGIA DO TRIGÊMEO: REVISÃO DE LITERATURA

PHARMACOTHERAPY OF TRIGEMINAL NEURALGIA: LITERATURE REVIEW

EDUARDO MARQUES DE LÍVIO¹, RODRIGO LORENZI POLUHA^{2*}, RAFAEL DOS SANTOS SILVA³

1. Cirurgião Dentista graduado pela Universidade Estadual de Maringá; 2. Cirurgião Dentista; Mestrando em Odontologia Integrada da Universidade Estadual de Maringá; 3. Professor Adjunto – Departamento de Odontologia – Universidade Estadual de Maringá.

* Departamento de Odontologia - Universidade Estadual de Maringá. Avenida Mandacarú, nº 1.550. Vila Santa Izabel. Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87080-000. rodrigopoluha@gmail.com

Recebido em 28/03/2016. Aceito para publicação em 24/04/2016

RESUMO

A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma desordem neuropática que deflagra episódios álgicos extremamente dolorosos e limitam-se a uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. Pode ser classificada em sintomática ou clássica e o tratamento realizado através de fármacos ou procedimentos cirúrgicos. A literatura recomenda que inicialmente seja instituído a terapêutica medicamentosa, reservando a cirurgia para os pacientes não respondentes ou quando não há tolerabilidade aos fármacos, bem como para casos em que se identifica uma causa secundária. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura a respeito dos tratamentos farmacológicos. Anticonvulsivantes, bloqueadores de canais de sódio, como a carbamazepina e oxcarbazepina são a primeira escolha no tratamento, enquanto medicações como lamotrigina, baclofeno, gabapentina, amitriptilina são normalmente escolhidos como tratamento de segunda linha. Conclui-se que os fármacos disponíveis no mercado apresentam bons resultados como tratamento conservador em pacientes com NT, tanto os de primeira quanto de segunda linha, sendo a associação entre eles válida e eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Neuralgia do trigêmeo, terapêutica, dor orofacial.

ABSTRACT

The trigeminal neuralgia (TN) is a neuropathic disorder that triggers extremely painful nociceptive episodes and are limited to one or more divisions of the trigeminal nerve. It can be classified into classical and symptomatic and the treatment carried out through drugs or surgical procedures. The literature recommends that initially be established medication therapy, reserving surgery for patients not responding or when there is no tolerance to drugs, as well as cases in which it identifies a secondary cause. The aim of this paper is to present a literature review about the pharmacological treatments. Anticonvulsants, sodium channel blockers such as carbamazepine and oxcarbazepine are the first choice in the treatment, while medications

such as lamotrigine, baclofen, gabapentin, amitriptyline are usually chosen as second-line treatment. It is concluded that the available drugs on the market have had good results as conservative treatment in patients with TN, both first as second-line, and the association between them valid and effective.

KEYWORDS: Trigeminal neuralgia therapy, orofacial pain, trigeminal.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a neuralgia do trigêmeo (NT) é definida como uma dor geralmente unilateral, tipo choque elétrico, grave, breve, ocorrendo na distribuição de um ou mais ramos do quinto par do nervo craniano¹.

A NT é uma alteração comum dentre as patologias neurológicas, a incidência anual estimada é de 4,5 por 100.000 indivíduos, sendo 60% dos pacientes do gênero feminino. Há uma predominância em indivíduos entre a 6ª e 7ª décadas de vida, com surgimento mais raro antes dos 40 anos^{2,3}. Um estudo de padrões de referência para a dor facial de todos os tipos relatou que os pacientes procuram ajuda de uma média de 4,88 profissionais de saúde antes de serem encaminhados para uma clínica de dor. Durante esse processo, cerca de 70% foram atendidos por um cirurgião-dentista e cerca de 30% por um médico³.

