

Tratamento de Neuralgia Trigeminal Utilizando Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea e Oxcarbazepina

Rodrigo Lajovic Safatle

Universidade Severino Sombra, Centro de Ciências da Saúde,
Departamento de Medicina
rodrigosaftle@hotmail.com

Yuri Martins Costa

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde,
Departamento de Odontologia
yuri_martinsc@yahoo.com.br

Rafael dos Santos Silva

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde,
Departamento de Odontologia
rafsasi@uol.com.br

Liliana Cristina Fasoli

Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Odontología, Cátedra
de Biofísica
ushuaiagov@gmail.com

María Elena Grippi

Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Odontología, Cátedra
de Farmacoterapéutica, ushuaiagov@gmail.com

Pablo Adolfo Elías

Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Odontología, Cátedra
de Farmacoterapéutica
pelias@uncu.edu.ar

Resumo: *O propósito desse estudo foi analisar a hipótese de que a utilização de Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS) sob monitoramento da atividade cardíaca e cerebral pode modificar a resposta ao tratamento da neuralgia trigeminal, no que diz respeito à dose de medicamentos, quantidade de crises dolorosas e número de sessões de estimulação. O estudo foi realizado em um período de 6 meses, com uma amostra de 105 pacientes, divididos em grupo controle (n=50) e grupo experimental (n=55), diagnosticados com neuralgia trigeminal de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléias. A mediana de crises dolorosas ao final do tratamento foi de 1,5 para o grupo controle e 1 para o grupo experimental. A mediana da dose final de oxcarbazepina foi de 1500 mg no grupo controle e 900 mg no grupo experimental. A mediana de sessões de TENS para estabilizar, sem dor, os pacientes do grupo*

controle foi 22, enquanto que no grupo experimental essa mediana foi de 12. Todas essas diferenças foram estatisticamente significantes a um nível de 95% de confiança ($p < 0,05$). Nas condições desse estudo, a aplicação de TENS sob monitoramento em quadros de neuralgia trigeminal mostrou-se mais eficaz que o uso de TENS da maneira convencional.

Palavras-chave: Dor orofacial. Neuralgia trigeminal. TENS. Oxcarbazepina.

Treatment of Nerve Pain Trigeminal Using Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Oxcarbazepine

Abstract: *The purpose of this study was to evaluate the hypothesis that the use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) under monitoring of cerebral activity and heart frequency may modify the treatment of trigeminal neuralgia, regarding to medication dosage, pain attacks, and stimulation sessions. This was a 6 month study which assessed 105 patients diagnosed with trigeminal neuralgia according to The International Headache Society. Patients were divided into 2 groups: control group ($n=50$) and experimental group ($n=55$). The median of pain attacks in the end of treatment was of 1.5 in the control group and 1 in the experimental group. Oxcarbazepine median final dose was of 1500 mg in the control group and 900 mg in the experimental group. Sessions of stimulation median in the control group was of 22 whilst in the experimental group was of 12. These differences were statistically significant with P-values of < 0.05 . Within the limits of this work, TENS applied under monitoring in trigeminal neuralgia treatment performed greater than conventional TENS.*

Keywords: Orofacial pain. Trigeminal neuralgia. TENS. Oxcarbazepine.

Introdução

A neuralgia do nervo trigêmeo é uma condição dolorosa definida segundo a Associação Internacional para Estudos de Dor, como “uma dor repentina, usualmente unilateral, severa, breve, lancinante, recorrente, e que ocorre na distribuição de um ou mais ramos do quinto nervo craniano” (Merskey & Bogduk, 1994). As neuralgias trigeminais fazem parte das dores neuropáticas episódicas por serem distúrbios originados das estruturas que compõem o Sistema Nervoso e por possuírem um caráter paroxístico, com períodos de completa remissão dos sintomas dolorosos (Okeson et al., 2005). Possuem como características clínicas: dor severa, sendo considerada uma das piores dores existentes, de curta duração, qualificada como lancinante, do tipo choque elétrico ou queimante (Okeson et al., 2005; Weigel, Kenneth & Casey, 2000). Os ataques de dor podem ocorrer espontaneamente,

