

A carbamazepina na neuralgia do trigêmeo: Um comparativo com vixotrigina e erenumabe em testes clínicos

Carbamazepine in trigeminal neuralgia: A comparative study with vixotrigine and erenumab in clinical trials

La carbamazepina en la neuralgia del trigémino: Un estudio comparativo con vixotrigina y erenumab en ensayos clínicos

Recebido: 16/11/2024 | Revisado: 25/11/2024 | Aceitado: 26/11/2024 | Publicado: 29/11/2024

Giulia Lagareiro Sasanovycz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9431-9130>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: giulialagareiro@gmail.com

Izabella Soares Moreno

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7633-6934>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: izabellamoreno24@gmail.com

Rafaela Giraçol

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8855-8800>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: rafaelagiraçol@gmail.com

Rita Heloísa da Costa Yoem

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1927-5337>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: rita.yoem@gmail.com

Raquel Silveira Bertoluci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-7515>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: raquel.bertoluci@ulife.com.br

Resumo

A Neuralgia do Trigêmeo (NT) é uma condição neurológica crônica, caracterizada por episódios recorrentes e unilaterais de dor facial, com sensação de facada, queimação ou choque elétrico. A doença interfere nas atividades diárias, desencadeando em má qualidade de vida aos pacientes. O estudo apresenta uma revisão narrativa de literatura, que visa investigar a eficácia e segurança da carbamazepina em comparação com a vixotrigina e o erenumabe no tratamento da neuralgia do trigêmeo, baseando-se em artigos publicados nos últimos cinco anos nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Após a busca e exclusão de artigos irrelevantes, foram utilizados 22 artigos relevantes para o desenvolvimento da pesquisa. A NT é uma das condições neurológicas mais dolorosas e debilitantes, sendo a carbamazepina o tratamento de primeira linha, mas com efeitos colaterais em longo prazo. A vixotrigina, um novo bloqueador de canais de sódio, mostrou-se eficaz e bem tolerada em testes clínicos, enquanto o erenumabe, um anticorpo originalmente desenvolvido para enxaqueca, apresentou potencial terapêutico em pacientes com NT refratária. Este estudo destaca a necessidade de mais pesquisas clínicas e maior número de pacientes para análise da eficácia desses novos tratamentos e sua integração na prática clínica, ampliando as opções para o manejo seguro e eficaz da NT.

Palavras-chave: Neuralgia do Trigêmeo; Carbamazepina; Anticorpos Monoclonais; Bloqueadores de Canais de Sódio.

Abstract

Trigeminal Neuralgia (TN) is a chronic neurological condition characterized by recurrent and unilateral episodes of facial pain, with a stabbing, burning or electric shock sensation. The disease interferes with daily activities, resulting in poor quality of life for patients. This study presents a narrative review of the literature, which aims to investigate the efficacy and safety of carbamazepine compared to vixotrigine and erenumab in the treatment of trigeminal neuralgia, based on articles published in the last five years in the main scientific databases, including PubMed, Scielo and Google Scholar. After searching and excluding irrelevant articles, 22 relevant articles were used for the development of the research. TN is one of the most painful and debilitating neurological conditions, with carbamazepine being the first-line treatment, but with long-term side effects. Vixotrigine, a novel sodium channel

blocker, has been shown to be effective and well tolerated in clinical trials, while erenumab, an antibody originally developed for migraine, has shown therapeutic potential in patients with refractory TN. This study highlights the need for further clinical research and larger patient populations to assess the efficacy of these new treatments and their integration into clinical practice, expanding the options for the safe and effective management of TN.

Keywords: Trigeminal Neuralgia; Carbamazepine; Monoclonal Antibodies; Sodium Channel Blockers.

