

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia
Especialização em Farmacologia**

Enes Francisco Beraldo de Queiroz

**Sistema Canabinoide: Um Possível Caminho
para o Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo**

**Belo Horizonte
2018**

Enes Francisco Beraldo de Queiroz

Sistema Canabinoide: Um Possível Caminho para o Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Roberto Lima Romero

Coorientadora: M.a. Renata Cristina Mendes Ferreira

**Belo Horizonte
2018**

Dedicatória

Dedico este trabalho de conclusão de curso à **minha mãe Maria de Lourdes** e ao **meu pai João Lopes** (In Memoriam), que me criaram com amor e dedicação, são exemplos de honestidade e humildade, sempre me apoiaram e incentivaram de forma incondicional em tudo relacionado ao meu processo de formação. Estendo esta dedicatória à **tia Donália Beraldo** e ao **tio Divino Ramos**, exemplos de respeito e carinho, ambos são como verdadeiros pais para mim, pois estiveram presentes na minha vida desde o meu nascimento, me acompanharam a cada passo e até os dias atuais, me orientam e ajudam em tudo que podem.

“A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O Homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada.”

Albert Einstein

Agradecimentos

À **Deus** pela oportunidade de fazer mais um curso na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e por ter me concedido saúde e todas as outras condições necessárias para a conclusão da Especialização em Farmacologia.

À **minha família** por acreditar em mim, incentivar, estar sempre presente e me apoiar em todos os momentos ao longo da minha vida, em especial a **minha mãe, meu pai** (in memoriam), **tia Donália, tio Divino** e as minhas madrinhas **tia Carmem e Cláudia (Tia Claudinha)**.

Aos **meus amigos Wander, Fernanda e Rafaela** pelos aconselhamentos sensatos e palavras de estímulo ao longo das minhas caminhadas em busca de novas conquistas.

Aos meus demais **familiares e amigos** pela torcida e desejo de sucesso.

Ao **meu orientador, professor Dr. Thiago Romero** por ter me recebido bem desde o primeiro momento em que o procurei no laboratório de dor onde trabalha, ter sido rápido e extremamente eficiente na captação da minha ideia inicial, ter se disposto a me ajudar desde a confecção do projeto, quando eu estava ainda meio perdido, pelas suas dicas de pesquisa e outras recomendações no decorrer à finalização do trabalho e principalmente por ter encaminhado a Renata para ser a coorientadora.

A **minha coorientadora, M.a Renata Ferreira e orientanda de doutorado**, minha eterna gratidão, por ter me acolhido de maneira única e especial, desde o início, quando ainda não era oficialmente a coorientadora, ter dedicado tempo para me atender inúmeras vezes e sempre com muita disposição, presencialmente onde desenvolve suas pesquisas, as vezes até interrompendo seus afazeres e por responder com muita presteza as minhas solicitações, por meio digital, ter sido presente e contribuído ativamente em todas as etapas deste trabalho e especialmente por ter tido extrema paciência e boa vontade para me ajudar sempre que eu a procurei.

Aos **professores do Departamento de Fisiologia e Farmacologia** do Instituto de Ciências Biológicas – ICB e da **Faculdade de Farmácia** da UFMG pelas aulas ministradas e conhecimentos transmitidos.

A **banca examinadora**, pela disponibilidade de participar desta etapa do meu processo de busca pela obtenção do título de especialista em farmacologia e atenção dispensada à leitura do trabalho.

Aos **demais professores e alunos de mestrado e doutorado** do laboratório de dor pela cordialidade e sugestões importantes de estudo.

Aos **colegas de classe** pela boa convivência e inúmeros momentos agradáveis ao longo da nossa jornada no curso de especialização.

Aos **meus amigos de trabalho** por terem me apoiado e compreendido durante o período de realização desta pós-graduação, momento da minha vida onde acumulei mais uma ocupação e não pude ser tão presente, além do ambiente profissional.

Enfim... **a todos já citados e aos demais** que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho de conclusão de curso...

Muito obrigado!

Enes Francisco Beraldo de Queiroz

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	IX
Lista de Figuras.....	XI
Lista de Siglas.....	XII
Lista de Tabelas.....	XIII
Resumo.....	XIV
Abstract.....	XV
1. Introdução.....	16
2. Justificativa.....	18
3. Objetivo.....	19
4. Metodologia.....	20
5. Dor.....	21
5.1 Considerações Sobre o Fenômeno Dor.....	21
5.2 Classificação Temporal e Neurofisiológica da Dor.....	22
5.3 Fisiologia da Dor.....	24
5.4 Via Ascendente da Dor.....	28
5.5 Controle Endógeno da Dor (Vias Descendentes da Dor)	29
5.6 Controle Exógeno da Dor.....	31
6. Neuralgia do Trigêmeo.....	34
6.1 Considerações Sobre a Neuralgia do Trigêmeo.....	34
6.2 Nervo Trigêmeo.....	36
6.3 Fisiopatologia da Neuralgia do Trigêmeo.....	40
6.4 Diagnóstico Diferencial.....	42
6.5 Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo.....	45

7. Sistema Canabinoide	48
7.1 História da <i>Cannabis Sativa</i>	48
7.2 Receptores Canabinoides.....	48
7.3 Endocanabinoides.....	50
7.4 Captação e Degradação dos endocanabinoides.....	52
7.5 Uso Experimental de Canabinoides.....	53
7.6 Uso Clínico de Canabinoides.....	56
7.7 Utilização de Canabinoides em Dores Neuropáticas Orofaciais.....	58
8. Discussão sobre o Tema.....	60
8.1 Prós e Contras o Uso de Canabinoides.....	60
9. Considerações Finais.....	64
Referências Bibliográficas.....	66

Lista de Abreviaturas

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: anandamida

AIES: anti-inflamatórios esteroidais

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais

AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazol propiônico

AMPc: 3'5'-adenosina-monofostato cíclico

AVC: acidente vascular cerebral

CB₁: receptor canabinoide do tipo 1

CB₂ receptor canabinoide do tipo 2

CBD: canabidiol

CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

DAG: diacilglicerol

DAG-L: diacilglicerol-lipase

DN: dor neuropática

DSM-IV: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

DTM: disfunção temporomandibular

EM: esclerose múltipla

EMT: transportador de membrana de endocanabinoides

FAAH: amida hidrolase de ácido graxo

FC: fitocanabinoides

GABA: ácido gama amino butírico

GMPc: 3'5'-guanosina-monofosfato cíclico

GRD: gânglio da raiz dorsal

GT: gânglio trigeminal

HIV: vírus da imunodeficiência humana

MGL: monoacilglicerol lipase

NAPE: N-acilfosfatidiletanolamina

NAPE-PLD: N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase-D

N-ARPE: N-araquidonilfosfatidiletanolamina

NAT: N-aciltransferase

NMDA: N-metil-D aspartato

NO: óxido nítrico

PI-PLC: fosfatidil-inositol-fosfolipase

RCB: receptor canabinoide

SNC: sistema nervoso central

SNP: sistema nervoso periférico

NT: neuralgia do trigêmeo

TNF α : fator de necrose tumoral

THC: delta-9-tetrahydrocannabinol

Lista de Figuras

Figura – 1: Representação da Ativação de Nociceptores.....	25
Figura – 2: Esquema da Neurofisiologia da Dor.....	26
Figura – 3: Ilustração dos Tipos de Fibras Nervosas.....	28
Figura – 4: Via Ascendente e Via Descendente da Dor.....	30
Figura – 5: Local de Ação de Determinados Fármacos nas Vias da Dor.....	33
Figura – 6: Nervo Trigêmeo e suas Ramificações.....	38
Figura – 7: Desenho Esquemático do Receptor Canabinoide.....	49
Figura – 8: Representação Esquemática da Síntese de Endocanabinoides.....	51
Figura – 9: Ilustração do Transporte e Degradação dos Endocanabinoides.....	53
Figura – 10: Imagem do 1º Medicamento Sintetizado a partir da Cannabis Sativa.....	57

Lista de Siglas

IASP: Associação Internacional para o Estudo da Dor

IHS: Sociedade Internacional de Cefaleia

NEUPSIG: Grupo Especial de Interesse em Dor Neuropática – IASP

SBDOF: Sociedade Brasileira de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial

Lista de Tabelas

Tabela – 1: Comparativo entre Dor Aguda e Dor Crônica.....	22
Tabela – 2: Tipos de Fibras Nervosas e suas Características.....	27
Tabela – 3: Critérios de Diagnóstico Clínico da Neuralgia do Trigêmeo.....	41
Tabela – 4: Diferenciação entre Neuralgia do Trigêmeo e Odontalgias.....	44

Resumo

A neuralgia do trigêmeo (NT) é um tipo de dor neuropática, que acomete a região orofacial, causa quadro doloroso intenso, recorrente e característico. Conhecida também como nevralgia do trigêmeo, doença de Fothergill, prosopalgia dolorosa, síndrome da dor facial paroxística ou ainda como tique doloroso, apresenta baixas taxas de incidência, porém é capaz de acarretar sérias complicações para a qualidade de vida do portador, pois pode interferir no desempenho profissional, educacional e até com a sua capacidade de interação social. A NT é uma condição dolorosa complexa, com várias particularidades tanto em relação a sua causa como a sua sintomatologia e as suas possíveis formas de tratamento, de maneira que, fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, normalmente utilizados para o controle da dor, em geral não apresentam efetividade. Além disto, outras classes farmacológicas usadas para tratá-la, podem desencadear efeitos colaterais que não são tolerados pelos pacientes e até mesmo reações adversas graves e ainda como fator complicador para o tratamento, procedimentos cirúrgicos, indicados como alternativa para determinadas situações podem causar sequelas, que por vezes são irreversíveis. Ao longo dos anos, diversas substâncias químicas extraídas de plantas já são utilizadas devido as suas propriedades terapêuticas, como por exemplo o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o mais importante princípio ativo da *Cannabis Sativa* e o canabidiol (CBD) outro canabinoide, ambos reconhecidos por apresentar dentre outros efeitos, potencial analgésico, inclusive para o controle de dores neuropáticas. O presente trabalho teve por objetivo pesquisar na literatura científica artigos e demais publicações a respeito da utilização de canabinoides no tratamento da neuralgia trigeminal, para buscar evidências da eficácia dessas substâncias, trazer informações que permitam análise dessa provável possibilidade terapêutica e demonstrar se existem perspectivas do sistema canabinoide se tornar um possível caminho para tratar a NT, e até demais dores orofaciais de origem neuropática, não responsivas aos tratamentos existentes.

Palavras chave: Canabinoides, Dor, Dor Neuropática, Neuralgia do Trigêmeo.

Abstract

The trigeminal neuralgia (NT) is a type of neuropathic pain, which affects the orofacial region, causes an intense painful, recurrent and characteristic. Also known as trigeminal neuralgia, Fothergill's disease, painful prosopalgia, paroxysmal facial pain syndrome or even as a painful tic, presents low incidence rates, but is capable of causing serious complications to the quality of life of the wearer, as it may interfere in the professional performance, educational and even with their capacity for social interaction. The NT is a complex pain condition, with several particularities both in relation to its cause as well as its symptomatology and its possible forms of treatment, so that analgesic and anti-inflammatory drugs, usually used for the control of pain, in general are not effective. In addition, other pharmacological classes used to treat it can trigger side effects that are not tolerated by patients and even serious adverse reactions and still as a complicating factor for the treatment, surgical procedures indicated as an alternative to certain situations can cause sequelae, which are sometimes irreversible. Over the years, various chemical substances extracted from plants have already been used because of their therapeutic properties, such as delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the most important active principle of Cannabis Sativa and cannabidiol (CBD), the other cannabinoid, both recognized for presenting, among other effects, analgesic potential, including for the control of neuropathic pain. The aim of this study was to investigate articles and other publications about the use of cannabinoids in the treatment of trigeminal neuralgia, in order to obtain evidence of the efficacy of these substances, to provide information that allows analysis of this probable therapeutic possibility and to demonstrate if there are any perspectives of the system cannabinoid to become a possible way to treat NT, and even other orofacial pains of neuropathic origin, not responsive to existing treatments.

Keywords: Cannabinoids, Pain, Neuropathic Pain, Trigeminal Neuralgia.

1. Introdução

A neuralgia do trigêmeo é a forma mais frequentemente diagnosticada de neuralgia facial (Neville, 2008). A patologia é um tipo de dor neuropática (DN), paroxística, unilateral, severa, penetrante, de curta duração, recorrente, que afeta um ou mais ramos do nervo trigêmeo (IASP). A DN está entre as causas mais frequentes de queixas pelos pacientes, sendo a neuralgia trigeminal, a neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética as mais comuns (Carneado-Ruiz et al., 2005).

Esta patologia que atinge o quinto par craniano (nervo trigêmeo), foi descrita pela primeira vez por John Locke, médico norte americano em 1677. Em 1773 John Forthergill a descreveu de forma mais detalhada e em meados do século XVIII foi definida por Nicolas André como uma entidade clínica (Quedasa et al., 2005).

O diagnóstico da NT é clínico e descrito em 6 a cada 100.000 pessoas por ano. Ela afeta predominantemente indivíduos acima dos 40 anos, porém há relatos de acometimento em jovens na fase de puberdade. As mulheres são atingidas com mais frequência que os homens e o lado direito da face é o mais comumente afetado. Outro dado importante quanto à incidência é que 4% dos indivíduos com esclerose múltipla (EM) desenvolvem a patologia. (Neville, 2008).

A NT é uma doença onde os mecanismos fisiopatológicos não são inteiramente esclarecidos (Júnior et al., 1989). Embora a ciência ainda não tenha sido capaz de definir um único fator etiológico que possa ser responsável pelo seu surgimento, várias hipóteses têm sido aventadas, dentre elas a compressão intracraniana do nervo trigêmeo por vasos periféricos, geralmente artérias, infecções viróticas, lesões tumorais, aneurismas, traumas e comprometimento de ramos do nervo trigêmeo pós exodontias (Leep et al., 1974; Ratner et al., 1979; Shaber e Krol 1980; Roberts et al., 1984; Morita et al., 1989; Zhang et al., 1990).

O quão difícil é conceituar e compreender a neuralgia trigeminal, assim pode ser o seu tratamento. Isso se deve aos inúmeros mecanismos envolvidos na gênese da doença, multiplicidade de causas, diagnóstico preciso e as várias possibilidades terapêuticas. O tratamento mais utilizado para controlá-la é o farmacológico. Como o uso de analgésicos e anti-inflamatórios normalmente não são efetivos, em geral são utilizados fármacos anticonvulsivantes, que embora não tenham mecanismo de ação inteiramente compreendido, atuam no aumento da atividade sináptica inibitória, diminui a atividade sináptica excitatória e controlam a excitabilidade neuronal, através da

permeabilidade iônica, o que culmina na estabilização das membranas dos nervos, impede a deflagração do impulso nervoso e conseqüentemente controla a dor. O inconveniente destes medicamentos são os seus efeitos colaterais, como tontura, confusão mental, sonolência, náusea, entre outros (Rang e Dale, 2016).

Nos casos onde o tratamento medicamentoso não surte mais resultado ou naqueles onde os pacientes não suportam os efeitos adversos das drogas utilizadas, há opção por procedimentos cirúrgicos para situações específicas (Leocádio et al., 2014). Existem até mesmo tratamentos alternativos, que usam desde a toxina botulínica (Pedro et al., 2015) à acupuntura (Ichida et al., 2016), porém sem o consenso do meio científico como eficazes para tratar a NT.

Por todos estes fatores complicadores, buscar novas ferramentas farmacológicas pode ser o caminho para gerar alívio a estes pacientes. Neste contexto o sistema canabinoide parece ser um alvo promissor de indução analgésica para portadores da neuralgia trigeminal, assim como para portadores de outras dores orofaciais de origem neuropática.

A *Cannabis Sativa* é uma planta herbácea da família das Canabiáceas (Cannabaceae), amplamente cultivada em diversos lugares do mundo, na maior parte das vezes de forma ilegal. Ela é utilizada há muitos anos por apresentar propriedades terapêuticas que estão relacionadas à presença de várias substâncias, dentre elas o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol, que atuam em receptores denominados receptores canabinoides. Em razão disto, foram descobertos posteriormente canabinoides endógenos denominados endocanabinoides (Di Marzo e De Petrocellis, 2006), que demonstraram envolvimento em diferentes funções fisiológicas e patológicas como analgesia, imunomodulação, inflamação, câncer, regulação da ingestão de alimentos, comportamento viciante, epilepsia entre outras (Di Marzo e De Petrocellis, 2006; Pacher et. al., 2006).

Este trabalho faz uma breve revisão a respeito da dor, busca a compreensão da neuralgia do trigêmeo, suas implicações para o portador e para o meio científico, assim como o entendimento do sistema canabinoide, sua função no organismo e seus possíveis efeitos terapêuticos. O propósito, portanto, é revisar a literatura científica, para verificar sobre a utilização de canabinoides e / ou se existem perspectivas para o seu uso, ou mesmo possibilidade de surgimento de novos fármacos, a partir deste sistema, para tratar a NT e até demais dores neuropáticas que afetam a região orofacial.

2. Justificativa

A NT foi considerada por Peterson et al., em 1996 como a mais conhecida e debilitante forma de neuralgia facial. A doença além de causar dor crônica intensa, é responsável por trazer diversos prejuízos para a vida diária do portador e até mesmo para a sociedade, uma vez que este durante o período de crise, necessitará se afastar de suas atividades habituais. Não existe um tratamento que seja de fato efetivo para o seu controle e todos que estão disponíveis no momento de uma forma ou de outra, podem trazer danos, as vezes irreparáveis, a quem se submete a eles.

Por outro lado, substâncias derivadas da *Cannabis sativa*; já utilizadas por possuir propriedades terapêuticas no controle de diversas doenças e sintomas se mostram também promissoras no controle da dor neuropática. Por todas as razões apresentadas, a revisão aqui proposta é importante, pois pesquisa sobre a eficácia dos canabinoides, traz respaldo para análise dessa provável alternativa terapêutica, verifica se existem perspectivas do sistema canabinoide se tornar um possível caminho para tratar a NT, assim como tratar portadores de outras dores orofaciais neuropáticas e por fim, poderá até fortalecer a utilização destas substâncias no futuro.