mas também podem ser iniciados por estímulos sensoriais não dolorosos da pele, mucosa intraoral, dentes ou língua (zonas de gatilho) (Bagheri, Farhidvash & Perciaccante, 2004). De maneira geral, os paroxismos dolorosos duram poucos segundos, existindo períodos refratários, no qual não ocorrem os disparos, porém, podem ocorrer múltiplos ataques que geram uma sensação de dor de longa duração. Os períodos de remissão total da dor podem variar de dias a anos, mas, com a progressão da desordem, esses períodos tornam-se mais curtos (De Leeuw et al., 2008). A neuralgia trigeminal atinge, principalmente, os ramos mandibular e maxilar do nervo trigêmeo e está entre os mais freqüentes tipos de dores faciais, com uma incidência de 12.6 novos casos por 100.000 habitantes por ano, com maior frequência entre as mulheres (62.2%) e uma média de idade de 51.5 anos (Rozen, 2004; Koopman et al., 2009).

Não existem evidências conclusivas sobre a patogênese da neuralgia trigeminal. Tem sido sugerido que uma desmielinização crônica focal secundária a uma irritação da raiz nervosa trigeminal em sua zona de entrada da ponte (usualmente por compressão vascular) leva a uma despolarização anormal dos neurônios resultando em impulsos ectópicos (Rozen, 2004; Van Kleef et al., 2009). Essa teoria da desmielinização, por si só, não consegue explicar todas as características clínicas da neuralgia trigeminal. A hipótese da ignição desenvolvida por Devor, Amir e Rappaport (2002) é uma teoria complementar que tenta elucidar os mecanismos das zonas de gatilho, da amplificação do estímulo e dos mecanismos de parada responsáveis pelos períodos assintomáticos. Além dessas teorias, um déficit na integridade funcional do mecanismo endógeno de modulação da dor pode contribuir para a experiência dolorosa desse distúrbio (Shaya et al., 2004).

O tratamento da neuralgia trigeminal pode ser farmacológico ou cirúrgico. Em uma recente publicação da Academia Americana de Neurologia, em parceria com a Federação Européia das Sociedades Neurológicas, foram propostas recomendações para o manejo da neuralgia trigeminal (Cruccu et al., 2008). Dentre essas, foi estabelecido que a carbamazepina deve ser a primeira droga de escolha no tratamento da neuralgia trigeminal clássica, seguida da oxcarbazepina. Outras drogas como baclofeno, lamotrigina e pimizoda ainda podem ser consideradas. Ainda, que os procedimentos cirúrgicos são considerados a alternativa mais viável e preferível para os pacientes refratários ao tratamento farmacológico, dentre eles, a descompressão microvascular, os procedimentos percutâneos no gânglio gasseriano e a cirurgia *gamma knife*.

A Estimulação Nervosa Elétrica Transcutânea (TENS, sigla em inglês) é uma das várias modalidades da eletroterapia em que se utiliza uma corrente elétrica aplicada diretamente sobre a pele para estimular o tecido nervoso, especificamente, nervos aferentes sensoriais, tendo como finalidade terapêutica o controle da dor (Low & Reed, 2001; Kitchen et al., 2003). A maneira pela qual o TENS produz seus efeitos analgésicos é fundamentada em muitas teorias incluindo a teoria do portão e a da liberação de opióides endógenos (Thorsen & Lumsden, 1997). Clinicamente, o TENS pode ser aplicado variando a frequência, intensidade e duração de pulsos. De uma maneira geral, O TENS convencional refere-se ao uso de altas frequências em baixa intensidade, na qual a amplitude de corrente é aumentada até o paciente relatar uma sensação de formigamento ou martelamento (Sluka & Walsh, 2003). Embora usado para o manejo sintomático de quadros de dores agudas e

crônicas, ainda não existem evidências científicas conclusivas sobre a eficácia do TENS. Dentro dos diversos quadros dolorosos em que o TENS pode ser usado, inclui-se a neuralgia trigeminal (Thorsen & Lumsden, 1997).