A terapia para a NT é baseada em duas abordagens: medicamentosa e cirúrgica. A escolha depende da apresentação clínica do paciente, saúde médica pré-existente e preferências pessoais⁴. A literatura recomenda que a primeira opção seja medicamentosa⁵, sendo as abordagens cirúrgicas reservadas para pacientes que têm uma etiologia secundária claramente definida, os quais têm intensa dor incessante que limita a sua capacidade para comer, quando os medicamentos são intoleráveis ou contraindicados^{6,7,8,9}. Anticonvulsivantes como a carba-

mazepina e a oxcarbazepina são os fármacos de primeira escolha, pois possuem o mesmo mecanismo de ação, o bloqueio de canais de sódio, que impede os impulsos anormais feitos por neurônios nociceptivos^{10,11,12,13}.

Devido a prevalência da condição e a multiplicidade de drogas existentes se faz importante o conhecimento das mesmas pelo clínico, portanto o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura abordando as características da neuralgia do nervo trigêmeo, bem como as opções farmacológicas para o controle da dor.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo exploratória, retrospectiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos disponibilizados nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Science Direct e Google Acadêmico, referentes ao tema escolhido. As palavras-chave, nos idiomas inglês e português, utilizadas foram: neuralgia do trigêmeo; diagnóstico; terapêutica; dor orofacial; anticonvulsivantes, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, baclofeno e amitriptilina.

3. DESENVOLVIMENTO

NEURALGIA DO TRIGÊMEO

A NT é classificada em sintomática e clássica, com ocorrência de 15% e 85%, respectivamente³. A sintomática está relacionada a um tumor, esclerose múltipla ou anormalidades estruturais da base do crânio. A etiologia para a NT clássica ainda é divergente na literatura, com relatos de que há uma compressão vascular potencial do quinto nervo craniano⁶. A neuralgia clássica geralmente inicia-se na segunda ou terceira divisão do nervo, a dor nunca cruza para o lado oposto, mas pode raramente ser bilateral e em menos de 5% dos pacientes pode acontecer no primeiro ramo. O lado direito é mais afetado do que o esquerdo numa proporção de 1,5 :1^{4,6}.

The International Headache Society sugere os seguintes critérios para um correto diagnóstico^{3,6}:

- Ataques paroxísticos de dor facial ou frontal que duram alguns segundos a dois minutos;
- Nenhuma doença neurológica;
- Ataques são parecidos nos pacientes afetados por esse distúrbio;
- Exclusão de outras causas de dor facial no histórico do paciente.
- A dor tem pelo menos quatro das características seguintes:
 - Distribuição ao longo de uma ou mais distribuições do nervo trigêmeo;
 - Súbita, intenso esfaqueamento superficial, acentuada queima em qualidade;
 - Intensidade severa;

- Precipitação a partir de áreas de gatilho ou por certas atividades diárias como comer, falar, lavar o rosto, ou escovar os dentes;

- O paciente é totalmente assintomático entre paroxismos;

A sensação de dor da NT pode ser explicada pela hiperexcitabilidade de neurônios do gânglio trigeminal, bem como pela descarga ectópica no local da lesão do nervo. Vários estudos confirmam que após a lesão do nervo sensorial, os neurônios podem se tornar hiperexcitáveis e são capazes de gerar impulsos espontâneos devido à remodelação de canais que permitem uma rápida despolarização dos neurônios. O local de descarga ectópica pode disparar de forma espontânea ou pode recrutar os neurônios vizinhos nos gânglios a disparar como uma reação em cadeia².

TERAPIA MEDICAMENTOSA

Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um anticonvulsivante da classe dos iminoestilbenos, sendo quimicamente muito semelhante aos antidepressivos tricíclicos. É o medicamento de primeira escolha em casos de NT^{14,15}. Atua reduzindo o disparo neural de alta frequência. Esse efeito parece decorrer da ligação reversível aos canais de sódio, tornando mais lenta a recuperação neuronal após a ativação. Assim os neurônios vão demorar mais para atingir seu limiar e enviar impulsos¹⁴.