3. Objetivo

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal revisar a literatura científica para obter dados sobre a utilização de canabinoides no tratamento da NT, uma vez que já foi reconhecido o potencial terapêutico destas substâncias, inclusive no controle de dores de origem neuropática. Espera-se ainda com este trabalho, verificar sobre a aplicação de canabinoides no tratamento de demais condições dolorosas orofaciais neuropáticas, como por exemplo neuralgia glossofaríngea, síndrome da ardência bucal, entre outras, que embora sejam manifestações patológicas menos prevalentes que a neuralgia trigeminal, podem assim como ela causar sérios danos para a qualidade de vida dos portadores e também são difíceis de serem controladas.

4. Metodologia

Para a realização desta revisão narrativa, foram pesquisados artigos e demais publicações nacionais e internacionais em sites para busca de literatura em saúde. Os sites visitados foram: Portal Capes, Scielo, PubMed, Bireme e Scopus. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “Cannabinoids”, “Pain”, “Neuropathic Pain”, e “Trigeminal Neuralgia”. Não foi determinado nenhum critério de escolha quanto ao ano de publicação dos trabalhos, nem tão pouco, quanto a quantidade.

Após a seleção inicial de diversas dissertações, teses e artigos, foi realizada a leitura do resumo destas produções, com o propósito de verificar se de fato os assuntos abordados atendiam aos anseios desta revisão. Ao término deste processo, foram escolhidas 218 publicações para serem utilizadas e dar embasamento à este trabalho, todas elas, encontram-se devidamente registradas no tópico Referências Bibliográficas, para consulta.

Foram consideradas publicações em língua Portuguesa, Inglesa e Espanhola, que reuniram informações sobre dor, dor neuropática, dor orofacial, neuralgia do trigêmeo, causas, diagnóstico, tratamentos disponíveis, uso de fármacos para controle, descrição de casos, análise de estudos, potencial terapêutico dos canabinoides, canabinoides no tratamento da dor, uso de canabinoides em dores neuropáticas e sistema canabinoide.

Além desse meio de pesquisa descrito, livros foram utilizados com a finalidade de consultar a literatura básica, no que se refere a conceitos que já estão bem consolidados, para orientação quanto ao desenvolvimento de alguns tópicos, bem como para pesquisar possíveis imagens, esquemas e tabelas, que pudessem ilustrar e enriquecer a presente revisão.

5. Dor

5.1 - Considerações Sobre o Fenômeno Dor

A dor desperta o interesse do homem para tentar explicá-la e tratá-la desde a antiguidade. Chegou a ser relacionada com a entrada de espíritos demoníacos no corpo e resultava em sacrifícios, exorcismos e até sangria como modo de tratamento, já foi considerada pela humanidade como punição divina ou uma forma de purificar a alma. Em função das descobertas da ciência, a dor deixou de ser vista isoladamente, passou a ser entendida como parte de um sistema complexo e sua cura resultante de processos físicos e independente de questões espirituais (revisado por Teixeira e Okada, 2009). Na atualidade é consenso que este fenômeno está sujeito a diversas influências modulatórias, assim como à processos cognitivos e emocionais (Julius e Basbaum, 2001).

A sensação dolorosa é um importante mecanismo para a manutenção da vida, pois exerce função fisiológica de alertar o organismo quanto à ameaças e alterações na sua integridade física (Chapman et al., 1999), já a percepção da dor é muito subjetiva, assim como a tolerância a ela (Oliveira; Gabbai, 1998). A forma como os seres humanos agem e reagem a dor é bem pessoal e depende de um processamento neural complexo, organizado e influenciado por diversos fatores (Sherwood, 2011) e, portanto, definir o evento doloroso de forma satisfatória se torna um desafio.

A ocorrência da dor é um evento que afeta grande parte da população em algum momento de suas vidas, pode ser considerado um problema de proporções epidêmicas em boa parte dos países, em especial, a dor crônica (Sessle, 2005). Este tipo de dor é uma das razões mais comuns de procura por atendimento médico e afastamento do trabalho e, assim, pode ser considerado um problema de saúde pública (Elliott, 1999).

Tendo em vista a importância da dor, a complexidade do seu processo e as inúmeras pesquisas a seu respeito em diversas partes do mundo, em 1973, John J. Bonica fundou a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), que reuniu diversos estudiosos do fenômeno e em 1979 definiu a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões” (Kopf e Patel, 2010).

5.2 - Classificação Temporal e Neurofisiológica da Dor

De acordo com o tempo de duração a dor pode ser classificada em aguda ou crônica. A dor aguda tem origem em trauma de tecidos moles ou inflamação e está relacionada com um processo adaptativo biológico para facilitar o reparo tecidual. A sensação de dor pode ser transmitida para as estruturas supra medulares envolvidas no processamento da dor e chegar até o cérebro. Pode ocorrer aumento da frequência cardíaca, respiratória e liberação de hormônios, como resposta do organismo (Grunenthal, 2003).

A dor crônica persiste além do período esperado de uma alteração patológica ou lesão tecidual no SNC e/ou SNP e é definida com duração superior ao período de 3 a 6 meses. Pode ser desencadeada por manifestação espontânea ou ser provocada por estímulos externos, tem potencial debilitante, provoca impacto elevado sobre a qualidade de vida do paciente e pode ser caracterizada por uma resposta pobre às terapias analgésicas convencionais (Lamont e Tranquilli, 2000; Ji e Woolf, 2001; Muir III et al., 2001).

Tabela – 1: Comparativo Entre Dor Aguda e Dor Crônica

Dor Aguda	Dor Crônica
Resposta protetora do organismo	Resposta não protetora do organismo
Causa identificável	Causa geralmente não identificável
Intensidade associada ao estímulo desencadeante	Intensidade não associada ao estímulo desencadeante
Responde bem aos anti-inflamatórios	Não responde bem aos anti-inflamatórios
Responde bem aos analgésicos	Não responde bem aos analgésicos
Geralmente não compromete a qualidade de vida do indivíduo	Pode comprometer a qualidade de vida do indivíduo
Tratamento multidisciplinar desnecessário	Tratamento multidisciplinar necessário (Médico, fisioterapeuta e psicólogo)

Sob o ponto de vista neurofisiológico, a dor pode ser classificada em nociceptiva e não-nociceptiva, de acordo com os mecanismos dolorosos desencadeantes (Lamont e Tranquilli, 2000). A dor nociceptiva é resultado da ativação de nociceptores através de estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. Estes podem também ser sensibilizados por estímulos químicos endógenos durante processos inflamatórios (dor inflamatória), através de substâncias como a serotonina, a substância P, a bradicinina, as prostaglandinas, e a histamina, conhecidas como substâncias algogênicas, que sensibilizam e/ou ativam os receptores da via nociceptiva associados aos tecidos do sistema musculoesquelético, assim como de vísceras (Grunenthal, 2003; Schestatsky, 2008).

A dor do tipo nociceptiva pode ser dividida em dor somática ou dor visceral. A dor somática tem origem em estruturas superficiais da pele, tecido celular subcutâneo e em tecido muscular. A dor nociceptiva somática é descrita como uma sensação dolorosa rude, que pode ser exacerbada por movimentos (dor incidente) e aliviada pelo repouso. Este tipo de dor é bem localizada e proporcional à lesão básica que a desencadeou. São exemplos: dores ósseas, pós-operatórias, musculoesqueléticas e artríticas (Duarte, 1998).

A dor visceral tem origem nas vísceras abdominais e torácicas, está associada em princípio à irritação da serosa (Souza et al., 2001). Este tipo de dor é considerado, como sendo uma dor provocada por distensão de víscera oca, em geral trata-se de uma condição dolorosa difusa, profunda, opressiva e constrictiva. Frequentemente é acompanhada de sensações autonômicas, tais como náusea, vômito e sudorese. São exemplos de dor nociceptiva visceral o câncer pancreático, a obstrução intestinal e a metástase intraperitoneal (Duarte, 1998).

A dor não-nociceptiva é subdividida em dor neuropática (DN) e dor psicogênica. A DN é produto de lesão ou disfunção do sistema nervoso central (SNC) e/ou sistema nervoso periférico (SNP), que podem alterar a sua função, de modo que a dor ocorre espontaneamente, transformando estímulos normalmente inócuos em nocivos e patologicamente amplificados (Costigan et al., 2008).

O conceito de dor neuropática foi definido pela (IASP) como “dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso central, periférico ou autônomo”. Posteriormente, este conceito foi aprimorado e redefinido como “dor que

surge como resultado direto de uma lesão ou disfunção que afeta o sistema nervoso somatossensorial” (Neuropathic Pain Special Interest Group da IASP – NeuPSIG).

A dor neuropática é caracterizada por durar longo período de tempo após o evento primário e pode ser episódica, temporária ou crônica. Este tipo de manifestação pode estar relacionado à doenças degenerativas que levam a compressão ou a lesões de tecidos nervosos. São exemplos deste tipo de dor a neuralgia do nervo trigêmeo, a neuralgia pós-herpética, a neuropatia periférica, a neuropatia diabética, dentre outras (Haanpaa et al., 2009).

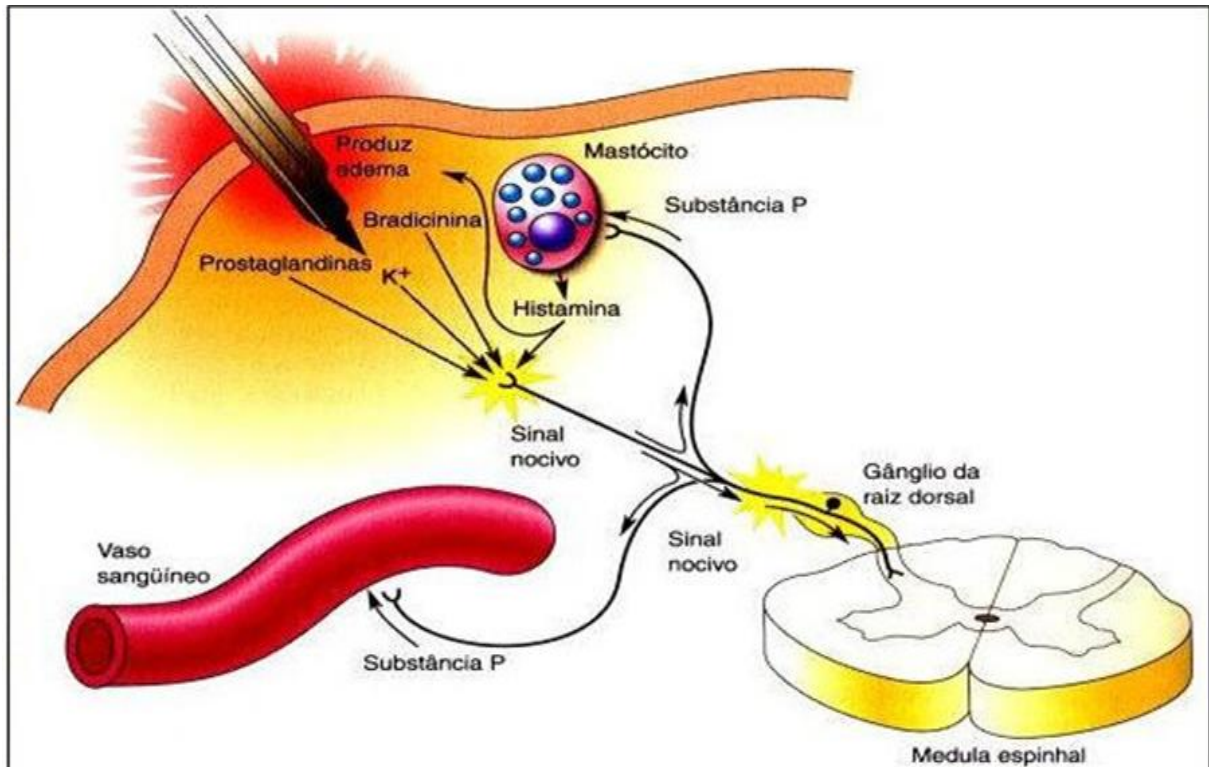
A DN é conhecida por ser um tipo de dor difícil de distinguir e debelar (Bennett; Simpson, 2004) e é considerada complexa pela sua severidade, origem heterogênea, cronicidade e rejeição às terapias analgésicas convencionais (Gilron et al., 2006; Vadalouca et al., 2006). Ela é descrita pelos pacientes afetados como “avassaladora” e “fatigante”, interfere na qualidade de vida, humor e no desempenho de suas atividades diárias (Gilron et al., 2006).

Por outro lado, o conceito de dor psicogênica se aplica quando nenhum mecanismo nociceptivo ou neuropático for identificado e existir sintomas psicológicos suficientes para o estabelecimento de critérios psiquiátricos estabelecidos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). Na prática, a dor psicogênica é diagnóstico de exclusão e de ocorrência muito rara. É considerada uma dor funcional e ocorre quando não há lesão envolvida ou quando há uma permanência da dor, mesmo após a resolução. É atribuída, em grande parte a distúrbios emocionais e de personalidade (Seixas et al., 2009).

5.3 - Fisiologia da dor

O fenômeno da dor se inicia quando um estímulo nocivo sensibiliza os tecidos e provoca liberação de substâncias químicas algogênicas, tais como substâncias P, bradicinina, prostaglandinas, estaminas, serotonina, entre outras. Estas substâncias são capazes de ativar ou sensibilizar receptores sensoriais especializados, conhecidos como nociceptores, que se encontram presentes nas terminações livres de fibras nervosas localizadas nas estruturas superficiais e profundas do organismo (Teixeira e Pimenta, 1994).

Figura -1: Representação da Ativação de Nociceptores



Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso.

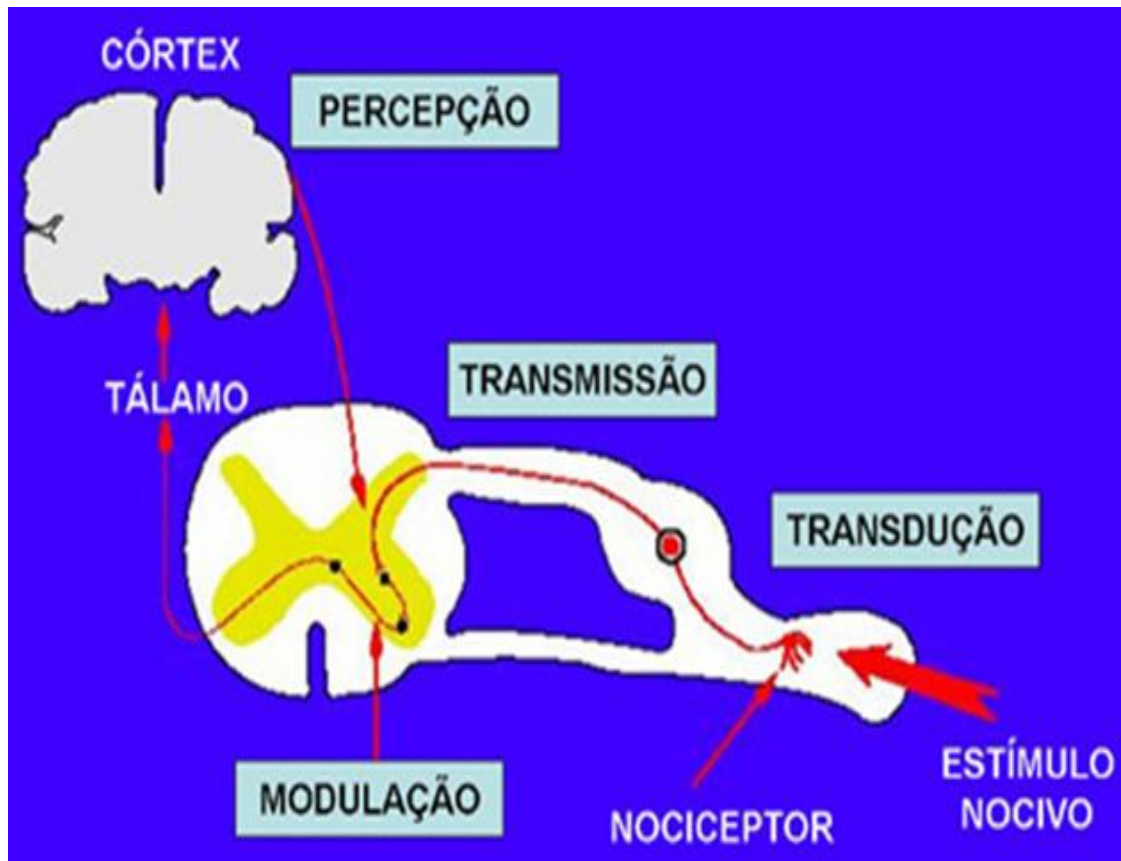
Nociceção foi um termo proposto por Sherrington em 1903 e se refere a identificação do estímulo potencialmente nocivo pelo organismo (Yaksh, 1999), é o componente fisiológico da dor, consiste na transformação dos estímulos nocivos em potenciais de ação que se originam dos nociceptores, cujos corpos celulares localizam-se nos gânglios da raiz dorsal (GRD) ou gânglio trigeminal (GT) (Kumazawa, 1990; Bevan, 1999).

A nociceção é composta por processos que incluem a transdução, transmissão, modulação e percepção dos sinais neurais. A transdução, se refere ao primeiro momento, consiste na ativação dos nociceptores, que promovem a despolarização das membranas nervosas e desencadeiam potenciais de ação com geração de impulsos elétricos nas fibras nociceptivas (Jessell e Kelly, 1991). Posteriormente, ocorre a transmissão desse estímulo gerado, que consiste no trânsito dos impulsos elétricos ao longo das fibras nervosas. O momento pelo qual, esse estímulo chega ao corno dorsal da medula espinhal, é classificado como modulação, este traduz-se na ativação de uma cascata de sinalização intracelular, que facilita a transmissão sináptica excitatória e dificulta a transmissão sináptica inibitória e, por último, as

mensagens são transmitidas aos diversos centros cerebrais (tálamo, sistema límbico e córtex) onde as informações são processadas, esta etapa do processo é denominada percepção (Melzack e Wall, 1991).