Tendo em vista o exposto, o objetivo deste estudo foi verificar a eficácia do uso de TENS como terapia adjunta no manejo da neuralgia trigeminal, na qual a amplitude de estimulação foi controlada através do monitoramento da atividade cardíaca e cerebral do paciente, com o intuito de obter uma forma mais objetiva de estimulação. A hipótese de estudo foi de que o controle de alterações significativas da atividade cerebral e cardíaca (biomonitoramento) em pacientes que sofrem de neuralgia trigeminal e que são tratados com TENS pode modificar a resposta ao tratamento, diminuindo a dose de medicamentos, o número de sessões de estimulação e crises dolorosas.

Materiais e Métodos

Este estudo foi realizado na Faculdade de Odontologia da Universidade Nacional de Cuyo, Argentina, em uma população de mais de 200 pacientes que foram atendidos pelo Serviço de Tratamento de Dor Orofacial (STDO) desta instituição. A amostra foi escolhida aleatoriamente e dividida em 2 grupos: grupo controle com 50 pacientes e grupo experimental com 55 pacientes. Todos os pacientes já haviam passado por outras terapias, porém sem sucesso. Cada participante da pesquisa assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, segundo as normas nacionais da Associação de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT). Ambos os grupos consistiam de pacientes diagnosticados com neuralgia trigeminal segundo os critérios da Associação Internacional de Cefaléias¹⁹ e que, além disso, respondiam positivamente ao Detector Digital de Impedâncias (DDI), o qual é um aparelho desenvolvido pelos pesquisadores da Universidade Nacional de Cuyo, que detecta mudanças de atividade elétrica em pontos específicos dos trajetos nervosos. Em ambos os grupos foram descartadas patologias tumorais através de Ressonância Magnética Nuclear do encéfalo e tronco cerebral. No grupo experimental e no grupo controle, o TENS foi aplicado através do aparelho CHSEEA 190-01, desenvolvido pela própria universidade, sendo que, no grupo experimental, a amplitude de estimulação era controlada através do aparelho *Biomonitor Tens 2C900*, também de desenvolvimento próprio, que monitora a atividade cardíaca e cerebral. O monitoramento do grupo experimental foi através de sensores colocados sobre a pele no trajeto da artéria temporal e na região parietal contralateral à aplicação do TENS. A amplitude de corrente era, então, aumentada até o momento em que ocorriam mudanças bruscas na frequência cardíaca em relação aos níveis basais, ou quando era detectado um aumento na atividade elétrica cortical, e seu valor era registrado em cada sessão. Por outro lado, no grupo controle aumentou-se a corrente elétrica até o paciente relatar uma leve sensibilidade dolorosa, quando então, era diminuída a amplitude até o paciente sentir-se confortável novamente. Essa amplitude de estimulação era registrada, para, em sessões posteriores ser utilizado como limite para aquele paciente. O TENS foi aplicado a uma frequência de 50 Hz, com impulsos de 45 milissegundos, durante 30 minutos, na região da pele em que eram detectadas impedâncias anormais que, normalmente, correspondia à área principal de dor.

Todos os pacientes foram tratados, inicialmente, com, no mínimo, 150 mg de oxcarbazepina.

No decorrer do estudo as doses foram ajustadas individualmente até o controle da dor. Foi realizado controle clínico e através de hepatogramas a cada 45 dias, para monitorar os efeitos colaterais do medicamento. O tempo de estudo foi de 6 meses, no qual os pacientes foram atendidos periodicamente, iniciando com visitas semanais que também foram ajustadas de acordo com a resposta ao tratamento. Ao final do experimento, a comparação entre os grupos foi realizada em relação à dose final de oxcarbazepina, número de crises dolorosas e número de sessões necessárias para estabilizar o paciente sem dor. Os dados foram analisados primeiramente através do teste de Shapiro-Wilk para verificar se as variáveis seguiam uma distribuição normal. Os resultados mostraram que não havia distribuição normal entre as variáveis, sendo assim, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney a um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A amostra consistiu de 105 pacientes que foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: o grupo controle com 50 pacientes e o grupo experimental com 55. A média de idade, no grupo controle, foi de 59.3 com desvio padrão de 14.6, enquanto que no grupo experimental essa média foi de 63.2 com desvio padrão de 16. Na distribuição por gênero, a porcentagem de mulheres foi de 58% no grupo controle e de 63% no grupo experimental. Todos os pacientes foram diagnosticados com neuralgia trigeminal unilateral, com uma maior porcentagem no lado direito (grupo controle 60% e grupo experimental 58,18%). Observou-se também que todos os pacientes sofriam de dor há um longo período de tempo. Metade dos pacientes no grupo controle sofria de dor há 6 anos ou mais, enquanto que, no grupo experimental mais da metade dos pacientes sofria de dor há 4 anos ou mais (Figura 1 e 2). As variáveis estudadas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk a um nível de significância de 5% com a hipótese nula de que as mesmas seguiam uma distribuição normal. Em todas as variáveis a hipótese nula foi rejeitada.