A dose inicial habitual é de 100 a 200 mg uma ou duas vezes por dia. A dose diária deve ser aumentada em 100 mg a cada dois dias até que o alívio da dor seja atingido ou até os efeitos colaterais impeçam a ascensão da dosagem. A típica dose total de manutenção é de 300-800 mg por dia, administrada em 2-3 doses. A dose total máxima sugerida é de 1200 mg por dia. Com o ajuste de dose apropriado, a dor pode ser controlada em cerca de 75% de casos^{16,17}.

Esse medicamento é contraindicado se o paciente é alérgico (hipersensível) a qualquer componente da formulação listada na bula, se tem alguma doença grave do coração, se já teve alguma doença séria de sangue no passado, se estiver fazendo uso de algum inibidor da monoamino oxidase. Intoxicação aguda por CBZ pode acarretar estupor ou coma, irritabilidade, convulsões e depressão respiratória. Durante o tratamento crônico os efeitos colaterais mais frequentes são sonolência, vertigem, ataxia, diplopia e alguns pacientes apresentam náuseas, vômito, reações de hipersensibilidade cutânea e toxicidade hematológica (anemia aplásica, agranulocitose)¹⁴.

A via metabólica é pelo fígado o que induz a conversão em 10,11-epóxido, depois de ativado é metabolizado em compostos inativos e são excretados principalmente

pela urina. Além disso, a carbamazepina induz as enzimas como CYP2C e CYP3A, desse modo ela acelera a metabolização de fármacos que são metabolizados por essa enzima¹⁵.

Oxcarbazepina

Oxcarbazepina é um anticonvulsivante da classe dos iminoestilbenos e seu mecanismo de ação é semelhante ao da CBZ, baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, resultando na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos¹⁴. Os efeitos colaterais são semelhantes a anterior e incluem ataxia, sonolência, tontura, náuseas, porém ela pode ser preferida pelo menor risco de interações medicamentosas e sua melhor tolerabilidade¹⁵.

Oxcarbazepina pode ser iniciado em 150 mg duas vezes por dia. A dose pode ser aumentada em 150-300 mg a cada três dias até que o alívio da dor ocorra. As doses de manutenção variam entre 300-600 mg duas vezes por dia. A dose total máxima sugerida é 1800 mg por dia¹⁷. Em pacientes refratários a dosagem pode chegar até 2400 mg por dia^{18, 19}.

A oxcarbazepina quando ingerida é rapidamente transformada em seu composto ativo (10-mono-hidroxi), e é inativada por conjugação ao glicuronídeo e eliminada por excreção renal. Assim como a carbamazepina, ela também induz a CYP3A que vai reduzir os níveis plasmáticos de fármacos metabolizados por esta enzima^{19, 20}.

Lamotrigina

A lamotrigina é um anticonvulsivante, derivado da feniltriazina, seus principais meios de ação são no bloqueio de propagação dos potenciais de ação estabilizando as membranas neuronais e por consequência diminuindo a liberação de neurotransmissores e retardando a recuperação da inativação dos canais de sódio^{14, 15}.

A dose inicial é de 25 mg duas vezes por dia, podendo ser aumentada gradualmente para uma dose de manutenção de 200-400 mg dividida em duas vezes por dia. A dosagem necessária para alívio adequado da dor varia muito de 100-400 mg por dia²¹. Os efeitos colaterais mais comuns são sonolência, tonturas, dor de cabeça, vertigem e ataxia. Alguns (7-10%) dos pacientes relatam uma erupção cutânea durante os primeiros 1-2 meses de terapia^{22, 23}.

Gabapentina

A gabapentina é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA) projetado para atravessar a barreira hematoencefálica. Esse fármaco não interfere nos receptores GABA, nem nos mecanismos de recaptura ou biotransformação desse transmissor. Ele interfere na liberação ou síntese do GABA e aumenta as concen-

trações em determinadas regiões, além disso, a gabapentina se liga a uma subunidade tipo L dos canais de cálcio voltagem dependentes inibindo as correntes despolarizantes mediadas por esses canais, isso implica numa eficiência do medicamento para tratar a neuralgia do trigêmeo¹⁵.