A nocicepção desvincula o componente emocional que não é possível de ser mensurado com precisão no caso dos animais irracionais (Besson, 1987). Já a dor inclui componentes que envolvem aspectos afetivos e motivacionais decorrentes da percepção, ou seja, da interação do estímulo nocivo com áreas corticais e do sistema límbico. Portanto dor e analgesia são termos que melhor se aplicam para os humanos; enquanto os termos nocicepção e antinocicepção para modelos animais (Jones, 1992).

Figura - 2: Esquema da Neurofisiologia da Dor



www.dol.inf.br/html/compreendendodor.html

Os nociceptores são terminações nervosas livres das fibras aferentes primárias dos tipos A δ e C, provenientes da pele ou de órgãos internos, que se dirigem ao corno dorsal da medula espinhal, atingindo preferencialmente suas lâminas superficiais (Rang et al., 1991).

As fibras do tipo A δ são finamente mielinizadas e responsáveis por uma sensação dolorosa bem localizada e específica, além disso, respondem a estímulos nocivos térmicos e/ou mecânicos. Já as fibras C são amielinizadas e conduzem potenciais de ação mais lentamente, gerando uma sensação dolorosa mais difusa e inespecífica e são chamadas de polimodais por responderem a estímulos nocivos de origem térmica, mecânica ou química (Basbaum, 1984; Rang et al., 1991; Bevan, 1999).

Existe ainda um conjunto de fibras C, chamadas de nociceptores silenciosos, encontradas na pele, articulações e vísceras que não respondem a estímulos nocivos em condições normais. Estes só são sensibilizados e ativados sob condições de lesão tecidual ou inflamação por mediadores químicos diversos (Schmidt et al., 1995; Millan, 1999).

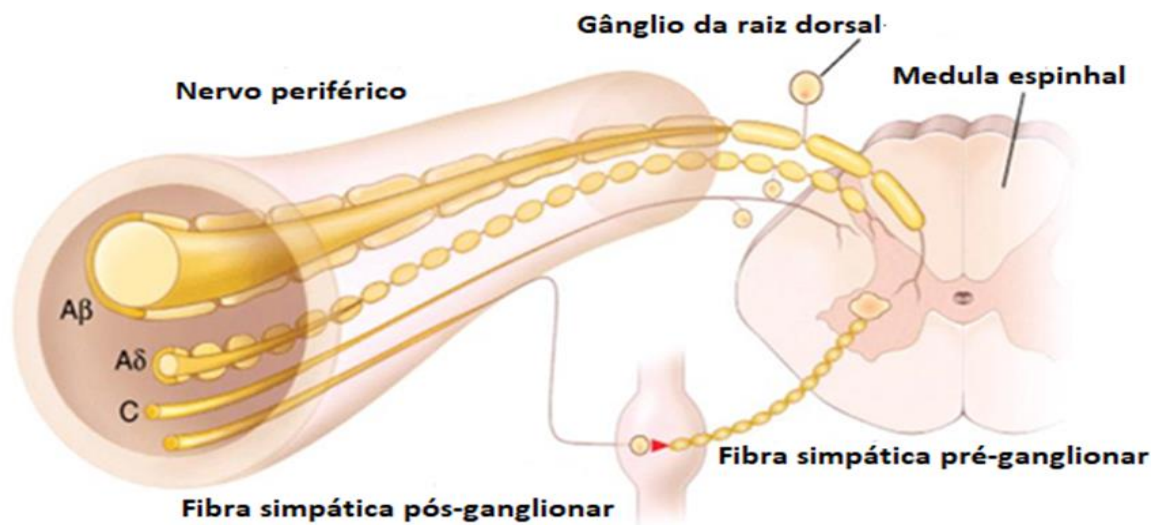
As fibras A β possuem maior calibre, são mielinizadas e de condução rápida, na ausência de dano tecidual ou nervoso as fibras A β apenas transmitem informações referentes a estímulos inócuos, como tato, vibração e pressão. Em geral, a informação nociceptiva é transmitida pelas fibras do tipo C e A δ e a distribuição e localização anatômica destas variam de acordo com a espécie (Messlinger, 1997; Lamont e Tranquilli 2000; Muir III et al., 2001).

Tabela – 2: Tipos de Fibras Nervosas e suas Características

Classificação	Diametro (μ m)	Mielina	Condução	Função
A β	>10	+	Rápida	Função motora, transmitem tato, vibração e pressão
A δ	1-4	+	Média	Responde a estímulos nocivos
C	0,3-1,3	-	Lenta	Responde a estímulos nocivos

Adaptado Barash, P.G et al., Clinical Anesthesia, 4^o Ed. p. 451.

Figura – 3: Ilustração dos Tipos de Fibras Nervosas



Adaptado de Principles of Internal Medicine, 17th, Edition.

5.4 - Via Ascendente da Dor

A via ascendente da dor consiste no processo pelo qual os ramos aferentes nociceptivos centrais dos neurônios de primeira ordem dirigem-se ao corno dorsal da medula espinhal, carreando a informação gerada na periferia, onde se ligam às lâminas I, II e V. Esta região da medula espinhal é uma área importante para a integração de múltiplas aferências, incluindo neurônios sensoriais primários e interneurônios locais (Wall, 1980; Kumazawa, 1990; Furst, 1999).

Durante as sinapses entre o neurônio sensorial primário e o neurônio secundário, no corno dorsal da medula espinhal, ocorre liberação de neurotransmissores (Furst, 1999), destes um de extrema importância é o glutamato, um aminoácido excitatório capaz de promover o influxo de Na^+ , o que facilita a despolarização celular, para propagação de um novo impulso. Este neurotransmissor pode interagir com ambos os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), e não-NMDA como o cainato e AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazol propiônico). Outros neurotransmissores envolvidos com a transmissão da nocicepção são a substância P (Vanderah, 2007), bem como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), entre outros (Furst, 1999).

Após a ocorrência dos eventos descritos, os neurônios de segunda ordem ascendem pela medula espinhal e carregam a informação nociceptiva, deslocando-se pelo trato espinotalâmico, até o tálamo. A partir desse momento, ocorre a ativação dos neurônios de terceira ordem que transmitem as informações nociceptivas recebidas ao córtex somatossensorial (Vanderah, 2007), onde os estímulos nociceptivos serão processados e interpretados ao nível da consciência (Furst, 1999).

5.5 - Controle Endógeno da Dor (Vias Descendentes da Dor)

No ano de 1965 Ronald Melzack e Patrick Wall propuseram a teoria da comporta de controle da dor. Esta teoria considera as evidências sobre a especialização fisiológica, somação central, padronização e modulação dos impulsos, assim como a importância dos fatores psicológicos (Bonica, 1990; Horn e Munafo, 1997).

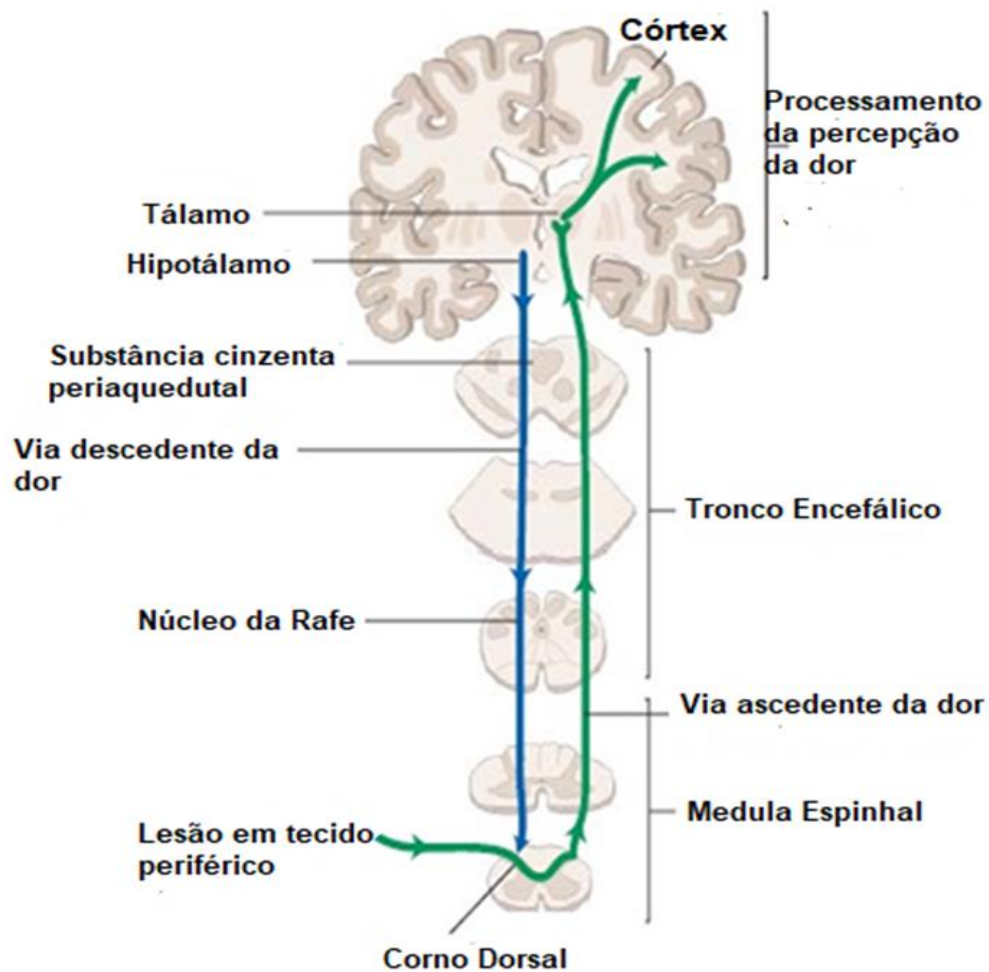
A teoria de Melzack e Wall, também conhecida como “teoria do portão da dor”, proposta após a constatação de que o mecanismo de transmissão da dor, era modulado de forma endógena e sistemática pelo organismo, sustenta que a lâmina II do corno dorsal, chamada de substância gelatinosa, possui em sua maior constituição interneurônios inibitórios, que uma vez ativados por fibras grossas (táteis) podem inibir as sinapses excitatórias no corno dorsal da medula. Enquanto que a estimulação por fibras finas (nociceptivas) podem inibir, por meio de ramificações colaterais, os interneurônios da substância gelatinosa o que facilita a chegada da informação nociceptiva sem interferência nos neurônios secundários. Além do controle medular, esta via descendente possui demais vias, que podem inibir ou favorecer a passagem de mensagens nociceptivas para o cérebro (Millan, 2002).

A comprovação da existência de um sistema descendente que contribui para a inibição da via nociceptiva teve apoio no trabalho de Reynolds (1969), que observou que a estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal é capaz de provocar considerável antinocicepção, que inibe respostas reflexas a estímulos nocivos sem alterar respostas reflexas a estímulos ambientais em ratos. Esse sistema supramedular projeta-se através do funículo dorso-lateral (Basbaum et al., 1976, Fields et al., 1977) e chega ao corno dorsal da medula espinhal onde desencadeia efeitos inibitórios sobre a transmissão nociceptiva nessa região (Fields, 1988; Basbaum e Fields, 1999).

Além da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, há numerosos sítios antinociceptivos supra-espinhais originando vias descendentes para o corno dorsal, dentre elas o hipotálamo, núcleo magno da rafe, núcleo reticular paragigantocelular, núcleo parabraquial, locus coeruleus, núcleo do trato solitário e núcleo reticular dorsal (Millan, 2002).

Ao longo dos anos, vários sistemas de controle endógeno vêm sendo pesquisados, como os sistemas opioidérgico (Watkins e Mayer, 1982; Carstens, et al., 1987; Furst, 1999); noradrenérgico (Carstens, et al., 1987; Proudfit, 1988; Haws et al., 1990), serotoninérgico (Chitour et al., 1982, Carstens et al., 1987) e canabinoidérgico (Lichtman et al., 1996).

Figura - 4: Via Ascendente e Via Descendente da Dor



Adaptado: <http://www.medicinanet.com.br>.

5.6 - Controle Exógeno da Dor

A maior parte dos quadros dolorosos são complexos (Gleed e Ludders, 2006) e, portanto, uma estratégia utilizada para obter melhor resposta na terapia analgésica é promover a analgesia preventiva, que consiste em iniciar o tratamento farmacológico antes que o dano tecidual aconteça. O propósito deste tipo de terapia é inibir o processo de sensibilização periférica e central e a sua utilização proporciona redução da dor pós-operatória e encurta o período de recuperação do paciente. Uma outra estratégia adotada envolve a combinação de fármacos analgésicos e técnicas que promovem efeito sinérgico como a analgesia multimodal, que atua em pontos distintos dos mecanismos fisiopatológicos da dor, o que torna possível usar doses menores e reduzir os efeitos adversos das drogas (Kumazawa, 1998; Luna, 2006).

A terapia multimodal é aconselhada principalmente para o tratamento da dor crônica, que é resultado da persistência de estímulos nociceptivos ou disfunções do sistema nervoso. Este tipo de dor está caracterizado pela sua natureza multidimensional, além dos fenômenos neurofisiológicos, há influência dos aspectos psicológicos, cognitivos, comportamentais, sociais, familiares e vocacionais, que também modulam a experiência dolorosa (Lamont e Tranquilli, 2000).

A terapia farmacológica ainda é o método de eleição para o tratamento da dor. Várias classes de fármacos podem ser empregadas para tentar controlar este fenômeno, sendo comumente utilizados analgésicos, anti-inflamatórios, anestésicos e relaxantes musculares (Kazanowski e Laccetti, 2005).

Os opioides são analgésicos que bloqueiam a transmissão periférica e central da via nociceptiva aferente, via transdução de sinal Gi, e por esta razão são muito eficientes no tratamento da dor inflamatória aguda. No entanto, eles não são igualmente eficazes para todo tipo de dor, exemplo desta situação, é a dor neuropática, que possui uma resposta pobre ou de curta duração aos opioides (Ribeiro et. al., 2002; Bassanezi e Oliveira Filho, 2006). Além disso, eles são capazes de promoverem efeitos colaterais graves como depressão respiratória, tolerância e até induzir dependência física e psíquica (Nascimento e Sakata, 2011).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ainda são a principal ferramenta no tratamento da dor crônica. Os efeitos analgésicos destes fármacos se dão principalmente pela inibição da atividade da ciclo-oxigenase, o que impede a síntese das prostaglandinas, substâncias que participam do processo de sensibilização de

nociceptores periféricos, entretanto levam ao aparecimento de vários efeitos colaterais como: desenvolvimento de úlceras, insuficiência renal e problemas vasculares (Lamont e Tranquilli, 2000; Bassanezi e Oliveira Filho, 2006; Robes, 2006).

Os anti-inflamatórios esteroides (AIES) ou glicocorticoides são fármacos que revertem praticamente todos os tipos de reações inflamatórias causadas por patógenos invasores, estímulos químicos ou físicos e por resposta imune. Eles promovem a redução de prostaglandinas, por inibição da expressão da ciclo-oxigenase-2, reduz a expressão de várias citocinas inflamatórias, TNF α (fator de necrose tumoral), NO e ainda aumenta a síntese de fatores anti-inflamatórios, porém em doses elevadas ou tratamentos prolongados podem desencadear reações adversas graves, como: supressão da resposta inflamatória, síndrome de cushing, osteoporose, entre outras (Rang e Dale, 2016).

Anestésicos locais como por exemplo: lidocaína, xilocaína, entre outros são substâncias que atuam no bloqueio dos canais para sódio e inibem a transmissão do impulso nervoso e a excitação do nociceptor. Além disso são capazes de inibir o processo modulatório nociceptivo quando administrados por via central (Lamont e Tranquilli, 2000; Bassanezi e Oliveira Filho, 2006).

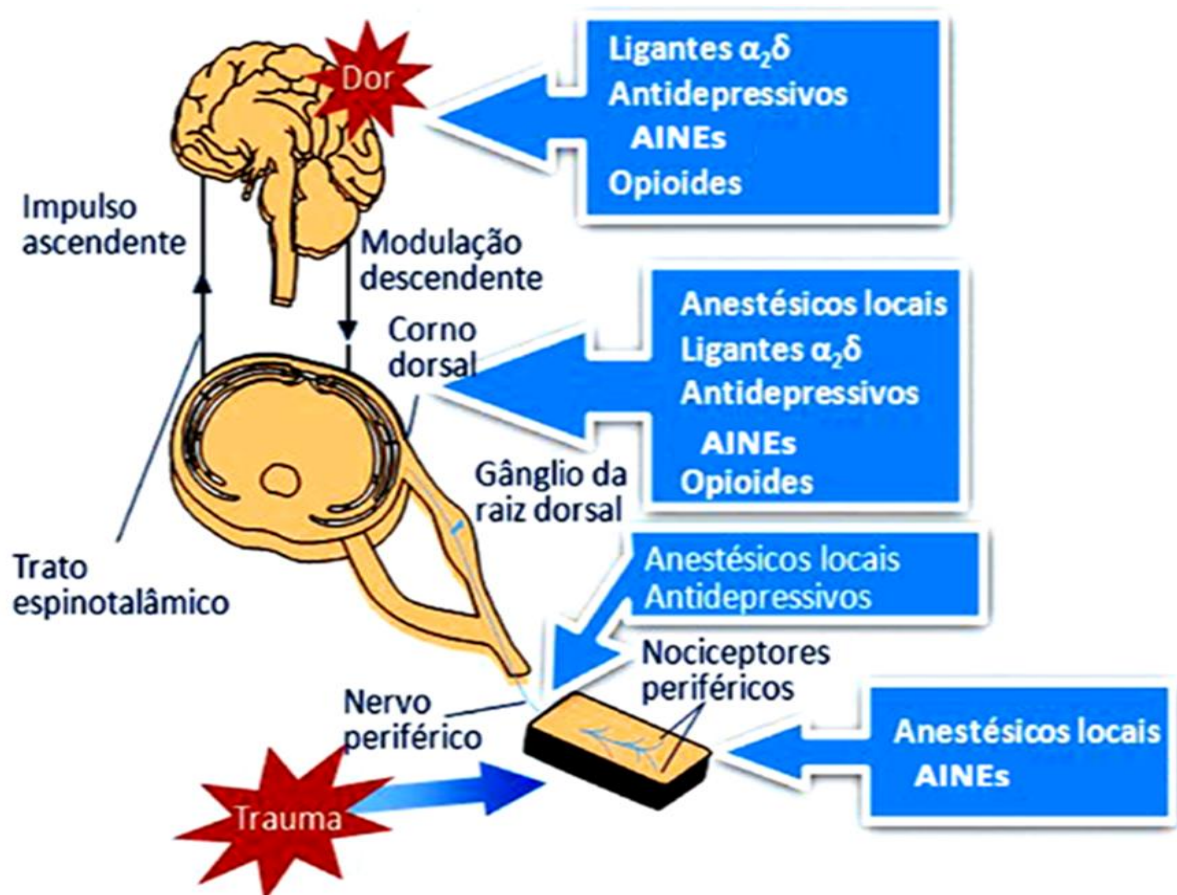
Os fármacos α_2 -agonistas adrenérgicos, como a clonidina e a xilazina, ligam-se à receptores pré-sinápticos α localizados nas fibras aferentes simpáticas, inibem via transdução de sinal G_i a liberação de norepinefrina, substância P, CGRP e outros neurotransmissores envolvidos na transmissão da informação nociceptiva. No SNC os receptores α_2 encontram-se no tronco encefálico e a sua ativação resulta em sedação e anestesia. Também nessa região, os agonistas α_2 podem ativar a via inibitória descendente da medula espinhal, diminuindo o tônus simpático o que resulta em analgesia (Lamont e Tranquilli, 2000, Bassanezi e Oliveira Filho, 2006).