A mediana de crises dolorosas mensais no início do tratamento dos pacientes do grupo controle foi de 20 e o 1º e 3º quartis foram de 20 e 30 respectivamente, sendo que, no grupo experimental essa mediana foi de 20 e os valores do 1º e 3º quartis foram 10 e 30. No grupo controle a mediana da dose inicial de oxcarbazepina foi de 600 mg e o 1º e 3º quartis foram 450 e 600 mg e no grupo experimental a mediana foi 600 mg e o 1º e 3º quartis foram 450 e 900. Ambas as variáveis não mostraram diferenças estatisticamente significantes. Já a mediana de crises dolorosas mensais ao final do tratamento no grupo controle foi de 1,5 e o 1º e 3º quartis foram 1 e 2, enquanto que no grupo experimental a mediana foi 1 e o 1º e 3º quartis foram 0 e 2. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0.001$). Da mesma forma, a mediana final da dose de oxcarbazepina no grupo controle foi 1500 mg e o 1º e 3º quartis foram 1200 e 1800 mg, enquanto que no grupo experimental a mediana foi 900 mg e o 1º e 3º quartis foram 600 e 900 mg. Também essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0.001$).

A mediana das sessões de estimulação aplicadas ao grupo controle foi de 22 e o 1º e 3º quartis foram 21 e 23, enquanto que no grupo experimental essa mediana foi 12 e o 1º e 3º quartis foram 9 e 20. Essa diferença também foi estatisticamente significativa ($p < 0.001$). Por fim, a mediana da amplitude acumulada de TENS durante todo o período

de tratamento no grupo controle foi 403 mA e o 1º e 3º quartis foram 370 e 445 mA, enquanto que no grupo experimental essa mediana foi 515 mA e o 1º e 3º quartis foram 335 e 726 mA. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0.036$) (Tabela 1).

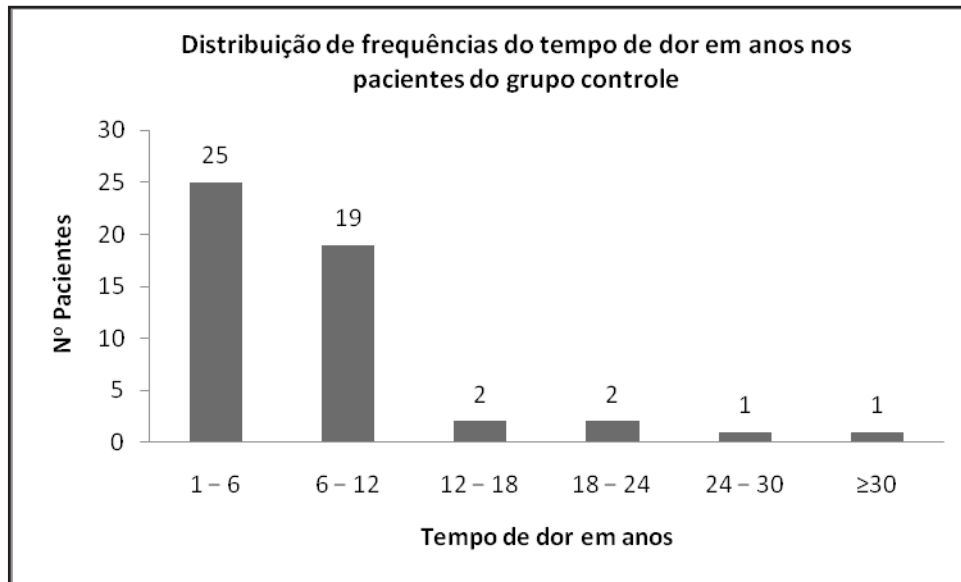


Figura 1. Distribuição de frequências do tempo de dor em anos nos pacientes do grupo controle