Resumen

La Neuralgia del Trigémino (NT) es una afección neurológica crónica caracterizada por episodios recurrentes y unilaterales de dolor facial, con sensación punzante, ardor o descarga eléctrica. La enfermedad interfiere con las actividades diarias, lo que resulta en una mala calidad de vida de los pacientes. El estudio presenta una revisión narrativa de la literatura, que tiene como objetivo investigar la eficacia y seguridad de la carbamazepina en comparación con vixotrigina y erenumab en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, basada en artículos publicados en los últimos cinco años en las principales bases de datos científicas, incluida PubMed, Scielo y Google Scholar. Luego de buscar y excluir artículos irrelevantes, se utilizaron 22 artículos relevantes para desarrollar la investigación. La NT es una de las afecciones neurológicas más dolorosas y debilitantes, siendo la carbamazepina el tratamiento de primera línea, pero con efectos secundarios a largo plazo. La vixotrigina, un nuevo bloqueador de los canales de sodio, fue eficaz y bien tolerada en los ensayos clínicos, mientras que el erenumab, un anticuerpo desarrollado originalmente para la migraña, mostró potencial terapéutico en pacientes con TN refractaria. Este estudio destaca la necesidad de más investigación clínica y un mayor número de pacientes para analizar la efectividad de estos nuevos tratamientos y su integración en la práctica clínica, ampliando las opciones para el manejo seguro y eficaz de la NT.

Palabras clave: Neuralgia del Trigémino; Carbamazepina; Anticuerpos Monoclonales; Bloqueadores de los Canales de Sodio.

1. Introdução

A Neuralgia do Trigêmeo (NT) é uma condição neurológica crônica caracterizada por episódios recorrentes e unilaterais de dor facial, breves, durando de um a dois minutos, com início e fim repentinos. (Lambru; Zakrzewska & Matharu, 2021).

Pacientes com NT frequentemente têm a sensação de facada, queimação ou dor semelhante a de um choque elétrico, que pode ser desencadeada por estímulos cotidianos em áreas específicas, como comer, escovar os dentes, tocar o rosto e até mesmo ao falar (Li et al. 2024). A doença interfere nas atividades diárias, gerando uma má qualidade de vida aos pacientes, que podem desenvolver ansiedade e depressão com risco de suicídio, por isso o diagnóstico e o tratamento adequados são de extrema importância (Lambru et al. 2021).

A NT é descrita como uma das dores mais severas conhecidas pela medicina, sendo altamente debilitante e causando diversos impactos nas funções humanas. Em pessoas com mais de 50 anos, é a causa mais comum de dor facial. Além disso, estudos epidemiológicos mostram que a incidência anual é de cerca de 4-5 novos casos a cada 100.000 pacientes (Rados, 2022) e possui maior prevalência em mulheres do que em homens (Guo, 2024).

Ela afeta principalmente as áreas inervadas pelo nervo trigêmeo, que se divide em três ramos principais: o oftálmico (V1), o maxilar (V2) e o mandibular (V3), cada um com funções distintas e impactos diferentes durante a NT. O ramo oftálmico (V1) é exclusivamente sensorial e inerva o couro cabeludo, a testa e o olho, sendo menos afetado pela NT, mas, quando envolvido, pode causar dor intensa na região ocular e frontal. O ramo maxilar (V2), também sensorial, inerva a pele da face, os dentes superiores e a cavidade nasal, e frequentemente está envolvido na NT, provocando dor nas bochechas, maxilar superior e dentes. O ramo mandibular (V3) é o maior e tem tanto fibras motoras quanto sensoriais, inervando a mandíbula, os dentes inferiores e os músculos da mastigação; na NT, a dor pode se manifestar na mandíbula e, em casos mais graves, afetar a mastigação, devido à possível fraqueza motora. Todos os três ramos podem ser atingidos pela compressão neuro vascular, característica da NT, resultando em dores paroxísticas (duração de segundos a minutos) intensas e debilitantes (Veerapaneni et al., 2024). As regiões mais comumente afetadas pela neuralgia do trigêmeo são os nervos V2 e V3, correspondendo a 28-33% dos casos (Zeng et al., 2022).