Outras fármacos utilizados na terapêutica farmacológica para controlar a dor são: antagonistas dos receptores NMDA, antidepressivos e anticonvulsivantes. Os antagonistas dos receptores NMDA como a cetamina, previnem o fenômeno de “wind-up”, ou seja da propagação do impulso nervoso e a consequente sensibilização dos neurônios do corno dorsal. Devido ao seu efeito inibitório na medula espinhal, a cetamina pode ser eficaz no tratamento de dor neuropática que normalmente não é controlada por opioides (Lamont e Tranquilli, 2000).

Os antidepressivos podem promover analgesia em pacientes com dor crônica e sem depressão concomitante. A analgesia induzida por estes medicamentos parece ser mediada centralmente, porém há evidências de que eles possam atuar também na periferia. Vários são os mecanismos farmacológicos que contribuem para o seu efeito antinociceptivo, mas a inibição dos transportadores da monoamina e consequentemente, a facilitação dos mecanismos de modulação descendente da dor é a principal base mecanicista do seu efeito. (Micó et al., 2006).

Os anticonvulsivantes atuam sob quatro possíveis mecanismos de ação e podem ser efetivos principalmente para controlar dores neuropáticas. Eles potencializam a ação inibitória do neurotransmissor GABA, promovem diminuição do glutamato, modulam a permeabilidade da membrana a íons sódio, cálcio e potássio, o que acarreta hiperpolarização na célula neuronal, que por conseguinte impede a propagação do impulso nervoso e por fim bloqueiam a atividade anormal de fibras simpáticas pós-ganglionares (Mac Pheson, 2000).

Figura - 5: Local de Ação de Determinados Fármacos nas Vias da Dor



Adaptado de Gottschak et. al., Am Fam Physician 2001.

6. Neuralgia do Trigêmeo

6.1 - Considerações Sobre a Neuralgia do Trigêmeo

A NT é uma patologia caracterizada por causar dor intensa, do tipo paroxística, ou seja, que se manifesta como ataques súbitos e de forma intermitente, na região orofacial inervada pelos ramos do nervo trigêmeo. Os episódios de dor em geral ocorrem de forma espontânea, porém podem ser desencadeados por estímulos que são inócuos para a maioria dos indivíduos, como por exemplo o toque de um dedo em uma área específica da face ou mesmo tarefas habituais, como maquiar, escovar os dentes, mastigar e até conversar. (Peterson, 2000 e Teixeira, 2003).

A doença identificada por causar quadro doloroso crônico severo relacionado ao nervo trigêmeo e reconhecida por trazer prejuízos para a vida diária do portador, foi classificada pela Sociedade Internacional de Cefaleia (IHS) como clássica ou sintomática.

A clássica engloba os casos sem etiologia definida, é secundária a compressão vascular da raiz do nervo trigêmeo e não está associada a déficits neurológicos, já a sintomática considera os casos onde são identificadas anormalidades estruturais como tumor, anomalias da base do crânio, esclerose múltipla, dentre outras, que podem justificar a dor (Gronseth et al., 2008).

A neuralgia trigeminal do tipo clássica, primária ou idiopática é a mais prevalente. Trata-se de uma patologia atípica caracterizada por ataques paroxísticos de dor, que afetam uma ou mais regiões inervadas pelos ramos do nervo trigêmeo. Na fase inicial a enfermidade causa dor menos intensa, porém ao longo da sua evolução ela tende a provocar dores que tornam-se mais fortes, por vezes insuportáveis e a frequência dos ataques também se intensifica (Graziane, 1995).

A sintomatologia dolorosa da NT é tipicamente descrita pelos portadores como sensação de choque, queimação ou ferroadas e em geral apresenta curto período de duração. Qualquer um dos três principais ramos do nervo trigêmeo pode ser acometido, contudo os ramos maxilar e mandibular são mais frequentemente afetados do que o ramo oftálmico e existem raros casos em que mais de um ramo é afetado ao mesmo tempo (Graziane, 1995 e Peterson, 2000).

Os episódios de dor embora sejam geralmente espontâneos, podem surgir a partir de toque em pontos específicos (trigger points) ou zonas de gatilho, também chamadas de zonas algogênicas, que uma vez estimuladas, são capazes de deflagrar dor, normalmente em um dos lados da face. Existe um período refratário, ao término do episódio doloroso, durante o qual é possível tocar na região da zona de gatilho sem que ocorra outro episódio (Leclerq, 2013). O mecanismo responsável pelo período refratário é a hiperpolarização da membrana (Devor e Rappaport, 2002).

As zonas algogênicas encontram-se localizadas na parte interna ou externa da cavidade bucal, não raro, distantes do local onde a dor é percebida. A ativação dos pontos de gatilho pode ocorrer durante a realização de atividades do cotidiano como já mencionado. Esta situação pode se repetir por inúmeras vezes em intervalos de algumas horas e quando o indivíduo é submetido a um exame clínico neurológico, nenhuma alteração é encontrada (Edlich, 2006; Zakrzewska e Mac Millan, 2011).

A neuralgia trigeminal sintomática ou secundária é decorrente de uma patologia ou lesão traumática e a dor é compatível àquela sentida em decorrência de lesão no nervo. Os episódios dolorosos são prolongados, com duração de até 4 horas, porém, pode haver persistência de dor leve e contínua entre os episódios. A dor geralmente aumenta no período noturno e é descrita pelo portador como superficial, sensação de queimação ou agulhadas. Os três ramos do nervo trigêmeo podem ser afetados, porém não existem pontos de gatilho nem mesmo período refratário (Merskey e Bogduk, 1994).

Lesão do núcleo trigeminal, lesão da raiz nervosa dentro das cisternas ou da fossa de Meckel, lesão do seio cavernoso e lesão de ramo distal são exemplos de lesões da via trigeminal que podem levar a NT sintomática. Estes achados tornam possível o processo de diferenciação com a NT clássica, em que o diagnóstico é clínico e não são detectadas alterações por meio de exames de imagem como ressonância magnética funcional (Leclerq, 2013).

Os portadores da NT chegam a manifestar ansiedade e depressão, uma vez que devido à dor, acontece comprometimento da capacidade mastigatória e de conversação, limitação para realizar ações habituais como higiene bucal e limpeza da face, acometimentos estes, que podem fazer com que eles se isolem do convívio social e passam a ter até pensamentos de suicídio em decorrência da doença (Buscaino, 1980; Shafer, 1987; Nogueira e Costa, 2002).

Em algumas situações, durante a contração dos músculos cuticulares que acompanham os ataques de dor, é observada congestão da conjuntiva, hipersecreção lacrimal e nasal, palidez e até mesmo pequeno edema na região da face do paciente. Nas proximidades das “zonas de gatilho” é comum a ocorrência de vermelhidão dos lábios, asas do nariz, bochechas e ao redor dos olhos. Normalmente o indivíduo possui apenas uma única zona de gatilho e evita tocá-la, com o intuito de evitar um novo ataque, (Graziani, 1995; Shafer, 1987). A ocorrência de anormalidades neurológicas como a hipoestasia ou a parestesia (alteração de sensibilidade, diminuição ou perda de sensibilidade) podem estar presentes em determinados casos (Teixeira, 2003).

6.2 - Nervo Trigêmeo

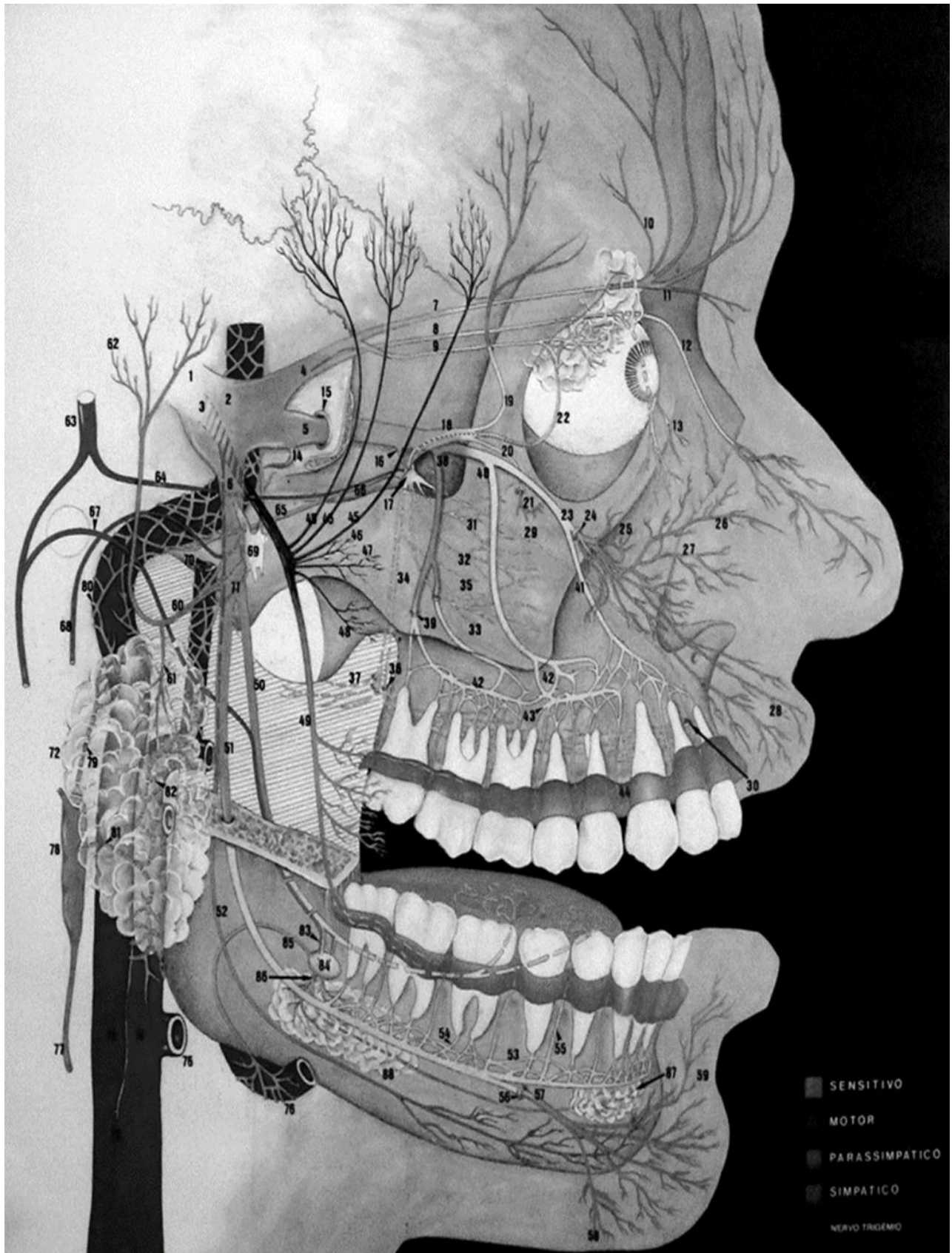
O nervo trigêmeo ou (V par craniano) é considerado o maior nervo do crânio e pode ser classificado como um nervo misto, pois contém fibras sensitivas (aférentes) e fibras motoras (eferentes), sendo que as fibras aferentes tem maior participação na ocorrência da NT. As fibras nervosas sensitivas são responsáveis pela propriocepção (pressão profunda e cinestesia) e pela exterocepção (tato, dor e temperatura) da face e parte do crânio, já as fibras nervosas motoras inervam os músculos temporal, masseter, pterigóideo lateral, pterigóideo medial, milo-hioideo, digástrico (ventre anterior), que são responsáveis pela mastigação. No gânglio trigeminal as fibras sensitivas relacionadas ao estiramento e à propriocepção se encontram a partir das três ramificações do nervo trigêmeo que são os nervos maxilar, mandibular e o oftálmico, que inervam áreas específicas em cada lado da face (Carpenter, 1978; Brodal, 1984).

O gânglio trigeminal tem a forma de semilua, por isso é também denominado de semilunar, ou gânglio de Gasser. Ele está situado numa depressão óssea na face anterior a parte petrosa do temporal, denominada impressão do trigêmeo. Nessa região, os dois folhetos da dura-máter se separam formando uma cavidade que aloja o gânglio, também chamada de cavo trigeminal. Na face côncava do gânglio, penetra o tronco do nervo, enquanto que na face convexa estão os três ramos terminais do trigêmeo, o nervo oftálmico que deixa o crânio pela fissura orbital superior, o maxilar que deixa o crânio pelo forame redondo e o mandibular que deixa o crânio pelo forame oval (Teixeira et al., 2008).

O ramo oftálmico ou ramo de Wills (V1) é raramente acometido pela NT. O ramo maxilar (V2) atravessa o forame redondo e transporta a sensibilidade da pele e tecido subcutâneo do lábio superior, asa do nariz, bochecha, pálpebra inferior, região temporal, mucosa do véu do palato, abóbada palatina, amígdala, seio maxilar, fossa nasal, gengiva, polpas dentárias superiores, perióstio da órbita e dura-máter da fossa cerebral média (Carpenter, 1978).

O ramo mandibular (V3) emerge pelo forame oval e carrega a inervação sensitiva da fossa temporal, mento, mandíbula, porção anterior do pavilhão auricular (exceto lóbulo), porção antero superior do conduto auditivo externo e membrana timpânica, innervando, também, os dois terços anteriores da língua, soalho da boca, mastóide, polpas dentárias inferiores, gengiva, articulação têmporo-mandibular e dura-máter da fossa posterior. A porção sensitiva do nervo soma-se à raiz motora que supre os músculos mastigatórios (Carpenter, 1978).

Figura - 6: Nervo Trigêmeo e suas Ramificações



Adaptado - Prof. Dr. Fausto Bérzin, FOP Unicamp.

Legenda:

1- raiz sensitiva, 2- gânglio trigeminal, 3- raiz motora, 4- n. oftálmico, 5- n. maxilar, 6- n. mandibular, 7- n. frontal, 8- n. nasociliar, 9- n. lacrimal, 10- n. supra-orbital, 11- n. supratroclear, 12- r. nasal externo, 13- r. nasal interno, 14- r. meníngeo (médio), 15- forame redondo, 16- r. ganglionares, 17- gânglio pterigopalatino, 18- n. zigomático, 19- r. zigomaticotemporal (do n. zigomático), 20- r. zigomaticofacial (do n. zigomático), 21- forame zigomaticofacial, 22- r. comunicante (com o n. zigomático), 23- n. infra-orbital, 24- forame infra-orbital, 25- r. palpebrais inferiores, 26- r. nasais internos, 27- r. nasais externos, 28- r. labiais superiores, 29- n. nasopalatino, 30- forame incisivo, 31- r. nasais posteriores superiores laterais, 32- r. nasais posteriores superiores mediais, 33- r. faríngeo, 34- n. palatino maior, 35- r. nasais posteriores inferiores, 36- forame palatino maior, 37- n. palatinos menores, 38- n. alveolar superior posterior, 39- forames alveolares, 40- n. alveolar superior médio, 41- n. alveolar superior anterior, 42- plexo dental superior, 43- r. dentais superiores, 44- r. gengivais superiores, 45- n. temporais profundos, 46- n. massetérico, 47- n. pterigóideo lateral, 48- n. pterigóideo medial, 49- n. bucal, 50- n. lingual, 51- n. alveolar inferior, 52- n. milohióideo, 53- plexo dental inferior, 54- r. dentais inferiores, 55- r. gengivais inferiores, 56- forame mental, 57- n. mental, 58- r. mentuais, 59- r. labiais inferiores, 60- n. auriculotemporal, 61- r. parotídeos, 62- r. temporais superficiais, 63- n. facial, 64- n. petroso maior, 65- n. petroso profundo, 66- n. do canal pterigóideo (raiz facial), 67- n. corda do tímpano, 68- n. petroso menor, 69- gânglio ótico, 70- a. meníngea média, 71- r. comunicante (com o n. auriculotemporal), 72- glândula parótida, 73- a. carótida comum, 74- a. carótida externa, 75- a. carótida interna, 76- a. facial, 77- r. interganglionar, 78- gânglio cervical superior, 79- n. carótico interno, 80- plexo carótico interno, 81- n. caróticos externos, 82- plexo carótico externo, 83- r. ganglionares, 84- gânglio submandibular, 85- r. simpático (para o gânglio submandibular), 86- r. glandulares, 87- glândula sublingual, 88- glândula submandibular.