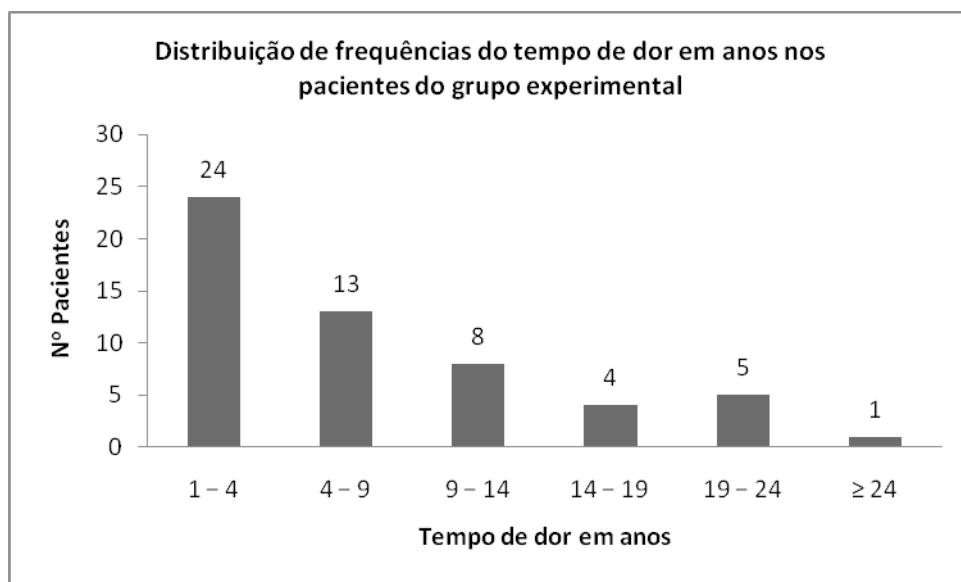


Figura 2. Distribuição de frequências do tempo de dor em anos nos pacientes do grupo experimental

Tabela 1. Mediana, 1º e 3º quartis (Md; 1º, 3º q.) e p valores pelo teste de Mann-Whitney

Variável	Grupo Experimental	Grupo Controle	Valor de p
	Md; 1º, 3º q.	Md; 1º, 3º q.	
nº de crises inicial	20; 10 e 30	20; 20 e 30	p=0,43
nº de crises final	1; 0 e 2	1,5; 1 e 2	p<0,001*
dose inicial (mg)	600; 450 e 900	600; 450 e 600	p=0,166
dose final (mg)	900, 600 e 900	1500; 1200 e 1800	p<0,001*
nº de sessões	12; 9 e 20	22; 21 e 23	p<0,001*
amplitude de estimulação	515; 335 e 726	403; 370 e 445	p=0,04*