De acordo com a classificação de dor crônica pela International Association for the Study of Pain (IASP), a neuralgia do trigêmeo é classificada como uma subclasse de neuropatia periférica crônica, que possui dores de cabeça secundárias crônicas e dores orofaciais (Szok et al., 2019). Sua etiologia é multifatorial e pode variar desde condições anatômicas até doenças sistêmicas. A principal causa é a compressão do nervo trigêmeo por um vaso sanguíneo próximo à base do cérebro, um fenômeno conhecido como conflito neuro vascular, que impede a função normal do nervo, resultando na dor característica. A esclerose múltipla, uma doença autoimune que danifica a bainha de mielina dos nervos, também pode ser um fator que leva a neuralgia do trigêmeo. Além disso, tumores que pressionam o nervo trigêmeo, lesões causadas por intervenções cirúrgicas, traumas faciais e até acidentes vasculares cerebrais podem ser causas da NT (Castro, et al. 2024). Estudos de imagem estrutural e funcional do cérebro em pacientes com NT revelaram anomalias em regiões cerebrais envolvidas na modulação da dor e no processamento emocional da experiência dolorosa, sugerindo que a NT não é apenas um distúrbio periférico, mas envolve também alterações em redes cerebrais que intensificam a percepção e a resposta emocional à dor (Ashina, Robertson & Srikiatkachorn, et al. 2024).

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a neuralgia do trigêmeo é classificada em três tipos: clássica, compressão vascular do nervo trigêmeo por um vaso sanguíneo; secundária, devido a doenças como esclerose múltipla ou tumores e idiopática, casos que não se encaixam na NT clássica ou secundária (Khadilkar & Patil, 2021).

O diagnóstico é realizado por meio do histórico médico, para definir o tipo de dor: neuropática, caracterizada por queimação, choque, formigamento ou alfinetadas, a dor nociceptiva, caracterizada por ser profunda, pontada, aperto ou latejamento e a dor nociplástica, como uma queimação, pressão, peso ou tensão. Informações como lesões relevantes, doenças existentes, comprometimento com tratamento anterior e comorbidades como ansiedade e depressão devem ser fornecidas. Os sintomas são de extrema relevância para o diagnóstico, para avaliar a mensuração da intensidade da dor e a localização (Schlereth, 2020).

Conforme a terceira edição do the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), os critérios diagnósticos para a neuralgia do trigêmeo são paroxismos, definido como momento de intensidade máxima de uma dor, recorrentes de dor facial unilateral na distribuição de ou mais divisões do nervo trigêmeo, sem irradiação, além de: durar uma fração de segundo a dois minutos, ter intensidade severa, ser semelhante a um choque elétrico, tiro, facada ou dor aguda, ser causada por estímulos inócuos, dentro da distribuição afetada e por fim, não ser melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders [ICHD], 2018).

O tratamento da Neuralgia do Trigêmeo, inicialmente, é medicamentoso, tendo como tratamento de primeira linha medicamentos anticonvulsivantes como a carbamazepina e a oxcarbazepina. Também podem ser utilizados medicamentos como a lamotrigina, gabapentina, baclofeno, antidepressivos tricíclicos, fenitoína, topiramato, tapentadol, sumatriptana, lidocaína, e entre outros (Rana et al. 2023). No caso da ineficácia do tratamento medicamentoso, existem opções cirúrgicas, como descompressão microvascular, termocoagulação por radiofrequência e Gamma Knife (Castro et al. 2024). E tratamentos alternativos como toxina botulínica A (Rana et al. 2023) e acupuntura ou eletroacupuntura (Li et al. 2024).

Além disso, existem medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da NT, como a Vixotrigina, um novo bloqueador de canal de sódio dependente de voltagem que tem se mostrado promissor (Khadilkar & Patil, 2021). O erenumabe, um medicamento amplamente utilizado para enxaqueca, vem sendo estudado para o tratamento da NT (Witty et al. 2020).

Assim, é notório que há a necessidade de novos tratamentos para neuralgia do trigêmeo, devido a grande quantidade de efeitos colaterais dos medicamentos já utilizados e da recorrência da dor. O presente estudo visa investigar medicamentos em potencial para tratamento da NT, vixotrigina e erenumabe, que estão em testes clínicos, bem como sua segurança e eficácia em comparação com a carbamazepina, o tratamento de primeira linha.

2. Metodologia

O estudo apresenta uma revisão narrativa de literatura (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020; Casarin, 2020) utilizada para identificar aspectos relevantes sobre o tratamento com carbamazepina para a Neuralgia do Trigêmeo, realizando uma comparação com drogas em testes clínicos: Vixotrigina e Erenumabe. Uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo o PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando as palavras-chave: “treatment ‘trigeminal neuralgia’”, “carbamazepine and trigeminal neuralgia”, “erenumab and trigeminal neuralgia” e “vixotrigine and trigeminal neuralgia”.