O início do tratamento utiliza uma dose de 100 mg por dia podendo aumentar até 2400 mg, dividindo em 3 vezes durante o dia, se necessário. O aumento do medicamento é gradual, 100-200 mg por adição²⁴. Esse medicamento não é metabolizado em seres humanos, ele não se liga as proteínas plasmáticas e são excretados sem alterações, principalmente pela urina¹⁵.

Em geral a gabapentina é bem tolerada e seus efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, ataxia e fadiga. Alterações hepáticas são raras nesse tratamento, porém podem ser observadas em elevadas doses²⁵.

Baclofeno

O baclofeno é um antipsicótico que tem como efeito principal deprimir a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico através da estimulação dos receptores GABA. Esta estimulação, por sua vez, inibe a liberação dos aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato¹⁴.

A dose inicial é de 10 mg por dia durante 3 dias, o que pode ser aumentada de 10-20 mg a cada 3 dias se necessário. A dose máxima tolerada é de 60-80 mg, administrada 3-4 vezes por dia²⁶.

Os efeitos indesejáveis ocorrem principalmente no início do tratamento, ou se a dose for rapidamente elevada, ou se forem administradas doses altas. Características proeminentes são os sinais de depressão do sistema nervoso central: sonolência, tontura, perda de consciência, depressão respiratória, coma. Podem também ocorrer: confusão, alucinações, agitação hipotensão ou hipertensão, bradicardia, taquicardia ou arritmia cardíaca, hipotermia, náusea, vômitos, diarreia, hipersalivação, valores elevados de enzimas do fígado. É contraindicada se o paciente possui alergia ao medicamento, ou já faz uso de outras drogas que atuam no sistema nervoso central¹⁵.

Amitriptilina

A amitriptilina é um antidepressivo da classe dos tricíclicos, sendo que seu efeito analgésico não é dependente do seu efeito antidepressivo. O efeito analgésico ocorre mais cedo, geralmente dentro de uma semana, e a dose para esse efeito é menor que para o tratamento da depressão. Os mecanismos de ação que envolvem o controle da dor estão relacionados com o aumento da concentração de serotonina e de noradrenalina na fenda sináptica em níveis espinhal e supra espinhal¹⁴.

A dose inicial no controle da dor é de 10 mg uma vez ao dia, se necessário essa dose pode ser aumentada até

50 mg por dia, entretanto em doses altas é possível observar alguns efeitos colaterais como tonturas, zumbidos ou dores de cabeça, sedação ou prostração, ataxia, confusão mental, principalmente em pacientes idosos^{27, 28}.

É contraindicada em pacientes que com sensibilidade à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com inibidor da monoaminoxidase e também em pacientes que sofreram recentemente de problemas no coração como um infarto no miocárdio¹⁵.

4. DISCUSSÃO

Muitas medicações têm sido consideradas para o tratamento de neuralgia do trigêmeo. O clínico deve levar em conta as evidências presentes na literatura, o histórico do paciente em relação a sua tolerabilidade ao fármaco e terapias anteriores para se iniciar o tratamento corretamente²⁹.

O uso de carbamazepina foi relatado pela primeira vez para o alívio da dor de NT por Blom em 1962. Ele observou que 24 dos 27 pacientes sentiram alívio da dor com monoterapia ou combinada com outros medicamentos¹⁷. Uma avaliação da eficácia da CBZ ao longo de um período de 16 anos em 146 pacientes, relatou sucesso inicial em 69% dos participantes; com 5 – 16 anos apenas 22% dos indivíduos ainda apresentavam eficácia para a terapia e 44% exigiram tratamento alternativo ou adicional. Esses 44% eram compostos por 36 que não responderam a CBZ inicialmente, oito foram intolerantes e os 19 que tinham respondido no início, mas desenvolveram resistência tardia²⁹.

Foi visto que 30% dos pacientes podem inicialmente ser resistente à carbamazepina e aproximadamente 50% podem tornar-se refratário em uso posterior. Por isso, é importante a existência de outras linhas no controle da dor³⁰.