* Diferença estatisticamente significativa

Discussão

Nesse estudo, todos os pacientes foram diagnosticados com neuralgia trigeminal unilateral, o que confirma os resultados de outros trabalhos, que afirmam que casos de neuralgia trigeminal bilateral são raros (Rozen, 2004). Por ser uma população refratária a tratamentos farmacológicos e/ou cirúrgicos a maioria dos pacientes sofria de dor há um longo período de tempo, caracterizando quadros tipicamente crônicos. A partir disso, optou-se pela oxcarbazepina, para o presente trabalho, pois existem estudos que mostram uma eficácia significativa da oxcarbazepina em casos resistentes à carbamazepina (Frago, 1987; Remillard, 1994; Zarrzewska & Patsalos, 1989). Outra característica interessante em relação à amostra foi que todos os pacientes responderam a uma detecção de impedâncias elétricas na região do ramo nervoso afetado. Isso significa que, de alguma maneira, existe uma mudança na atividade elétrica nervosa nos ramos que são afetados pela neuralgia trigeminal. Essa mudança pode ser explicada pela alteração na taxa de disparos dos nervos, que tornam-se hiperexcitáveis e adquirem a tendência de gerar impulsos de forma autônoma (Devor, Amir & Rappaport, 2002). O aparelho usado para detectar impedâncias elétricas em sistemas biológicos foi desenvolvido, pela Universidade Nacional de Cuyo, assim como o TENS CHSEEA 190-01 e *Biomonitor Tens 2C900*, e estão de acordo com as normas de segurança e qualidade exigidas pelo governo argentino.

Apesar de encontrar pouco suporte científico, o uso do TENS na neuralgia trigeminal tem sido indicado por alguns autores. Existem várias formas de aplicação do TENS, variando-se a intensidade de corrente, frequências de estimulação e duração pulsos. De uma forma geral o TENS convencional é o que usa frequências altas (acima de 50 Hz) (Sluka & Walsh, 2003). No aparelho de TENS usado para esta pesquisa, a frequência utilizada era de 50 Hz, e a duração de pulsos era de 45 milissegundos. Essas calibrações foram baseadas em resultados de pesquisas básicas desenvolvidas na própria universidade (Elías

et al., 2004). No grupo controle, a forma convencional de aplicação do TENS foi de certa maneira subjetiva, pois dependia da resposta do paciente (aplicou-se os eletrodos sobre a pele e aumentou-se a amplitude de corrente até o paciente relatar um formigamento forte, sensibilidade dolorosa, ou desconforto) (Low & Reed, 2001; Kitchen, 2003; Sluka & Walsh, 2003). A intenção deste estudo foi verificar de maneira objetiva, se, controlando a resposta do paciente ao aumento na amplitude de estimulação, sob monitoramento das atividades cardíacas e cerebrais, seriam obtidos resultados mais favoráveis em relação ao tratamento. Analisando as variáveis medidas (dose final de oxcarbazepina, número de sessões de TENS e número de crises dolorosas) foram obtidos resultados estatisticamente significativos. Não somente a menor média de dose final de oxcarbazepina necessária para estabilizar o paciente sem dor no grupo experimental, mas também a menor média de crises dolorosas mensais ao final do tratamento e a menor média de número de sessões de TENS, permite afirmar que o uso do monitoramento cardíaco e cerebral fez do TENS uma terapia adjunta mais eficaz no tratamento da neuralgia trigeminal. A análise estatística dos dados iniciais dos pacientes (número de crises e dose inicial de oxcarbazepina) mostrou que não houve diferença estatística entre os grupos, com isso, pode-se afirmar que a diferença entre os dois grupos ocorreu durante o transcorrer do tratamento, fato que aumenta a relevância dos resultados finais obtidos. Em relação à dose de oxcarbazepina, notou-se que houve um aumento significativo no grupo controle, enquanto que no experimental esta manteve-se em níveis menores. Em 1 paciente do grupo experimental a dose final diária de oxcarbazepina superou os 1800 mg recomendados pela Academia Americana de Neurologia e da Federação Européia de Sociedades Neurológicas¹¹, porém essa dose não ultrapassou os valores máximos de 2400 mg registrados em revisões farmacológicas sobre a oxcarbazepina (Flesh, 2004; May, Korn-Merker & Rambeck, 2003). A média de crises dolorosas, que no início do estudo eram semelhantes em ambos os grupos, revelou ser significativamente menor grupo experimental ao final do tratamento, indicando também uma maior eficácia terapêutica. A média de sessões de TENS no grupo experimental foi significativamente menor que no grupo controle, mais uma vez evidenciando uma melhor efetividade no controle dos sintomas destes pacientes. Por fim, temos também que no grupo experimental houve uma maior média na amplitude total acumulada de estimulação, o que indica que a monitoração dos indivíduos durante o TENS nos permitiu chegar a valores mais altos de amplitude de corrente elétrica, porém sem sinais de irritação na pele ou queixa de sensibilidade dolorosa do paciente. Estes resultados também indicam que existe um padrão individual de resposta ao aumento na intensidade de estimulação que ainda carece de investigação.