Os critérios de inclusão foram: (1) Estudos que foram publicados nos últimos 5 anos; (2) Estudos com metodologias bem descritas e com os textos disponíveis na íntegra; (3), Estudos elaborados em português em inglês. Durante a pesquisa, foram excluídos artigos que não atendiam aos critérios de inclusão ou que apresentavam informações fora do tema do presente trabalho. Posteriormente, foram realizadas leituras dos artigos para buscar os que apresentavam maior conformidade com a temática do trabalho. Inicialmente, foram encontrados 130 artigos, dos quais foram selecionados como relevantes para o presente trabalho 22 deles.

3. Resultados e Discussão

Para o tratamento de primeira linha da Neuralgia do Trigêmeo são utilizados medicamentos anticonvulsivantes como a carbamazepina, o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para o tratamento da NT (Kotecha et al. 2020). A carbamazepina, afeta precisamente a excitabilidade da membrana ao atuar nos canais de sódio voltagem-dependentes (Araya et al., 2020; Romero, Pedras & Almeida-Leite, 2020). Esse efeito da carbamazepina ocorre quando há um estímulo de alta frequência, que bloqueia a propagação do sinal elétrico. Ou seja, o bloqueio preferencial ocorre em células que são repetidamente desafiadas (Araya et al. 2020). O medicamento é muito recomendado por sua eficácia na redução dos ataques dolorosos em aproximadamente 70% dos pacientes. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, particularmente na sua forma inativa, o que resulta na inibição dos potenciais de ação e na diminuição da hiperexcitabilidade neuronal, característica dos episódios de NT. Estudos indicam que a carbamazepina modula as correntes de sódio persistentemente, o que a torna eficaz em estabilizar as membranas neuronais. No entanto, seu uso a longo prazo pode estar associado a efeitos colaterais significativos, como tontura, sonolência e comprometimento cognitivo, sendo necessária a monitorização regular dos pacientes para minimizar esses efeitos adversos (Gambeta, Chichorro & Zamponi, 2020), bem como leucopenia (leucócitos baixos), diplopia (visão dupla), hiponatremia (baixa nos níveis de sódio no sangue) e comprometimento do metabolismo da vitamina D (Naderi et al. 2024). Ademais, a utilidade da droga é limitada devido a múltiplas interações medicamentosas que requerem monitoramento para atingir a dose efetiva (Witty et al. 2020).

A carbamazepina e a oxcarbazepina possuem o mesmo mecanismo de ação, ambas são bloqueadoras de canais de sódio dependentes de voltagem. Um estudo comparativo entre os medicamentos do tratamento de primeira linha mostrou que a oxcarbazepina tem eficácia similar à carbamazepina na redução dos ataques de dor. Existem diversos estudos comparativos, sobre medicamentos como a lamotrigina, baclofeno, pimozida, tizanidina, tocainida, levetiracetam, com anestésicos locais, medicamentos em desenvolvimento, como a vixotrigina e até procedimentos pré-cirúrgicos, como a toxina botulínica e dióxido de carbono intra-nasal não inalado (Di Stefano, Truini & Cruccu, 2018).

Os medicamentos de segunda linha para o tratamento de neuralgia do trigêmeo incluem lamotrigina, gabapentina, baclofeno, entre outros. No entanto, esses medicamentos não possuem aprovação específica para essa condição, já que as evidências sobre sua eficácia são limitadas. Se a farmacoterapia for intolerável e/ou ineficaz, existem diversas opções

cirúrgicas como a descompressão microvascular, termocoagulação por radiofrequência, Gamma Knife e radiocirurgia estereotáxica. Cerca de 90% dos pacientes sentem alívio da dor logo após o procedimento, porém a porcentagem cai para 73% após 5 anos, sendo necessário retornar a terapia medicamentosa ou realizar um novo procedimento (Kotecha et al. 2020).

Assim, faz-se necessário o uso de bloqueadores de canais de sódio com perfis de segurança aprimorados. A recém desenvolvido Vixotrigina é um novo bloqueador de canal de sódio dependente de voltagem, que concluiu com sucesso estudos de toxicologia, genotoxicidade e farmacologia de segurança que são obrigatórios pela ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals). A droga é bem tolerada em humanos em exposições farmacologicamente ativas, demonstra rápida absorção, alta biodisponibilidade oral e meia vida de 12 horas, sendo suficiente para dar suporte a uma dosagem BID (duas vezes ao dia) ou TID (três vezes ao dia) (Witty et al. 2020).