Significado das letras que antecedem os nomes das estruturas anatómicas:

a: artéria; n: nervo e r: ramo

6.3 - Fisiopatologia da Neuralgia do Trigêmeo

As causas da NT ainda são pouco conhecidas, entretanto, alterações nos mecanismos de transmissão neuronal são importantes para explicá-la. Uma lesão periférica é considerado o primeiro evento de um processo que causa mudanças sinápticas centrais e promove desmielinização e lesão do axônio, que podem repercutir sobre os potenciais de ação e gerar picos espontâneos e descargas repetitivas, bem como uma hiperalgesia frente a uma alteração mecânica ou química e, portanto, resposta das sinapses centrais aos eventos periféricos alterada, o que pode levar ao aparecimento da neuralgia trigeminal (Leocádio et al., 2014).

A NT pode também ser resultado de mudanças fisiológicas induzidas por uma lesão parcial crônica de um ramo do nervo trigêmeo, em decorrência de exodontias, acidente vascular cerebral (AVC), trauma na região bucomaxilofacial e contato prolongado de uma artéria sobre o nervo, o que pode provocar desmielinização e hiperexcitabilidade das fibras nociceptivas e promover sintomatologia dolorosa (Merskey; Bogduk, 1994, Cheshire, 2003 e Scrivani et al., 2005). As neuropatias podem ainda surgir em função de terapias com antirretrovirais, como por exemplo os fármacos utilizados para tratar o portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por serem drogas neurotóxicas, (Moyle e Sadler, 1998; Wulff et al., 2000; Verma, 2001).

Turp e Gobetti em 1996 propuseram que o mecanismo fisiológico que melhor poderia explicar a neuralgia do trigêmeo seria a ocorrência de processos degenerativos do envelhecimento associados à compressão vascular, ao longo dos anos, sobre a raiz posterior do nervo trigêmeo. Além disso, a NT poderia estar relacionada tardiamente à terapêutica incorreta em traumatismos maxilofaciais, nos casos de esmagamento ou fraturas dos ossos da face, principalmente nas fraturas do complexo zigomático-maxilar, quando envolvido o soalho da órbita, o que aumenta as chances de lesão no feixe vasculo-nervoso infra-orbitário.

Inúmeras teorias foram propostas com o objetivo de explicar a fisiopatologia da NT, porém, nenhuma delas foi capaz de fazer isto de forma conclusiva. Além disso, não existem exames laboratoriais e/ou anátomo patológicos objetivos e de amplo espectro para avaliar síndromes dolorosas na região orofacial, o que torna o diagnóstico ainda mais difícil. Portanto, o mesmo é basicamente clínico, realizado com base nos relatos do paciente e são utilizados critérios estabelecidos pela IHS e pela IASP para nomeá-lo (Sabaly et al., 2012).

Observação: A classificação da IHS sugere que no mínimo 4 critérios devem estar presentes para se dar o diagnóstico correto de neuralgia do trigêmeo.

Tabela - 3: Critérios de Diagnóstico Clínico da Neuralgia do Trigêmeo

1. Caráter	Disparo, choque elétrico, lancinante, superficial.
2. Intensidade	Moderada a muito intensa.
3. Duração	Cada episódio de dor dura não mais do que 2 minutos, episódios numerosos durante o dia.
4. Periodicidade	Períodos de semanas, meses sem dor, também, períodos sem dor entre os ataques.
5. Local	Área de distribuição do nervo trigêmeo, geralmente unilateral.
6. Irradiação	Dentro da área do nervo trigêmeo ou além.
7. Fatores desencadeantes	Estímulos inócuos como comer, falar, lavar-se.
8. Fatores de alívio	Frequentemente o sono, drogas anticonvulsivantes.
9. Fatores associados	Zonas de gatilho, perda de peso, baixa qualidade de vida, depressão.

Adaptado de Wall e Melzack - Textbook of Pain, 4º Ed, Londres, Churchill Livingstone, 1999.

Atualmente, o mecanismo fisiopatológico mais aceito para a neuralgia trigeminal clássica sugere que ela se desenvolve a partir de processo de desmielinização decorrente de esclerose múltipla, malformação de Chiari, presença de massa ou tumores dentro das cisternas em contato com a raiz do nervo trigêmeo e compressão neurovascular (Leclercq, 2013).

A compressão neurovascular é a causa mais comum, sendo responsável por 80 a 90% dos casos (Mac Laughlin et al, 1999). Esta teoria se apoia em exames de imagem, cirurgias subsequentes e em análises ultraestruturais de tecido neuronal, que apresentam alterações histológicas (Benes et al., 2005 e Cha et al., 2011).

Existe sugestão de que o contato de um vaso tortuoso ou anômalo, junto da artéria cerebelar superior ou um de seus ramos, que se encontra perpendicular à raiz nervosa do trigêmeo, na região da “zona de sua entrada” na ponte, provoque microtraumas, por sua pulsação, o que com o tempo, pode promover a desmielinização (Love et al., 2001).

Os exames de imagem assim como os exames eletrofisiológicos, bioquímicos e morfológicos do sangue e do líquido cefalorraquidiano podem ser recomendados para avaliar indivíduos com dor orofacial, especialmente quando há déficits neurológicos ou evidências de processos expansivos extra ou intracranianos, afecções vasculares, inflamatórias, infecciosas ou desmielinizantes no sistema nervoso (Teixeira, 2003).

6.4 - Diagnóstico Diferencial,

Dor orofacial é uma expressão utilizada para se referir a dor que está associada a tecidos moles e mineralizados (pele, vasos sanguíneos, ossos, dentes, glândulas ou músculos) da cavidade oral e da face, de acordo com a Sociedade Brasileira de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (SBDOF). A NT precisa ser distinguida dentre as inúmeras patologias que causam dor orofacial, para que seja implementado o tratamento adequado e se alcance o controle da dor.

Não é raro odontalgias confundir profissionais de saúde, que por falta de conhecimento ou experiência, chegam a realizar procedimentos desnecessários e por vezes, iatrogênicos. Tão intensa quanto a dor da NT, são algumas dores de origem dentária. O correto diagnóstico diferencial é extremamente importante, pois evita remoção de dentes saudáveis, realização de tratamentos endodônticos de elementos dentários que não apresentam alterações clínicas, entre outras situações que não irão solucionar, nem tão pouco promover alívio para o quadro doloroso decorrente da neuralgia trigeminal (III Congresso Brasileiro de Dor Orofacial realizado pela Sociedade Brasileira de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial - SBDOF).

Algumas dores orofaciais merecem atenção especial como por exemplo, a cefaleia em salvas, caracterizada por causar dor constante e profunda, ao contrário da neuralgia do trigêmeo que se caracteriza por dor lancinante e superficial. A disfunção da articulação temporomandibular (DTM) também pode imitar a NT, o que difere é que na primeira patologia a dor não é paroxística e nenhum ponto de gatilho pode ser identificado. Tem também a arterite temporal, que causa uma hipersensibilidade típica sobre a artéria temporal superficial, com conseqüente quadro de dor, porém esta não

se assemelha a um choque, e o paciente reclama de outros sintomas sistêmicos como mialgias. E para finalizar, a neuralgia facial atípica que não tem uma causa aparente, é referida nos planos profundos, tem duração e intensidade variáveis, é descrita como compressão, dolorimento, sensação de queimação, latejamento e aperto, porém sem paroxismos e se intensifica com o frio, pode causar fadiga e até depressão. Outras patologias que causam dores orofaciais que podem dificultar o diagnóstico definitivo da neuralgia do trigêmeo são: a dor mastigatória (Beel, 1991), neuralgia glossofaríngea, esfenopalatina e do vidiano (Araújo, 1983), neuralgias pós-herpéticas (Menezes, 1990), neuralgia paratrigeminal de Raeder (Vega et al., 1994), cefaléias primárias de curta duração (Monzillo et al., 2000), odontalgias (Doworkin e Burgess, 1987) e neuropatia trigeminal (Oliveira, 1991; Shafer, 1987).

Tabela - 4: Diferenciação entre Neuralgia do Trigêmeo e Odontalgias

Neuralgia do Trigêmeo	Odontalgias
Ausência de patologias dentárias clínicas e/ou radiográficas.	Nos estágios iniciais podem inexistir sinais clínicos e/ou radiográficos de patologias dentárias.
Insensibilidade dentária a percussão.	Normalmente tem dentes doloridos à percussão e/ou mastigação.
Polpa viva com resposta normal ao frio ou calor.	A dor pode acordar o paciente durante o sono. Neste caso é latejante, podendo acalmar com água fria e piorar com água quente.
Dor referida ao dente com zona de gatilho nas proximidades (gengiva ou tecidos adjacentes).	Dor normalmente desencadeada durante a mastigação ou ingestão de líquidos ou alguns minutos depois.
A zona de gatilho pode ser o dente: crise desencadeada por toque, escovação ou contato com tecidos subjacentes.	Crises precipitadas por alimentos com diferentes temperaturas.
Dor paroxística, em choque, duração de segundos.	Dor em pontada ou latejante durando minutos ou horas.
Teste terapêutico: anticonvulsivante pode melhorar ou eliminar a dor.	Teste terapêutico: anticonvulsivante não melhora ou elimina a dor.
Tratamento dentário como exodontias ou endodontias não eliminam a dor.	Tratamento dentário como exodontias ou endodontias eliminam a dor.

Adaptado (Sharav, 1994).

6.5 - Tratamento da Neuralgia do Trigêmeo

O conhecimento limitado sobre a etiologia e patofisiologia da neuralgia do trigêmeo faz com que o seu tratamento continue sendo um grande desafio para os profissionais de saúde (Das e Saha, 2001; Qin et al., 2008). O diagnóstico precoce e preciso da neuralgia do trigêmeo é fundamental para o sucesso das intervenções terapêuticas e pode reduzir ou eliminar os episódios de dor (Scrivani et al., 2005).

Para o tratamento da NT, a terapia farmacológica normalmente é a primeira opção, porém existe possibilidade de tentar tratar esta patologia através da realização de procedimentos cirúrgicos. A escolha pela terapêutica com fármacos e a necessidade ou não de cirurgia deve ser individualizada e de acordo com as particularidades e condições gerais do paciente (Cheshire, 2007).

A terapia com fármacos para controle das neuralgias teve um avanço considerável com o surgimento de uma nova droga anticonvulsivante, a carbamazepina (Tegretol), cuja a utilização foi iniciada no ano de 1962 por Blom (Graziani, 1995). Ela exerce efeitos antiepiléticos, por inibição dos canais para sódio voltagem-dependente (Siqueira e Teixeira, 2001) e atua nos reflexos polisinápticos bulbomedulares, promovendo inibição da transmissão sináptica ao nível do núcleo espinal do nervo trigêmeo (Araújo, 1982).

A carbamazepina tornou-se a droga anticonvulsivante de primeira escolha para o tratamento da neuralgia trigeminal, sendo eficaz em aproximadamente 60-80% dos casos (Paglioli et al., 1989). Porém a intoxicação aguda com a mesma pode desencadear irritabilidade exacerbada, confusão mental, convulsões, depressão respiratória e até levar o indivíduo ao estado de coma. Durante o tratamento crônico, efeitos indesejáveis como sonolência, vertigem, ataxia, diplopia e borramento visual são comuns, além de outros efeitos adversos como náuseas, vômitos, toxicidade hematológica severa (quadros de anemia aplástica e agranulocitose), reações cutâneas graves, entre outros (Goodman e Gilman, 2012). Outro fator complicador para o uso da carbamazepina se deve ao fato dela ser um poderoso indutor de enzimas microssômicas hepáticas, o que pode acelerar o metabolismo de muitos outros fármacos, como a fenitoína, contraceptivos orais, varfarina e corticosteroides, bem como dela mesma (Rang e Dale, 2016).

Para os casos de NT não responsivos à terapêutica com a droga antiepilética padrão (carbamazepina), surgiu a oxicarbazepina, que é um pró-fármaco, metabolizado pelo organismo a um composto que se assemelha muito à carbamazepina, se mostra efetiva desde o primeiro mês de tratamento, pois proporciona redução significativa da dor. Em geral, a oxicarbazepina é bem tolerada, porém como todo fármaco, desencadeia efeitos adversos e em alguns casos, podem apresentar repercussões importantes, contudo ela pode ser uma alternativa terapêutica (Gomez-Arguelles et al., 2008).

E para os casos de intolerância a estas drogas, existe a opção pela fenitoína (Waisburg e Alvarez, 1998). As fenitoínas são capazes de interferir na transmissão simpática ao nível do núcleo sensitivo do trigêmeo e o mecanismo de ação é por inibição dos canais para sódio, pois elas se ligam aos canais para Na⁺ voltagem dependentes na sua forma inativa e dificulta o influxo deste íon. A fenitoína ainda interfere na recaptação de noradrenalina, aumenta o nível de serotonina, causa redução nos níveis de glutamato e conseqüentemente pode aliviar a dor (Araújo, 1982), porém esta substância pode promover efeitos adversos como: vertigem, ataxia, cefaleia, nistagmo, hiperplasia gengival, anemias megaloblásticas, reações de hipersensibilidade cutânea e esta relacionada ao aumento de incidência de malformações fetais em crianças que nasceram de mães epiléticas que faziam uso deste fármaco (Rang e Dale, 2016).

O tratamento cirúrgico da neuralgia do trigêmeo está indicado para os casos de crises álgicas intensas e para aqueles onde o tratamento farmacológico não foi efetivo ou os pacientes não suportaram os efeitos adversos das drogas utilizadas. As opções cirúrgicas incluem a descompressão microvascular, descompressão por balão, termocoagulação por radiofrequência ou rizotomias, esta última técnica, consiste na secção parcial do nervo, e é o procedimento cirúrgico considerado mais drástico, e está indicado apenas para os pacientes que não obtiveram melhora com as demais terapias a que foram submetidos (Leocádio et al., 2014).

A termocoagulação do gânglio de Gasser é um outro tipo de cirurgia para controle da neuralgia do trigêmeo refratária, porém pode acarretar aneurisma e ruptura da parte petrosa da artéria carótida interna, estas lesões vasculares podem ser diagnosticadas por exames de imagens (Schmerber et al., 2008).

Cada técnica cirúrgica apresenta seus méritos e suas limitações. A descompressão microvascular parece oferecer a taxa mais elevada de satisfação e menor risco de recorrência (Tatli et al., 2008). Entretanto, por mais que cirurgias possam ser uma opção e até sejam efetivas para alguns casos, existe relato de parestesia facial e até mesmo de perda auditiva total de pacientes que foram submetidos à cirurgia de secção parcial do nervo trigêmeo, para tratamento da NT e relatos de dor facial recorrente ou persistente após sua realização. Para estes casos são mais indicados procedimentos de exploração da fossa posterior do crânio para descompressão microvascular, especialmente se outras cirurgias menos invasivas não promoveram redução da sintomatologia dolorosa na região orofacial (Amador e Pollock, 2008).

Já para os pacientes que são relutantes a qualquer intervenção cirúrgica, existe a opção por procedimentos minimamente invasivos, que consiste na injeção local de drogas ou álcool (McLeod e Patton, 2007). Esta terapêutica menos invasiva apresenta alta taxa de sucesso e baixa incidência de morbidade, contudo pode ser que o portador da NT necessite realizar estas injeções por várias vezes ao longo de sua vida (Li et al., 2008).

Além destes, existem tratamentos com toxina botulínica (Pedro et al., 2015), assim como práticas terapêuticas alternativas, como por exemplo: acupuntura (Ichida et al., 2016), que são indicados por alguns profissionais para tentar tratar a NT, porém não são consenso entre os estudiosos, justamente por não ter comprovação baseada em evidências científicas e só existem relatos de determinados pacientes que apresentaram alguma melhora.

7 - Sistema Canabinoide

7.1 - História da *Cannabis Sativa*

Desde a antiguidade a *Cannabis Sativa* é utilizada e reconhecida em diversas partes do mundo por apresentar propriedades terapêuticas. As primeiras evidências de sua utilização para estes fins datam do terceiro milênio a.C., através de relatos de que na China, no ano de 2737 a.C., o imperador Shen-Nung a prescrevia para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga (Bloomquist, 1968), enquanto que na Índia, ela era utilizada pelos antepassados por suas propriedades analgésicas, antieméticas e anticonvulsivantes (Robson, 2013).

A *Cannabis Sativa* foi introduzida na Europa no final do século XVIII quando Napoleão retornou do Egito com algumas amostras que logo despertaram o interesse dos estudiosos da época devido aos seus efeitos sedativos e no alívio da dor. Em 1839, o professor e médico inglês William O'Shaughnessy, que trabalhou na Índia com a planta e a utilizou para o tratamento de espasmos e convulsões associadas ao tétano, hidrofobia, cólera e delírio, publicou o primeiro artigo científico a respeito do assunto (Zuardi, 2006). No ano de 1844, ele retornou à Inglaterra e introduziu os estratos da erva na medicina ocidental, posteriormente ela chega aos Estados Unidos e passa a ser prescrita como medicação sedativa, hipnótica e anticonvulsivante, também sob a forma de extrato (Kalant, 2001).

Em meados do século XX, mais precisamente a partir de 1960, ocorreu aumento do consumo da *Cannabis Sativa* com finalidade recreativa, na América do Norte e Europa. A partir desse momento, vários estudos foram desenvolvidos a fim de desvendar o mecanismo de ação das substâncias derivadas desta planta e o seu potencial terapêutico (Zuardi, 2006).