Conclusão

Nas condições desse estudo, a aplicação de TENS sob monitoramento, em quadros de neuralgia trigeminal, associado a um protocolo farmacoterapêutico com oxcarbazepina modificou a resposta dos pacientes ao tratamento com diminuição das crises dolorosas, menor dosagem medicamentosa e menor número de sessões de estimulação. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para determinar a real eficácia do TENS como terapia adjunta na neuralgia trigeminal. Além disso, devem ser realizados estudos que procurem

determinar qual o modo mais otimizado para se utilizar o TENS, pois, como demonstrado neste trabalho, existem formas e padrões diferentes de estimulação que influenciam e diferenciam o resultado final.

Referências

- Merskey H & Bogduk N. (1994). Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle. IASP Press. v. 1.
- Okeson JP et al. (2005). Bell's Orofacial Pain. The Clinical Management of Orofacial Pain. Quintessence.
- Weigel G, Kenneth F & Casey M. (2000). Striking Back! Gainesville: Trigeminal Neuralgia Association.
- Bagueri SC, Farhidvash F & Perciaccante VJ. (2004). Diagnosis and treatment of patients with trigeminal neuralgia. Journal of American Dental Association. 135
- De Leeuw R et al. (2008). Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. American Academy of Orofacial Pain. Fourth Edition. Quintessence.
- Rozen TD. (2004). Trigeminal Neuralgia and Glossopharyngeal Neuralgia. Neurologic Clinics. v. 22, p. 153-160.
- Koopman JSHA. et al. (2009). Incidence of facial pain in general population. PAIN®, doi: 10.1016/j.pain.2009.08.023.
- Van Kleef M et. al. (2009). Trigeminal Neuralgia. Pain Practice. 9 (4): 252-259.
- Devor M, Amir R & Rappaport ZH. (2002). Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia: The Ignition Hypothesis. The Clinical Journal of Pain. 18: 4-13.
- Shaya M et. al. (2004) Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a study of predictors of success, efficacy, safety, and outcome at LSUHSC. 61: 529-534.
- Cruccu G et al. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. European Journal of Neurology, 15: 1013-1028.
- Low J & Reed A. (2001). Eletroterapia Explicada. Princípios e Prática. 3ª Ed. Manole.
- Kitchen S, et al. (2003). Eletroterapia: Prática Baseada em Evidências. 11ª Ed. Manole.
- Sluka KA & Walsh D. (2003). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Basic Science Mechanisms and Clinical Effectiveness. Journal of Pain. 4 (3): 109-121..
- Tshorsen SW & Lumsden SG. (1997). Trigeminal neuralgia: sudden and long-term remission with transcutaneous electrical nerve stimulation. Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics. 20 (6): 415-419.
- Bates JAV, et al. (1980). Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. Anaesthesia. 35: 817-822.
- Farago F. (1987). Trigeminal neuralgia: its treatment with two new carbamazepine analogues. European Neurology. 26: 73-83.
- Remillard G. (1994). Oxcarbazepine and intractable trigeminal neuralgia. Epilepsia. 35, S28-S29.
- Zakrzewska JM & Patsalos PN. (1989). Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry. 52: 472-476.
- Elias PA. et al. (2004). Expresión del protooncogen c-fos en modelos simulados de dolor

en animales tratados con distintas frecuencias de onda en la estimulación eléctrica transcutánea (TENS). In: Catálogo de Investigaciones XIX Jornadas de Investigación de la Universidad Nacional de Cuyo, 1ª Edición, 2004, Mendoza. *Anais...* Mendoza: Editorial EDIUNC. p. 372-373.

Flesh G. (2004). Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepina. *Clinical Drug Investigation*. 24 (4): 185-203.

May TW, Korn-Merker E & Rambeck B. (2003). Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clinical Pharmacokinetics*. 42 (12): 1023-1042.