Outro medicamento que vem sendo utilizado para o tratamento da neuralgia do trigêmeo é o Erenumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor de CGPR (Calcitonin gene-related peptide), é um peptídeo crucial na fisiopatologia da dor orofacial. Em pacientes com NT e enxaqueca, o CGPR é aumentado, há indícios de que o CGPR gerado em áreas intraganglionares pode afetar a transmissão da dor ao liberar diferentes citocinas, porque o CGPR também é alto em pacientes com NT (Katsuki et al. 2023).

O tratamento com Vixotrigina para a neuralgia do trigêmeo (NT) apresenta resultados promissores, conforme demonstrado em estudos de fase II e III, que destacam sua eficácia na redução da dor paroxística e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. A Vixotrigina atua como um bloqueador dos canais de sódio voltagem-dependentes, com efeitos específicos sobre o canal Nav1.7, conhecido por estar envolvido em processos de dor neuropática. Em um estudo de fase II, a administração de Vixotrigina (150 mg três vezes ao dia) resultou em uma redução média de 45% no número de paroxismos, além de uma redução de 50% na intensidade média da dor diária, comparado ao placebo, o que representa um impacto positivo significativo na qualidade de vida dos pacientes com NT (Kotecha et al., 2020).

Os estudos de fase III planejados avaliam doses de até 250 mg três vezes ao dia, aumentando a dosagem para os pacientes que não respondem a 150 mg, com uma abordagem de "randomização de retirada", onde participantes que respondem ao tratamento são mantidos, enquanto os que não respondem são retirados do estudo. Essa estratégia visa maximizar a retenção de eficácia e garantir que apenas os pacientes que apresentaram melhora significativa permaneçam para avaliação contínua. Resultados preliminares sugerem que a Vixotrigina é bem tolerada, com os efeitos colaterais mais comuns sendo dor de cabeça e tontura, e que a medicação pode ser uma opção valiosa para pacientes que não respondem bem aos tratamentos tradicionais com anticonvulsivantes (Kotecha et al., 2020).

Um estudo duplo-cego randomizado visou avaliar como a coadministração de vixotrigina e carbamazepina afeta a farmacocinética dos medicamentos, resultou em AUC_{0-t} (Area Under the Curve, área sob a curva de concentração plasmática do medicamento em função do tempo) da vixotrigina reduzida em 31,6% e sua C_{max} (concentração máxima) reduzida em 26,3%. Mesmo após sete dias da descontinuação da carbamazepina, os níveis da vixotrigina ainda estavam reduzidos em AUC_{0-t} em 24,5% e C_{max} em 21,4%. A carbamazepina teve uma redução menor do que 10% em seus indicadores quando coadministrada com a vixotrigina. Apesar disso, os autores concluem que a redução da exposição à vixotrigina não seja clinicamente relevante, não afetando a eficácia clínica (Dunbar et al. 2020).

Em relação ao Erenumabe, o uso como alternativa ao tratamento da NT tem recebido atenção. Esse anticorpo monoclonal anti-CGRP, inicialmente desenvolvido para enxaquecas, mostrou efeitos positivos no alívio da dor em pacientes com NT refratária. Um estudo com 10 pacientes reportou que 90% dos participantes experimentaram uma redução significativa da dor após seis meses de tratamento com Erenumabe. A intensidade de seu efeito na redução da dor foi medida por meio de uma escala numérica de 0 a 10. Entre os estágios secundários houve os efeitos adversos da terapia, melhora na frequência das cefaleias em pacientes com enxaqueca, avaliação do estado de humor pós-tratamento e melhora global do humor

(Parascandolo et al., 2021).

Outro estudo exploratório com pacientes com enxaqueca e NT revelou que cinco de seis pacientes apresentaram uma melhora na escala de dor da NT, sem efeitos colaterais relevantes. Este estudo destaca a segurança e tolerabilidade do Erenumabe em pacientes mais velhos ou que não podem se submeter a procedimentos invasivos (Katsuki et al., 2023).