Em uma meta-análise de três ensaios clínicos randomizados duplo-cego comparando a eficácia e tolerabilidade da oxcarbazepina contra carbamazepina. 130 pacientes foram selecionados com doses de 750 mg de oxcarbazepina e 500 mg de carbamazepina para pacientes recém-diagnosticados e para os pacientes refratários 1050-1200 mg de oxcarbazepina e 700-900 mg de carbamazepina. Os pacientes foram avaliados por 2-4 semanas, período de eficácia dos medicamentos, com mais 4 semanas de manutenção. O tratamento resultou em reduções no número de ataques semanais (oxcarbazepina 91%; carbamazepina 88%), dor evocada (oxcarbazepina 58%; carbamazepina 62%), sua eficácia foi avaliada como boa ou ótima por 78% e 81% respectivamente e sua tolerabilidade foi avaliada como excelente para 53% para oxcarbazepina e 38% para carbamazepina³¹.

Oxcarbazepina pode ser preferida por causa do menor risco de interações medicamentosas e sua melhor tolerabilidade em comparação com CBZ, bem como para

quando a terapia com essa não funcione³¹. No entanto, existe a probabilidade de 25% de pacientes resistentes a carbamazepina também serem resistentes a oxcarbazepina³⁰.

Leandri *et al* (2000) avaliou 18 pacientes que faziam tratamento com carbamazepina, o estudo foi dividido em três etapas. Na primeira os pacientes continuaram tomando suas respectivas doses de carbamazepina durante uma semana e eram avaliados em uma escala de dor que variava de 0 – sem dor até 3- dor severa, na segunda etapa eles eram avaliados duas semanas após suspenderem a medicação inicial, e na terceira começavam com o tratamento de 25mg de lamotrigina e eram avaliados até o completo alívio da dor ou até chegar a dose máxima (400mg). Como conclusão, observaram que pacientes tratados com lamotrigina tiveram um melhor controle da dor³².

Em um trabalho retrospectivo com 194 pacientes com NT, concluiu-se que a gabapentina foi eficaz a quase metade (92) dos pacientes que foram submetidos a essa terapia, as doses diárias variaram de 100 a 2400 mg por dia e o alívio da dor ocorreu em 1 a 3 semanas, este efeito foi visto em dois terços desses pacientes em um período de 9 meses²⁵.

Um estudo duplo-cego, cruzado, utilizando carbamazepina e fenitoína, baclofeno ou placebo, o baclofeno aumentou o número de pessoas com alívio da dor após o tratamento durante duas semanas³³. Em trabalho de comparação de duas apresentações, 6-12mg de L-baclofeno e o 60 mg de racemic baclofeno, em quinze pacientes, a frequência média de ataques dolorosos durante o dia foi significativamente menor na fase do L-baclofeno, além disso os efeitos colaterais causados por este fármaco foram menores em relação a outra forma³⁴.

A amitriptilina foi testada em um estudo envolvendo nove pacientes em um período de três meses, com doses que chegaram até 110 mg, nesse estudo três pacientes ficaram satisfeitos com o resultado da droga, e não foi relatado efeitos colaterais em nenhum paciente³⁵.

Nos casos em que a monoterapia não for eficaz, a literatura suporta a associação de medicamentos³⁰. Em um estudo duplo cego cruzado, com dez pacientes com NT refratária usando CBZ, foi constatado que a adição de lamotrigina aumentou o número de pessoas que melhoraram após quatro semanas de tratamento quando comparadas as que sofreram adição de placebo pelo mesmo período³⁶.

Rustagi *et al* (2014)³⁷ em um trabalho avaliando 22 pacientes com o intuito comparar dois fármacos alternativos, a lamotrigina e a pregabalina, junto com a CBZ em um período de seis semanas, os pacientes foram divididos em dois grupos de onze e ambos os medicamentos foram eficazes sobre a monoterapia, no entanto não houve diferença significativa entre os grupos³⁷.