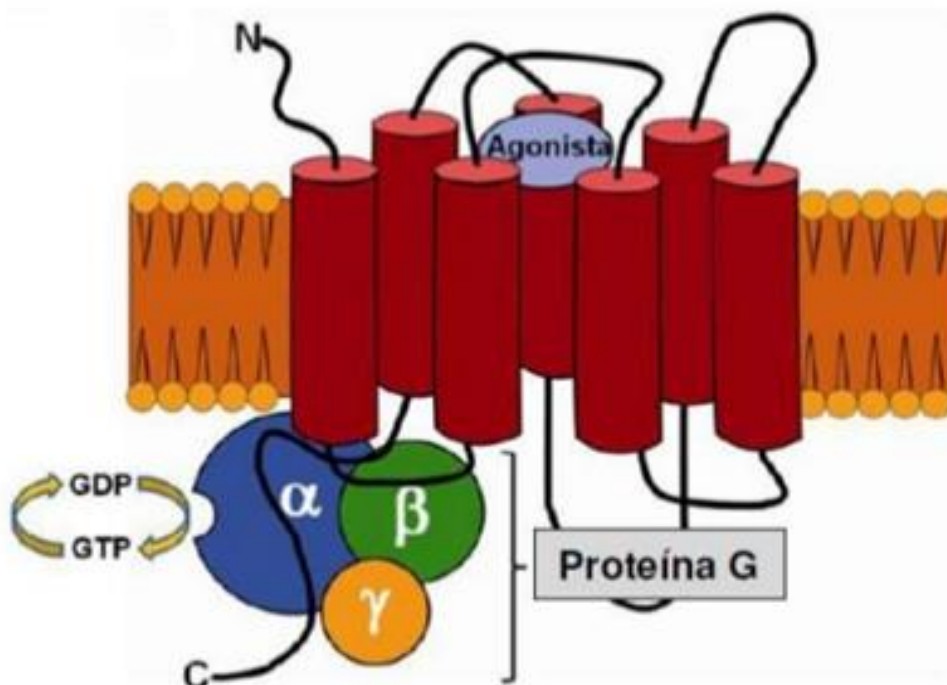
7.2 - Receptores canabinoides

No ano de 1988, o grupo de pesquisa do Dr. Howlett identificou áreas específicas do cérebro em que o principal composto ativo da *Cannabis Sativa*, o (THC) poderia se ligar (Devane, 1988) e em 1990, este receptor foi clonado e recebeu o nome de receptor canabinoide 1 (CB₁), posteriormente, em 1993 foi descoberta a existência do receptor canabinoide 2 (CB₂) (Howlett et al., 2002).

Inicialmente, o receptor CB₁ era conhecido como o subtipo do sistema nervoso central, devido a sua predominância nesta região, embora também fosse encontrado em outras estruturas, tais como baço e tonsila, e em menor quantidade na glândula adrenal, coração, útero, ovário, testículo e em nervos simpáticos. Já o receptor CB₂ era conhecido como o subtipo periférico, pois foi encontrado primeiramente apenas na periferia, em regiões marginais do baço, nas tonsilas e em células do sistema imune (Ameri, 1999), contudo este subtipo foi posteriormente encontrado no SNC (Fowler et al., 2001).

Os receptores canabinoides (RCB) pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e o exame da estrutura primária dos seus aminoácidos revela a presença de sete domínios trans-membrana, uma porção N-terminal extracelular e uma porção C-terminal intracelular. O mecanismo de transdução dos sinais dos RCB é dependente da participação da proteína G_i ou G_o, que inibe a adenilato ciclase e ativa quinases específicas, além disso, os receptores CB₁, são ainda capazes de modular canais iônicos para K⁺ e Na⁺ (Di Marzo et al., 1998; Lutz, 2002; Ameri, 1999).

Figura - 7: Desenho Esquemático do Receptor Canabinoide



Adaptado <https://pt.slideshare.net/biarochaferreira/via-de-sinalizao-da-protena-gadenilato-ciclase>.

7.3 - Endocanabinoides

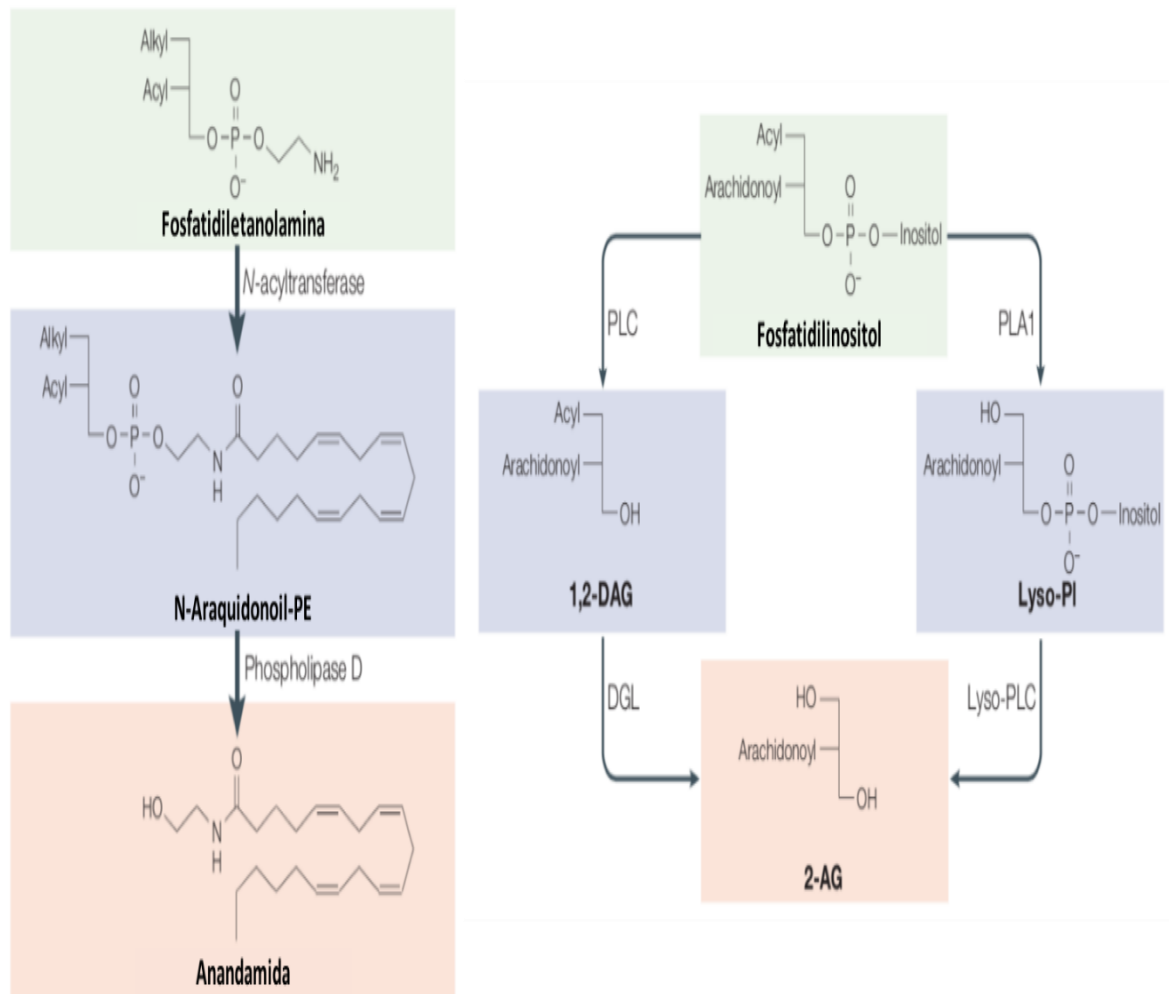
Os endocanabinoides são moléculas lipídicas sinalizadoras produzidas na membrana de células do tecido nervoso a partir de precursores de fosfolídeos (Di Marzo, 1998). Além de serem sintetizados desta forma, existem evidências de que os queratinócitos humanos possuem um "sistema endocanabinoide" funcional, e que possuem maquinaria bioquímica para a anandamida (AEA) se ligar, ser sintetizada, transportada e hidrolisada (Mac Carrone e et al., 2003).

Em 1990 foi descoberto o primeiro endocanabinoide, a araquidonil etanolamina, mais conhecida por anandamida ou apenas (AEA) (Devane et al., 1992), nos anos subsequentes, outros endocanabinoides foram identificados como o 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter. Estas moléculas apresentam eficácia e afinidade variável para os receptores CB₁ e CB₂ e algumas moléculas são capazes de ativar apenas um deles (Fonseca et al., 2013).

Uma vez sintetizados os agentes endocanabinoides são encontrados em diferentes concentrações no tecido nervoso, sendo a concentração de 2-AG em média 200 vezes maior que a da AEA, contudo este fato não altera a distribuição deles no encéfalo, pois ambos estão presentes em grande quantidade no tronco encefálico, estriado e hipocampo e em menores concentrações no córtex, diencéfalo e cerebelo, portanto parece não existir correlação entre concentração e distribuição de receptores canabinoides (Fride, 2002).

A anandamida e o 2-araquidonilglicerol são derivados do ácido graxo ômega 6, poliinsaturado, proveniente da dieta, que deriva de outros ácidos graxos essenciais. O precursor da anandamida é a N-araquidonilfosfatidiletanolamina (N-ArPE) que é formado através da ação da NAT (N-aciltransferase), uma enzima cálcio-dependente. A N-ArPE é clivada pela N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE)-fosfolipase D específica (NAPE-PLD) e da origem à anandamida e ao ácido fosfatídico. A biossíntese do 2-AG é iniciada pelo Ca²⁺ intracelular que induz a formação de diacilglicerol (DAG) na membrana através da estimulação da via da fosfatidil-inositol-fosfolipase (PI-PLC). O 2-AG é o produto da DAG-lipase (DAGL) que age no DAG (Di Marzo e Matias, 2005; Basavarajappa, 2007).

Figura - 8: Representação Esquemática da Síntese dos Endocanabinoides



Adaptado de Daniele Piomelli, Nature Reviews Neuroscience 4:873–884, 2003.

Tanto a AEA quanto o 2-AG não são sintetizados e armazenados em vesículas, mas são produzidos sob demanda e liberados imediatamente após a sua síntese (Van Sickle et al., 2005). Eles possuem propriedades canabimiméticas, ou seja, são capazes de ligar e ativar um ou mais subtipos de receptores canabinoides (Di Marzo, 1998). A anandamida se liga preferencialmente aos receptores do tipo CB₁ (Di Marzo, 2001) e o 2-araquidonilglicerol não é seletivo e, portanto, é capaz de ativar tanto receptores CB₁, como do tipo CB₂ (Mechoulam, 1995).

Finalizada a sua produção, os endocanabinoides, são liberados e passam a regular a transmissão sináptica inibitória (Guindon e Hohmann, 2009), além de estimular canais para potássio que resulta no aumento da saída desse íon e consequente hiperpolarização da célula (Lutz, 2002; Di Marzo et al., 1998; De Petrocellis et al., 2004).

No SNC, eles atuam como neurotransmissores retrógrados e são liberados por neurônios pós-sinápticos despolarizados e a partir daí se direcionam aos terminais pré-sinápticos, onde ativam os receptores canabinoides através de um mecanismo de sinalização retrógrada (Alger, 2002). O processo de sinalização dos endocanabinoides se encerra com o início do processo de degradação.

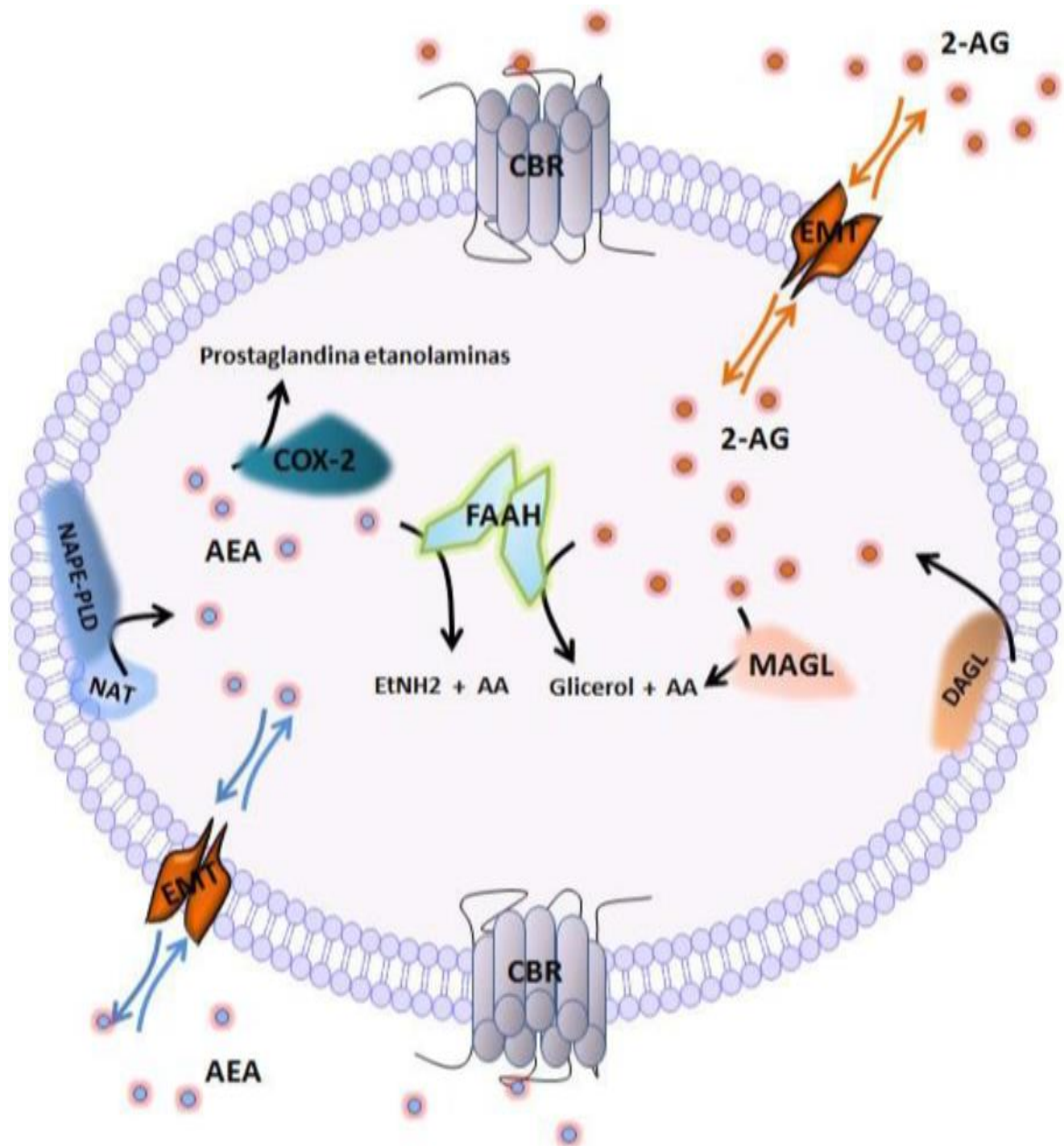
7.4 - Captação e Degradação dos Endocanabinoides

Diversas enzimas estão envolvidas no processo de captação e degradação dos endocanabinoides. Para que ocorra a sua degradação, eles necessariamente precisam ser captados e interiorizados, e isso ocorre devido a existência de um sistema específico facilitado por um transportador presente na membrana plasmática, chamado de transportador de membrana de endocanabinoides (EMT) (Beltramo et al., 1997; Pacher, 2006).

Uma vez internalizados, os endocanabinoides são degradados por meio da hidrólise enzimática mediada por enzimas intracelulares específicas (Di Marzo, 2008), a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), localizada em neurônios pós-sinápticos (Seierstad e Breitenbucher, 2008), e a monoacilglicerol lipase (MGL) localizada em neurônios pré-sinápticos (Dinh et al., 2002). No interior dos neurônios, a FAAH e a MGL hidrolizam a AEA (Seierstad e Breitenbucher, 2008) e o 2-AG (Dinh et al., 2002) e liberam ácido araquidônico e etanolamina (Di Marzo, 1994) e ácido graxo e glicerol (Guindon e Hohmann, 2009) respectivamente, como subprodutos.

Concentrações elevadas de FAAH e EMT são encontradas nas regiões do encéfalo que possuem uma grande densidade de CB₁, como por exemplo hipocampo, cerebelo e córtex cerebral (Fride, 2002; Basavarajappa, 2007).

Figura - 9: Ilustração do Transporte e Degradação dos Endocanabinoides



Adaptado Acta Farmacêutica Portuguesa 2013.

7.5 - Uso Experimental de Canabinoides

Diversas pesquisas relacionadas ao sistema canabinoide foram e continuam sendo desenvolvidas, com o propósito de desvendar os mecanismos de ação das diversas substâncias envolvidas com este sistema, bem como os seus possíveis efeitos no organismo.

Dois estudos realizados para demonstrar o potencial antinociceptivo periférico dos canabinoides, usaram anandamida (AEA), ambos comprovaram que tal substância é capaz de reduzir a hiperalgesia via receptor CB₁ (Richardson et al., 1998 e Khasabova et al., 2008), um desses estudos afirma inclusive que a AEA é responsável por inibir a nocicepção induzida pela formalina por ativar receptores CB₁ periféricos (Calignano et al., 1998). Já outro trabalho demonstrou aumento da expressão dos receptores CB₁ na região do tálamo contralateral em modelo de dor neuropática, este fato pode explicar a maior eficiência analgésica dos canabinoides nos casos de dores crônicas. A ativação dos receptores CB₁ parece estar relacionada com propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas (Duran et al., 2004).

Três outros estudos para avaliar a eficácia da *Cannabis Sativa* no tratamento da dor neuropática foram citados na revisão de Brucki et al., 2015. No primeiro deles o canabinoide foi indicado como analgésico adjuvante no tratamento de dor central em pacientes com esclerose múltipla (Zajicek et al., 2012), no segundo foi utilizado para controle de dor neuropática pós-traumática ou pós- cirúrgica (Ueda et al., 2014) e no terceiro foi prescrito para redução de dor neuropática em pacientes com imunodeficiência humana HIV (Ellis et al., 2009), em todos eles, a *Cannabis Sativa* demonstrou ser efetiva na redução da sintomatologia dolorosa.

Na atualidade existe perspectiva de que o sistema canabinoide através da sua sinalização desempenhe importante função na neuromodulação e neuroproteção e esteja relacionado com várias patologias (Galve – Roperh et al., 2007). De acordo com esta ideia, vários trabalhos foram desenvolvidos e apontam a participação de canabinoides exógenos e/ou endocanabinoides no processo de proteção do sistema nervoso, bem como envolvimento na proliferação, controle e diferenciação de suas células (Grundy et al., 2001; Mato et al., 2003; Gilbert et al., 2007).

A capacidade neuroprotetora dos canabinoides em modelos de neurotoxicidade, como hipóxia aguda, excitotoxicidade, e modelos de estresses oxidativos e traumáticos, tanto in vitro como in vivo, parece estar relacionada com a inibição da liberação sináptica de glutamato, uma vez que o glutamato no meio extracelular demonstrou ser prejudicial aos neurônios presentes em cultura (Van Der Stelt et al., 2002; Jackson et al., 2005).