Um estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo tratou 40 pacientes com 140mg de erenumabe e outros 40 com o placebo. Os efeitos adversos foram apresentados por 50% dos participantes de ambos os grupos, sendo constipação (28%) e dor de cabeça (10%) no grupo do erenumabe e dor de cabeça (13%), constipação (10%) e dor abdominal (10%) no grupo placebo. Infelizmente, o resultado do estudo informa que após 4 semanas, não houve uma diferença significativa entre o grupo erenumabe (14 de 40 participantes responderam ao tratamento) e o grupo placebo (18 de 40 participantes responderam ao tratamento) (Andersen et al. 2022).

Dessa forma, a Vixotrigina e o Erenumabe oferecem novas perspectivas terapêuticas para o tratamento da NT, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente à carbamazepina ou apresentam intolerância aos seus efeitos colaterais. Estudos futuros e mais robustos são necessários para confirmar a eficácia a longo prazo e estabelecer diretrizes terapêuticas que integrem esses novos agentes, visando um tratamento mais eficaz e seguro para a neuralgia do trigêmeo.

4. Considerações Finais

A neuralgia do trigêmeo é uma condição debilitante que precisa de novos tratamentos devido ao grande número de efeitos colaterais dos medicamentos e recorrência da dor em tratamentos cirúrgicos. Com base na análise dos tratamentos para neuralgia do trigêmeo, conclui-se que a carbamazepina continua sendo uma opção eficaz e amplamente recomendada, apesar do alto volume de efeitos colaterais e da necessidade de monitoramento constante. A Vixotrigina e o Erenumabe se destacam como alternativas promissoras, podendo ser uma alternativa para pacientes que não respondem bem a carbamazepina ou que apresentem efeitos colaterais significativos.

A Vixotrigina apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade melhorado, além de eficácia comprovada na redução da dor, enquanto o Erenumabe mostra potencial para pacientes com NT refratária, sendo uma opção particularmente útil para aqueles que também sofrem de enxaqueca. No entanto, mais estudos clínicos e maiores números de pacientes são necessários para consolidar o uso desses novos medicamentos, a fim de estabelecer tratamentos eficazes e seguros que ampliem as opções terapêuticas e melhorem a qualidade de vida dos pacientes com neuralgia do trigêmeo.

Futuros estudos e pesquisas sobre os tratamentos da neuralgia do trigêmeo podem explorar novas abordagens metodológicas para aprofundamento na investigação da eficácia de novos tratamentos, como por a vixotrigina e o erenumabe, em diferentes grupos populacionais. Revisões integrativas de literatura e metanálises podem consolidar os dados existentes, avaliando a relação entre segurança, eficácia e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Araya, E. I., Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. *Current neuropharmacology*, 18(2), 109–19. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>.
- Ashina, S., Robertson, C.E., Srikiatkachorn, A. et al. (2024). Trigeminal neuralgia. *Nat Rev Dis Primers*, 10, 39. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00523-z>.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26(1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>.