5. CONCLUSÃO

Com base nesta revisão de literatura pode-se constatar a multiplicidade de medicamentos passíveis de uso para o tratamento da NT, bem como a efetividade deles em terapia singular em combinação variada. O medicamento de escolha, a dose efetiva e o prognóstico são particulares a cada caso, sendo prudente e viável iniciar a abordagem com fármacos de primeira linha.

REFERÊNCIAS

- [1] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd edn. Seattle: IASP Press, 1994.
- [2] Stiles, M Alan, Mittrattanukul, Somsak, Evans, James J. Clinical manual of trigeminal neuralgia, 2007.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24 (1):9-160.
- [4] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol. 2008; 15:1013-28.
- [5] Poluha RL, Silva RS. Neuralgia do Trígêmeo – v3: relato de caso. Revista Uningá. 2015; (45):40-2.
- [6] The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
- [7] Bialer M1. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(10):887-95.
- [8] Jorns TP, Zakrzewska JM. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. Br J Neurosurg. 2007; 21:253-61.
- [9] Johannessen Landmark C1. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs. 2008;22(1):27-47.
- [10] Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia-pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth. 2001; 87:117-32.
- [11] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 1: CD005451.
- [12] 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 Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology. 2008; 71:1183-90.
- [13] Bialer M1. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? Epilepsia. 2012; 53(7):26-33.
- [14] Neidle, E.A.; Yagiela, J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- [15] Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- [16] Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia. Non- surgical treatment options. CNS Drugs. 2013; 27:91-96.
- [17] Blom, S. Trigeminal Neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G.32883). Lancet. 1962, 1:839-40.
- [18] Al-Quliti, KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. Neurosciences (Riyadh). 2015; 20(2):107-14.
- [19] Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J. Meta-analysis of comparative trials of oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia. J Pain. 2002; 3(1):38.
- [20] Hassan S, Khan NI, Sherwani OA, Bhatt W, Asif S. Trigeminal neuralgia: an overview of literature with emphasis on medical management. Int Research J Pharmacol. 2013; 3:235-8.
- [21] Lunardi G, Leandri M, Albano C, Cultrera S, Fracassi M, Rubino V, et al. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. Neurology. 1997; 48:1714-17.
- [22] Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2:CD006044.
- [23] Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord. 2010; 3:107-15.
- [24] Hodaie M, Coello AF. Advances in the management of trigeminal neuralgia. J Neurosurg Sci. 2013; 57:13-21.
- [25] William P. Cheshire, Jr. Defining the Role for Gabapentin in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Study. The American Pain Society. 2002; 3(2):137-42.
- [26] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 17:1113-23.
- [27] Derry S1, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 8:1:CD011209.
- [28] Moore RA1, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6(7): CD008242.
- [29] Taylor JC, Brauer S, Espir MLE. Long-term treatment of trigeminal neuralgia. Postgraduate Medical J. 1981; 57:16 – 8.
- [30] Khalid W. Al-Quliti. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. Neurosciences. 2015; 20 (2):107-14.
- [31] Beydoun A, Schmidt D, and D'Souza J. Oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia: a meta-analysis of three double blind comparative trials. Neurology. 2002; 58(3):83.
- [32] Leandri M, Lundardi G, Inglese M, et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. J Neurol. 2000; 247:556 – 8.
- [33] Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Ann Neurol. 1984; 15:240 – 4.
- [34] Fromm GH, Terrence CF. Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. Neurology. 1987; 37:1725 – 8.
- [35] Carasso RL, Yehuda S, Streifler M. Clomipramine and amitriptyline in the treatment of severe pain. Int J Neurosci. 1979; 9:191 – 4.

- [36] Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain.* 1997; 73:223 – 30.
- [37] Rustagi A, Roychoudhury A, Bhutia O, Trikha A, Srivastava MVP. Lamotrigine Versus Pregabalin in the Management of Refractory Trigeminal Neuralgia: A Randomized Open Label Crossover Trial. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2014; 13(4):409–418.