Os efeitos neuroprotetores associados aos canabinoides foram observados em cultura de neurônios corticais após indução de morte celular por oxidação, estes foram

relacionados aos receptores CB₁ e à proteína quinase A (Kim et al., 2005), outros estudos são mais específicos e apontam que os canabinoides atuaram na redução ou no bloqueio da liberação do cálcio intracelular em condições de neurotoxicidade e a neuroproteção é resultado da redução da proteína quinase A dependente de AMPc, mediada pelos receptores CB₁ (Zhuang et al., 2005). Embora muitos trabalhos creditem efeitos neuroprotetores aos canabinoides, em diversos modelos de neurotoxicidade, os mecanismos exatos ainda não são conhecidos (Marsicano et al., 2002).

Recentemente os canabinoides endógenos e seus receptores vem sendo apontados como mediadores em processos de plasticidade em várias estruturas do SNC, como estriado dorsal, núcleo acumbens, amígdala, hipocampo, cerebelo entre outros. Determinados mecanismos onde o sistema canabinoide parece envolvido com os eventos de remodelação, já foram descritos e, de maneira geral, a plasticidade ocorre a curto e a longo prazo, Contudo, ainda não existe uma demonstração específica de como os canabinoides participam deste processo (Chevaleyre et al., 2006; Hashimoto et al., 2007; Basavarajappa et al., 2014).

Foram encontrados ainda estudos que relacionam a ação do sistema canabinoide à plasticidade fisiológica neuronal em processos de memória e aprendizado (Revisado por Freunde et al., 2003; Riedel e Davies, 2005; Laviolette e Grace, 2006). Exemplo disto, é o estudo de (Álvares et al., 2006) que descreve a participação do sistema canabinoide na consolidação da memória aversiva em ratos. Neste trabalho os autores afirmam que a ativação dos receptores CB₁ no hipocampo, é capaz de inibir a liberação do neurotransmissor GABA, o que conseqüentemente colabora para a memória aversiva nos animais.

O fato do sistema canabinoide ter se tornado alvo de atenção em estudos comportamentais com animais, provavelmente se deve a localização dos seus receptores em áreas relacionadas com respostas defensivas, como hipotálamo, amígdala e outras regiões do SNC (Moreira e Lutz, 2008; Almeida-Santos e Moreira 2013). Um outro exemplo da experimentação de canabinoides associado à memória, aprendizado e condicionamento, foi a pesquisa realizada com administração de anandamida ou uso do inibidor do seu transportador, que promoveu redução dos níveis de ansiedade em animais submetidos ao medo condicionado e ao teste de vocalização induzida pelo isolamento (Patel et al., 2005; Lisboa et al., 2008).

7.6 - Uso Clínico de Canabinoides

A descoberta do sistema canabinoide e a consolidação da sua participação na homeostasia de vários sistemas biológicos reavivou o interesse dos pesquisadores pelas substâncias que podem modular o sinal canabinoide e por seus possíveis efeitos terapêuticos (Pertwee, 2012). As pesquisas ganharam legitimidade após a identificação da estrutura química da principal substância extraída da *Cannabis Sativa*, da possibilidade de obtenção de seus componentes isolados e do conhecimento de como eles poderiam atuar no organismo. Além do seu princípio ativo, o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), até o momento são conhecidas outras 65 substâncias, que são chamadas fitocannabinoides (FC) (Revisado por Bonfá, 2008).

Diversos estudos pré-clínicos demonstraram que os canabinoides são capazes de bloquear a resposta da dor nos modelos testados assim como atuar em outras patologias, porém sua utilização não é propagada, uma vez que a planta é considerada droga ilícita na maioria dos países e os seus extratos podem apresentar efeitos psicotrópicos (Walker, 2002).

O primeiro medicamento obtido diretamente da *Cannabis Sativa* foi sintetizado pelo laboratório britânico GW Pharmaceuticals a partir dos princípios ativos do THC e do canabidiol, um canabinoide sem efeito psicotrópico. O produto chegou ao mercado com o nome de (Sativex®) com apresentação em spray oral, indicado para pacientes com dores oncológica, neuropática e esclerose múltipla. O fármaco também é comercializado no Canadá (Barnes, 2006).

Existe também disponível com finalidade medicinal o THC sintético, que é denominado dronabinol e tem nome comercial de (Marinol®), indicado para redução da pressão intraocular e utilizado no tratamento do glaucoma (Plange, 2007). Estudos clínicos desenvolvidos com 204 portadores do vírus da imunodeficiência adquirida e 469 pacientes com câncer terminal e síndrome de anorexia-caquexia indicou o dronabinol para aumentar o apetite e manutenção do peso corporal (Duran, 2004).

Além do THC e dos seus análogos a *Cannabis Sativa* possui outros canabinoides com efeito terapêutico (Elsohly, 2005). Entre eles, está o canabidiol (CBD), que é bastante estudado, porém ainda não teve o seu mecanismo de ação completamente esclarecido. Embora apresente baixa afinidade para os receptores canabinoides, o CBD parece bloquear a receptação e degradação da anandamida, possui

propriedades agonistas para os receptores da serotonina (Russo, 2005), tem potencial anticonvulsivante e adicional atividade psicomimética, capaz de atenuar os efeitos ansiogênicos relacionados às doses elevadas de THC, o que justifica a sua associação no produto Sativex®.

Outro canabinoide sintético, nabilona, foi submetido a testes para avaliar a sua eficácia em pacientes com dor secundária a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, dor orofacial e neuropatia periférica. A nabilona tem nome comercial de (Cesamet®) e está liberada para consumo no Canadá (Honório, 2006). É utilizada para alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais, ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos (Berlach, 2006).

Figura - 10: Imagem do 1º Medicamento Sintetizado a partir da *Cannabis Sativa*



<http://www.farmaceuticas.com.br/primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa-e-registrado>

7.7 - Utilização de Canabinoides em Dores Neuropáticas Orofaciais

Parece, ser consenso entre os estudiosos, que canabinoides sejam efetivos na promoção da analgesia em dores crônicas de diversas etiologias, principalmente para as de origem neuropáticas associadas a diabetes, vírus da imunodeficiência humana, esclerose múltipla, artrite reumatoide grave e fibromialgia. Eles também apresentaram resultados satisfatórios para controle das dores de origem oncológica, pós-traumáticas, pós-cirúrgicas e neuropatias periféricas (Ware et al., 2010).

Os canabinoides sobretudo, demonstraram efeito benéfico para os indivíduos com dor neuropática severa, que sofriam prejuízos na sua vida diária e não obtiveram resposta aos tratamentos com fármacos convencionais ou apresentaram baixa tolerabilidade a estes, em função dos seus efeitos adversos (Grotenhermen e Miiller, 2012; Fine e Rosenfeld, 2013; Kahan et al., 2014).

A substância canabinoide sintética, nabilona, apresentou resultados positivos quando foi submetida a testes para controle de dores orofaciais, inclusive para as neuropáticas, como a neuralgia trigeminal (Honório, 2006).

McDonough et al., em 2014 publicou artigo de revisão que investigou o potencial terapêutico de canabinoides em dores neuropáticas orofaciais. Após estudo de diversos trabalhos, ele conclui que os canabinoides podem ser uma estratégia para tratar patologias como a síndrome da boca ardente, dor facial idiopática persistente, neuralgia pós-herpética e neuralgia trigeminal, dadas as propriedades analgésicas bem definidas destas substâncias e as evidências de que elas podem atuar nos mecanismos fisiopatológicos das dores orofaciais neuropáticas.

Em todas as fontes pesquisadas na literatura científica para a realização deste trabalho não foi encontrado nenhum exemplo exclusivo de aplicação clínica de canabinoides no tratamento da NT, no entanto, foram encontrados trabalhos do pesquisador Liang, que desenvolve estudos experimentais com canabinoides na neuralgia do trigêmeo. No seu artigo "The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain" publicado no ano de 2007, ele utiliza um modelo animal para estudar dor neuropática do trigêmeo (Imamura et al., 1993; Vos et al., 1994). O modelo experimental utilizado são ratos, com uma lesão de constrição crônica do nervo infraorbitário, que é uma ramificação do nervo trigêmeo, que apresentam sinais de anormalidades comportamentais

sugestivos de dor quando são submetidos a estímulos mecânicos de baixa intensidade (Vos et al., 2000) e hiperalgesia térmica (Imamura et al., 1997).

Liang optou por desenvolver o referido estudo após obter evidências de que os canabinoides podem atuar como importantes moduladores negativos da transmissão nociceptiva na camada superficial do subnúcleo caudal trigeminal, uma região retrógrada nociceptiva do SNC (Liang et al., 2004a; Liang et al., 2004b).

Para tentar comprovar o potencial terapêutico dos canabinoides na NT, foi utilizado o modelo animal anteriormente mencionado e dois canabinoides sintéticos, denominados WIN 55,212-2 e HU210. O estudo defende que canabinoides sintéticos, através de administração sistêmica, exercem efeitos benéficos no controle da sintomatologia dolorosa neste modelo experimental e que estes efeitos estão relacionados a dose e à ativação dos receptores CB₁. Outro achado do trabalho, foi a constatação da regulação positiva dos receptores CB₁ dentro das lâminas superficiais do núcleo caudal trigeminal após lesão do nervo periférico.

Os resultados confirmaram que os dois canabinoides sintéticos são capazes de atenuar a hiper-reatividade para estímulos mecânicos e térmicos, porém os mecanismos não foram determinados, suspeita-se que os canabinoides possam atuar pré-sinápticamente inibindo a transmissão glutamatérgica aferente primária dentro da camada superficial do núcleo caudal trigeminal (Liang et al., 2004), no entanto, envolvimento de outros mecanismos periféricos não podem ser descartados. Em síntese, os resultados do referido estudo levaram os autores a conclusão de que a administração sistêmica de canabinoides sintéticos podem desencadear inibição da alodinia e da hiperalgesia, que estes efeitos ocorrem em função da ativação de receptores CB₁ e que os canabinoides podem ser uma abordagem terapêutica promissora para o manejo clínico de distúrbios de dor neuropática.

Além dos trabalhos de Liang, outros estudos anteriores (Lichtman e Martin, 1991; Smith et al., 1998; Welch et al., 1998; Palazzo et al., 2001 e Pertwee, 2001) já comprovaram que os canabinoides podem desempenhar atividade antinociceptiva em modelos animais de dor através da coluna vertebral e por meio de mecanismos supraespinhais. Em confluência com a ideia de que os canabinoides sejam de fato eficazes para o controle da sintomatologia dolorosa, existem fortes evidências que apoiam a eficácia deles no alívio da dor neuropática experimental induzida por inflamação periférica (Martin et al., 1999).

8. Discussão sobre o Tema

8.1 - Prós e Contras o Uso de Canabinoides

A descoberta do sistema canabinoide nas últimas décadas já permitiu a ciência elucidar inúmeros questionamentos sobre o modo de ação das substâncias derivadas da *Cannabis Sativa*, dos seus análogos sintéticos, bem como dos canabinoides endógenos no organismo. É de suma importância o investimento e a continuidade dos estudos em torno deste sistema, uma vez que ele tem amplo espectro de ação, e esta relacionado com diversos mecanismos de regulação e controle da homeostase sistêmica, tanto a nível central, quanto periférico.

São várias as evidências científicas e clínicas do potencial terapêutico dos canabinoides. Embora a maior parte dos produtos utilizados até o momento estejam relacionados aos agonistas e antagonistas dos seus receptores, e tenha sido desenvolvidos com base na estrutura química do THC, de seus derivados ou dos endocanabinoides, e a atuação deles esteja basicamente dependente da inibição das enzimas de síntese e / ou degradação, dada a gama de ação fisiológica e os diversos mecanismos biológicos com os quais os canabinoides estão envolvidos, muitos enigmas ainda precisam e devem ser desvendados.

Apenas a possibilidade de se obter novos fármacos, com menores efeitos adversos, maior aceitabilidade por parte dos pacientes e talvez mais potentes e efetivos que os fármacos tradicionais, ou mesmo como alternativa para as situações onde estes não funcionam ou os pacientes já não suportam os seus efeitos colaterais, como é o caso da neuralgia trigeminal, assim como outras dores orofaciais neuropáticas, já justifica a necessidade de se investir nas pesquisas em torno do sistema canabinoide.

Outros dois pontos favoráveis para buscar neste sistema um possível caminho para o tratamento da neuralgia do trigêmeo e até demais neuropatias orofaciais é o fato dos canabinoides não causarem dependência física, portanto a interrupção do seu uso não é capaz de desencadear síndrome de abstinência e o outro é em função deles serem considerados bastante seguros em relação à intoxicação aguda em humanos, uma vez que a sua dose letal é muito grande (Honório, 2006).

Além dos novos possíveis fármacos advindos das pesquisas com os canabinoides, demais estudos com as substâncias relacionadas a este sistema, poderão

culminar com outras descobertas científicas, proporcionar avanços nas áreas de neurociências, neuroanatomia, parte comportamental e até colaborar para o aprimoramento dos medicamentos disponíveis na atualidade. Ainda mais indivíduos, além dos que hoje já desfrutam dos efeitos terapêuticos positivos oriundos dos canabinoides, como por exemplo os portadores de dores neuropáticas, crises convulsivas, entre outras patologias, poderão se beneficiar, ter melhor qualidade de vida, e até retomar atividades suspensas em função das consequências de suas doenças.

O uso de canabinoides no entanto apresenta restrições, uma vez que a ciência já reconhece muitos dos seus efeitos adversos. Na atualidade existe contra-indicações bem definidas para pacientes jovens, pois o uso por parte destes, pode aumentar os riscos de transtornos psicossociais, ideias suicidas, favorecer o consumo de outras drogas ilícitas, bem como a longo prazo comprometer a função cognitiva.

Estudos observacionais desenvolvidos em países como Suécia, Nova Zelândia, Holanda e Alemanha, apresentaram relação entre o uso de canabinoide e a ocorrência de distúrbios psiquiátricos em pacientes com histórico anterior ou presença de psicose em parentes de primeiro grau (Volkon et al., 2014). Embora o uso terapêutico de derivados da *Cannabis Sativa* possam promover efeitos colaterais de ordem psíquica, estes são mais discretos se comparados com os efeitos promovidos pelo uso recreativo, uma vez que neste são inalados cerca de 1 a 3 gramas da planta sem nenhum beneficiamento, sem considerar que nesses casos pode haver ainda mistura de outras substâncias psicoativas, enquanto que a dosagem medicinal é restrita a aproximadamente 1 grama/dia (Honório et al., 2006).

Além das alterações comportamentais originadas dos efeitos psicoativos dos canabinoides, reações indiretas dessa estimulação podem culminar com liberação de catecolaminas, que promovem vasoconstrição e taquicardia, que são efeitos altamente indesejados principalmente para os pacientes com doenças cardiovasculares, como angina e arritmia, e para pacientes com doenças cerebrovasculares, como aneurismas e tumores. A utilização de canabinoides também não é recomendada para gestantes, devido aos riscos de malformação do feto e ainda deve-se evitar prescrever-los aos pacientes com desordens de humor, que apresentam quadros de ansiedade, para tabagistas e etilistas crônicos ou indivíduos com história de abuso de benzodiazepínicos ou outros fármacos psicotrópicos (Bonfá

et al., 2008; Grotenhermen et al., 2012; Brucki et al., 2015; Kahan et al., 2014; Schrot et al., 2016).

Um ponto que deve ser ressaltado é o fato de não existirem relatos de overdose por uso de *Cannabis Sativa*, pois há baixa quantidade de receptores no tronco cerebral, o que torna o risco de depressão cardiorrespiratória muito raro (Bonfá et al., 2008; Grotenhermen et al., 2012; Cooper et al., 2013; Kahan et al., 2014; Brucki et al., 2015), se comparado com outras classes de fármacos, como opioides e antidepressivos.

Em função destas limitações que recaem sobre o uso canabinoídes é cada vez maior o número de pesquisadores que estão redirecionando os seus estudos em busca de novas substâncias capazes de bloquear os receptores canabinoídes, ou que atuam nas enzimas de síntese e / ou degradação e que apresentam menores efeitos colaterais e menos resistência por parte da população. As pesquisas que caminham nessa direção tem apresentado resultados positivos, como por exemplo no caso do antagonista do receptor CB₁, Rimonabant, SR141716, que em estudo clínico demonstrou ser eficiente para reduzir a ingestão de alimentos por parte dos animais observados (Van Gaal et. al., 2005).

Os efeitos indesejados dos canabinoídes no SNC estão relacionados a estimulação por agonistas totais do receptor CB₁, por esta razão estuda-se também a utilização de agonistas parciais, com o intuito de evitar os efeitos psicotrópicos secundários resultantes dos agonistas totais, uma vez que existe constatação de que o uso de agonistas parciais leva a uma menor prevalência de efeitos adversos, com manutenção da eficácia farmacológica (Moreira e Cripp, 2009).

O maior conhecimento a respeito do sistema canabinoide, a confirmação da presença de seus receptores no SNC e SNP, bem como o envolvimento dos CB com as diversas vias de transmissão da dor, credencia o investimento em estudos em torno deste sistema para a busca de mais uma alternativa terapêutica para o controle da sintomatologia dolorosa, ainda que eles apresentem algumas restrições, pois determinado estudo de revisão no qual foram analisados 30 artigos randomizados, apontou que em 25 deles foi observada resposta analgésica significativa com o uso de canabinoídes (Lynch, 2015). Além deste estudo, outros também apresentam resultados positivos em relação a demais alterações, como insônia, rigidez muscular e espasticidade (Hornby et al., 2009). Tais estudos servem para comprovar que o uso

terapêutico de canabinoides já é uma realidade e sinaliza o quanto eles poderão ser eficientes para tratar várias outras patologias além da dor.

Além desses fatos o uso de canabinoides apresenta resultados favoráveis, quando comparado ao uso de placebo (Ellis et al., 2009; Issa et al., 2014), este é mais um dado que comprova o potencial terapêutico destas substâncias e reforça a necessidade de buscar novos fármacos a partir do sistema canabinoide. Ainda que fármacos canabinoides possam apresentar restrições para grupos específicos e efeitos adversos à alguns indivíduos, isso não é justificativa para deixar de se investir neste sistema, pois os fármacos convencionais também apresentam suas contraindicações e efeitos colaterais indesejados, porém quando são bem indicados podem ser efetivos para tratar inúmeras doenças na maior parte da população.