- Castro, J. B., Naumann, J. C. P., Santos, L. L. dos, Koch, T. B., Naumann, C. H. M., Cavalcanti, A. V. B. de A., Pessoa, G. B. da V., Balestrero, J. G. P., Cavalcanti Filho, J. W. S., Santos, L. A., Alvim, I. F. F., Dantas, E. K. de O., Silva, G. L., & Char, M. H. (2024). Neuralgia do Trigêmeo: desvendando os mistérios da dor facial e avanços terapêuticos. *Journal of Social Issues and Health Sciences (JSIHS)*, 1 (4). <https://doi.org/10.5281/zenodo.12819575>.
- Dunbar, J., Versavel, M., Zhao, Y., Tate, S., Morisset, V., Giblin, G. M. P., Palmer, J., Tidemann-Miller, B., & Naik, H. (2020). Evaluation of the Pharmacokinetic Interaction Between the Voltage- and Use-Dependent Nav1.7 Channel Blocker Vixotrigine and Carbamazepine in Healthy Volunteers. *Clinical pharmacology in drug development*, 9(1), 62–73. <https://doi.org/10.1002/cpdd.739>.
- Gambeta, E., Chichorro, J. G., & Zamponi, G. W. (2020). Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular pain*, 16, 1744806920901890. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>.
- Guo, M., Shen, W., Zhou, M., Song, Y., Liu, J., Xiong, W., & Gao, Y. (2024). Safety and efficacy of carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: A metanalysis in biomedicine. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 21(4), 5335–59. <https://doi.org/10.3934/mbe.2024235>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). *The International Classification of Headache Disorders (3rd ed.)*. Cephalalgia, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Katsuki, M., Kawamura, S., Kashiwagi, K., Tachikawa, S., & Koh, A. (2023). Erenumab in the Treatment of Comorbid Trigeminal Neuralgia in Patients With Migraine. *Cureus*, 15(3), e35913. <https://doi.org/10.7759/cureus.35913>.
- Khadilkar, S. V., & Patil, V. A. (2021). Medical Management of Trigeminal Neuralgia. *Neurology India*, 69 (Supplement), S199–S205. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315996>.
- Kotecha, M., Cheshire, W. P., Finnigan, H., Giblin, K., Naik, H., Palmer, J., Tate, S., & Zakrzewska, J. M. (2020). Design of Phase 3 Studies Evaluating Vixotrigine for Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Journal of pain research*, 13, 1601–9. <https://doi.org/10.2147/JPR.S247182>.
- Lambrou, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Practical neurology*, 21(5), 392–402. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782>.
- Li, R., Sun, J., Luo, K., Luo, N., Sun, R., Gao, F., Wang, Y., Xia, Y., Li, X., Chen, L., Ma, R., Shao, X., Liang, Y., & Fang, J. (2024). Electroacupuncture and carbamazepine for patients with trigeminal neuralgia: a randomized, controlled, 2 × 2 factorial trial. *Journal of neurology*, 271(8), 5122–36. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12433-x>.
- Naderi, Y., Rad, M., Sadatmoosavi, A., Khaleghi, E., Khorrami, Z., Chamani, G., & Shabani, M. (2024). Compared to oxcarbazepine and carbamazepine, botulinum toxin type A is a useful therapeutic option for trigeminal neuralgia symptoms: A systematic review. *Clinical and experimental dental research*, 10(2), e882. <https://doi.org/10.1002/cre2.882>.
- Parascandolo, E., Levinson, K., Rizzoli, P., & Sharon, R. (2021). Efficacy of Erenumab in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Retrospective Case Series. *Neurology. Clinical practice*, 11(3), 227–31. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001075>.
- Radoš I. (2022). Treatment options for trigeminal neuralgia. *Acta clinica Croatica*, 61(Suppl 2), 96–102. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.12>.
- Rana, M. H., Khan, A. A. G., Khalid, I., Ishfaq, M., Javali, M. A., Baig, F. A. H., Kota, M. Z., Khader, M. A., Hameed, M. S., Shaik, S., & Das, G. (2023). Therapeutic Approach for Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(10), 2606. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102606>.
- Romero, J. G. de A. J., Pedras, R. B. de N., & Almeida-Leite, C. M. (2020). Botulinum toxin in pain management of trigeminal neuralgia: literature review. *Brjp*, 3(4), 366–73. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200185>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Schlereth, T. (2020). Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology. *Neurological research and practice*, 2, 16. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3>.
- Schott Andersen, A. S., Maarbjerg, S., Noory, N., Heinskou, T. B., Forman, J. L., Cruccu, G., Ashina, M., & Bendtsen, L. (2022). Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark. *The Lancet. Neurology*, 21(11), 994–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00294-0).
- Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., & Vécsei, L. (2019). Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behavioural neurology*, 2019, 8685954. <https://doi.org/10.1155/2019/8685954>
- Veerapaneni, K. D., Kapoor, N., Veerapaneni, P., Lui, F., & Nalleballe, K. (2024). Trigeminal Neuropathy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Witty, D. R., Alvaro, G., Derjean, D., Giblin, G. M. P., Gunn, K., Large, C., Macpherson, D. T., Morisset, V., Owen, D., Palmer, J., Rugiero, F., Tate, S., Hinckley, C. A., & Naik, H. (2020). Discovery of Vixotrigine: A Novel Use-Dependent Sodium Channel Blocker for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *ACS medicinal chemistry letters*, 11(9), 1678–87. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00263>.