Para o caso específico da neuralgia do trigêmeo que provavelmente se manifesta por ativação nociceptiva devido à compressão vascular do nervo trigêmeo e a processos neurodegenerativos, é relevante investir na busca de fármacos com alta afinidade para receptores canabinoides periféricos, que poderão atuar para inibir a ativação indesejada de nociceptores, através do bloqueio dos canais para Na^+/K^+ , o que deixa a célula neuronal hiperpolarizada, impede a propagação do impulso nervoso e conseqüentemente impede a ocorrência da dor. Outro caminho para tratar a NT, seria desenvolver fármacos ou estratégias terapêuticas a partir dos canabinoides que pudessem favorecer o processo de remodelação neural do nervo trigêmeo, ou seja impedir a desmielinização do neurônio, que promove mudanças na transmissão do impulso nervoso e acarreta episódios de dor. O ideal em ambas as situações seria tratar a patologia em nível periférico, sem promover a ativação de CB_1 no SNC, que parece ser responsável pela maior parte dos efeitos adversos dos canabinoides.

Para as demais dores neuropáticas orofaciais, é necessário entender a fisiopatologia de cada doença, para procurar desenvolver fármacos canabinoides que possam atuar em pontos específicos onde ocorrem as alterações indesejadas. O ideal, assim como no caso da NT é que sejam desenvolvidos fármacos que atuam no SNP, para se evitar os efeitos psicoativos dessas substâncias no SNC e restabelecer a homeostase em cada caso.

9. Considerações Finais

A neuralgia do trigêmeo continua sendo um grande desafio para a ciência, pois a sua etiologia ainda não é bem definida, assim como também não existe até o momento um tratamento de fato efetivo para o controle da patologia.

A falta de identificação dos mecanismos neurofisiológicos específicos, associada a inexistência de conhecimentos detalhados sobre os fatores desencadeantes, bem como a raridade de modelos de pesquisas direcionados para estudar alterações que afetam o nervo trigêmeo, entre outros empecilhos, provavelmente sejam motivos que limitam o desenvolvimento de novos estudos e desencoraje os pesquisadores a investir em trabalhos em torno da NT.

Os fatos anteriormente mencionados, provavelmente contribuíram para ter havido muita dificuldade para se encontrar artigos e outras publicações relevantes e atuais na literatura científica, a respeito da neuralgia trigeminal e ficou ainda mais complicado, quando foi pesquisado este tipo de neuralgia associada ao termo canabinoides nos sites de busca.

Após os estudos dos artigos utilizados para elaboração deste trabalho e com base na hipótese de Turp e Gobetti de 1996, que propõe que a neuralgia do trigêmeo se manifesta em decorrência de processos neurodegenerativos associados ao envelhecimento, assim como a processos nociceptivos desencadeados devido a compressão vascular do nervo trigêmeo, e que parece ser uma ideia comum entre os pesquisadores do assunto, somados aos achados que demonstraram o potencial antinociceptivo dos canabinoides, como comprovado pelas pesquisas de Richardson et al., em 1998 e Khasabova et al., em 2008, canabinoides poderão ser no futuro um novo instrumento para controle da dor.

Em confluência com a ideia de que os canabinoides possam ser utilizados para tratar a dor, existem fortes evidências que sustentam a eficácia deles também no alívio da dor neuropática experimental induzida por inflamação periférica (Martin et al., 1999), e muito possivelmente no futuro novos fármacos originados da *Cannabis Sativa* ou sintetizados em laboratórios poderão ser encontrados nas prateleiras das farmácias entre os demais medicamentos comercializados para tratar a NT, assim como as demais dores orofaciais neuropáticas.

Além destes trabalhos, que evidenciam o potencial terapêutico dos canabinoides nos controle da dor, existem outros que apresentam perspectiva de que o sistema

canabinoide através da sua sinalização desempenhe importante função na neuromodulação e neuroproteção e esteja relacionado com várias patologias como estudado por Galve – Roperh em 2007 e ainda que os canabinoides exógenos e / ou endocannabinoides estão envolvidos com o processo de proteção do sistema nervoso, bem como participam da proliferação, controle e diferenciação de suas células como descrito por Grundy et al., 2001; Mato et al., 2003; Gilbert et al., 2007, que reforçam a ideia de que canabinoides poderão ser usados para tratar a NT, uma vez que muitos pesquisadores apontam os processos neurodegenerativos como uma possível fisiopatologia.

Neste mesmo caminho de que canabinoides possam estar envolvidos com o processo de regeneração neuronal, são encontrados na literatura científica estudos que relacionam o sistema canabinoide com a plasticidade fisiológica neuronal como revisado por Freunde et al., 2003; Riedel e Davies, 2005; Laviolette e Grace, 2006.

De forma geral a presente revisão, revela a ampla aplicabilidade dos canabinoides no tratamento de várias doenças, demonstra o potencial terapêutico destas substâncias para o controle da dor, para outras patologias que atingem o sistema nervoso, expressa a importância da necessidade de demais estudos e outros experimentos que permitam ampliar o conhecimento sobre eles e acredita que no futuro uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da neuralgia do trigeminal e demais dores orofaciais neuropáticas possa surgir a partir do sistema canabinoide.

Referências Bibliográficas

- Alger, B. E. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in Neurobiology*, v.68, p. 247-86, 2002.
- Almeida-Santos, A.F. e Moreira, F.A. Role of TRPV1 receptors on panic-like behaviors mediated by the dorsolateral periaqueductal gray in rats. *Pharmacol. Biochem Behav.*, v.105, p.166-172, 2013.
- Álvares, L.O., Genro, B.P., Vaz Breda, R., Pedroso, M.F., Da Costa, J.C., Quillfeld, T.J.A. AM 251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. *Brain Res*, v.1075, p. 60-67, 2006.
- Amador, N., Pollock, B.E. Repeat posterior fossa exploration for patients with persistent or recurrent idiopathic trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg., Charlottesville*, v. 108, n. 5, p. 916-920, 2008.
- Ameri, A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog. Neurobiol.* v. 58, p. 315-348, 1999.
- Araújo, I.S. Tratamento da neuralgia do trigêmeo, *F. Med.*, v.84, n.4, p.177-180, 1982.
- Araújo, I. S. Algas da Face. *F. Med.*, v.86, n.5, p.337- 339, 1983.
- Barnes, M.P. Sativex®: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain, *Exp. Opin. Pharm.*, v.7, p. 607-615, 2006.
- Basavarajappa B.S. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein. Pept. Lett.*, v. 14, p. 237-246, 2007.
- Basavarajappa B. S. et al., Elevation of Endogenous Anandamide Impairs LTP, Learning and Memory through CB1 Receptor Signaling in Mice, v. 24, n.7, p. 808-818, 2014.
- Basbaum, A., Clanton, C.H., Fields, H.L. Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc. Natl. Ac. Sci. (USA)*, v. 73, p. 4685-4688, 1976.
- Basbaum, A. Anatomical substrates of pain and pain modulation and their relationship to analgesic drug action. In: Kuhar, M., Pastemak, G., eds *Analgesic: Neurochemical behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven Press, p. 97-123, 1984.
- Basbaum, A., Fields, H.L. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Melzack & Wall *Text Book of Pain*, p. 243-257, 1999.
- Bassanezi, B.S.B., Oliveira Filho, A.G.D.E. Analgesia pós-operatória. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia*, v. 33 n. 2, p. 116-122, 2006.

Beltramo, M., Stella, N., Calignano, A., Lin, S.Y., Makriyannis, A., Piomelli, D. Functional role of high affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science*, v. 277, p. 1094-1097, 1997.

Bell, W.E. *Dores orofaciais: classificação, diagnóstico e tratamento*, 3° ed. Rio de Janeiro, Editora Quintessence, 1991.

Benes L., Shiratori K., Gurschi M., et al. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg.*, v. 28, p. 131-136, 2005.

Bennett, M.I., Simpson, K.H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med.*, v. 18, p. 5-11, 2004.

Berlach, D.M., Shir, Y., Ware, M.A. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med.*, v. 7, p. 25-29, 2006.

Besson, J.M., Chaouch, A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Reviews*, p. 67-186.1987.

Bevan, S., Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. In: Melzack, R., Wall, D., (Eds.) *Textbook of pain*. 4°ed. London: Churchill Livingstone, Cap.3, p. 85-103, 1999.

Bloomquist, E.R. *Marijuana*, Beverly Hills, California, Glencoe Press, v.19, 1968.

Bonfá, L., Vinagre, R.C.O., Figueiredo, N.V. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 58, n.3, p. 267-79, 2008.

Bonica, J. J. Definitions and Taxonomy of Pain. In: *The Management of Pain*, vol. I, 2° ed., Lea e Febiger, Philadelphia, 1990.

Brodal, A. *Anatomia Neurológica com Correlações Clínicas*. 3° ed. São Paulo: Livraria Roca Ltda., p.409-428, 1984.

Brucki, S.M.D., Frota, N.A., Schestatsky, P., et al. Cannabinoids in neurology, *Brazilian Academy of Neurology.*, *Arq. Neuropsiquiatr.* V.73, n.4, p. 371-374, 2015.

Buscaino, G.A. Fisiologia della nevralgia essenziale del trigemino. *Acta Neurol.*, Napoli, v.35, p.137- 144, 1980.

Calignano, A., L., Rana, G., Giuffrida, A., Piomelli, D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*, v.394, n.6690, p.277-281, 1998.

Carneado, R. et al. Neuropathic pain as the reason for visiting Neurology: an analysis of its frequency. *Rev. Neurology Dec* 1-15, v.41, n.11, p.643-648, 2005.

Carpenter, M.B. *Neuroanatomia Humana*. 7° Ed. Rio de Janeiro, Editora Interamericana, 1978.

Carstens, E., Gilly, H., Schreiber, H., Zimmermann, M. Effects of midbrain stimulation and iontophoretic application of serotonin, noradrenaline, morphine and GABA on electrical thresholds of afferent C- and A-fibre terminals in cat spinal cord. *Neuroscience*. v.21, n.2, p.395-406, 1987.

Cha, J., Kim, S., Kim, H., et al. Trigeminal neuralgia: Assessment with T2 Vista and Flair Vista fusion imaging. *Eur. Radiol.*, v. 21, p. 2633-2639, 2011.

Chapman, C. R., Gavrin, J. Suffering: the contributions of persistent pain. *The Lancet*. V. 353, p. 2233-2237, 1999.

Cheshire, W.P. The shocking tooth about trigeminal neuralgia. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 342, p. 26, 2003.

Cheshire, W.P. Trigeminal neuralgia: for one nerve a multitude of treatments. *Expert. Rev. Neurother.*, London, v. 7, n. 11, p. 1565-1579, 2007.

Chevalleyre, V., Takahashi, K.A., Castillo, P.E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.*, v. 29, p. 37-76, 2006.

Chitour, D., Dickenson, A.H., Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*. v.236, n.2, p.329-337, 1982.

Cooper, Z.D., Comer, S.D., Haney, M. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology.*, v.38, n.10, p.1984-92, 2013.

Costigan, M., Scholz, J., Woolf, J. C. Neuropathic Pain: A maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience*, v. 32, p.1-32, 2008.

Das, B., Saha, S. P. Trigeminal neuralgia: current concepts and management. *J. Indian Med. Assoc.*, Calcutta, v. 99, n. 12, p. 704-709, 2001.

Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* v. 34, n.5, p. 605-613, 1988.

Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., et. al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. v.258, n.5090, p.1946-1949, 1992.

Devor, M., Govrin-Lippmann, R., Rappaport, H. Z. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J. Neurosurg.*, Charlottesville, v. 96, p. 532-543, 2002.

De Petrocellis, L., Cascio, M. G., Di Marzo, V. The endocannabinoid system: general view and latest additions. *Br. J. Pharmacol.*, v.141, p.765-774, 2004.

Di Marzo, V., Fontana, A., Cadas, H., Schinelli, S., Cimino, G., Schwartz, J. C., Piomelli, D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*. v.372, n.6507, p.686-691, 1994.

Di Marzo, V. 'Endocannabinoids' and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochimica and Biophysica Acta*. v.1392, p.153-175, 1998

Di Marzo, V., Bisogno, T., De Petrocellis, L. Anandamide: some like it hot. *Trends in pharmacological sciences*, v. 22, p.346-349, 2001.

Di Marzo, V., Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.*, v.8, p. 585-589, 2005.

Di Marzo, V., De Petrocellis, L. Plant, Synthetic, And Endogenous Cannabinoids in Medicine. *The Annual Review of Medicine*, v.57, p.553-574, 2006.

Di Marzo, V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nature Reviews Drug Discovery*, v.7, p.438-455, 2008.

Dinh, T. P., Carpenter, D., Leslie, F. M., Freund, T. F., Katona, I., Sensi, S. L., Kathuria, S., Piomelli, D. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.99, p.10819-10824, 2002.

Dworkin, S. F., Burgess, J. A. Orofacial pain of psychogenic origin current concepts and classification. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.115, p. 565- 571, 1987.

Duarte, R.A. Classificação da Dor. In: Kanner, R. Segredos em Clínica de Dor. Porto Alegre, Editora: Artmed, p.22-24, 1998.

Duran, M., Laporte, J.R., Capellà, D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med. Clin.*, v.122, p.390-398, 2004.

Edlich, R., Winters, K., Britt, L., Long, W. Trigeminal Neuralgia: Journal of Long-Term Effects of Medical Implants. *Federation of Neurological Societies. Neurology*, 2006; v.71, p.1183-1190, 2006.

Elliott, A. M. et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *The Lancet*, New York, v. 354, p. 1248-1252, 1999.

Ellis, R.J., Toperoff, W., Vaida, F., et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. v.34, n.3, p.672-680, 2009.

Elsohly, M.A., Slade, D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. v.78, n.5, p.539-48, 2005.

Fields, H.L., Basbaum, A. I., Clanton, C. H., Stuart, D. A. Nucleus Rafhe Magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Research*. v.126, p.441-453, 1977.

Fields, H.L., Sources of variability in the sensation of pain. *Pain* 33, p.195-200, 1988.

Fine, P.G., Rosenfeld, M.J. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med. J.* v.4, n.4, p.0022, 2013.

Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Endogenous canna-binoids revisited a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* v.102, n.103, 13-30, 2013.

Fowler, C.J., Nilsson, O., Andersson, M., Disney, G., Jacobsson, S.O.P., Tiger, G. Pharmacological properties of cannabinoid receptors in the avian brain: similarity of rat and chicken cannabinoid1 receptor recognition sites and expression of cannabinoid2 receptor-like immunoreactivity in the embryonic chick brain. *Pharmacol. Toxicol.*, v. 88, p. 213-222, 2001.

Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.*, v. 83, p. 1017-1066, 2003.

Fride, E. Endocannabinoids in the central nervous system - an overview. *Prostaglandins Leukot Essent. Fatty. Acids*, v. 66, p. 221-233, 2002.

Fürst, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *The Brain Research Bulletin*. v.48, p.129-141, 1999.

Galve-Roperh, I., Aguado, T., Palazuelos, J., Guzman, M. The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist*, v.13, p.109–114, 2007.

Gilbert, G.L., Kim, H.J., Waataja, J.J., Thayer, S.A. Delta (9)-Tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. *Brain Res.*, v. 1128, p. 61-69, 2007.

Gilron, I., et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, v. 175, p. 265-275, 2006.

Gleed, R.D., Ludders, J.W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. *International Veterinary Information Service*, A1404.0906, disponível em: www.ivis.org, p.1-9, 2006.

Gomez-Arguelles, J.M., Dorado, R., Sepulveda, J.M., Herrera, A., Arrojo, F.G., Aragón, E., Huete, C.R., Terron, C., Anciones, B. Oxcarbazepine monotherapy in carbamazepineunresponsive trigeminal neuralgia. *J. Clin. Neurosci.*, Melbourne, v. 15, n. 5, p. 516-519, 2008.

Graziani, M. *Cirurgia Bucocomaxilofacial*. 8ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 571-574, 1995.

Gronseth, G., Cruccu, G., Alksne, J., 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 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3^o. Edition (beta version), v.33, p. 629 -808, 2008.

Grotenhermen, F., Müller-Vahl, K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Ärztebl Int.* 109, v. 29, n. 30, p. 495-501, 2012.

Grundy, R.I., Rabuffetti, M., Beltramo, M. Cannabinoids and Neuroprotection. *Mol. Neurobiol.* v. 24, p. 29-51, 2001.

Grunenthal, F. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPIDOR: estudio epidemiológico del dolor en España. Madrid: Edipharma, 2003.

Guindon, J., Hohmann, A.G. The endocannabinoid system and pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, v. 8, p. 403-421, 2009.

Haanpaa, M.L. et. al. Assessment of Neuropathic Pain in Primary Care. *The American Journal of Medicine*, v. 122, n. 10, p. 13-21, 2009.

Hashimoto, I.Y., Ohno-Shosaku, T., Kano, M. Endocannabinoids and Synaptic Function in the CNS. *Neuroscientist*, v. 13, p. 127-137, 2007.

Haws, C.M., Heinricher, M.M., Fields, H.L. Alpha-adrenergic receptor agonists, but not antagonists, alter the tail-flick latency when microinjected into the rostral ventromedial medulla of the lightly anesthetized rat. *Brain Res.* v. 533, n. 2, p. 192-195, 1990.

Honório, K.M., Arroio, A., Silva, A.B.F. Therapeutical aspects of compounds of the plant *Cannabis sativa*. *Quím. Nova.* n. 29, p. 318-325, 2006.

Horn e Munafo, M. Theories of Pain. In: *Pain: theory, research and intervention*. Open University Buckingham, p. 1-16, 1997.

Hornby, A.P., Sharma, M. Stegman, B. Standardized natural product cannabis in pain management and observations at a Canadian compassion society: a case report. *Cases J.*, v. 2, p. 7487, 2009.

Howlett, A.C., Barth, F., Bonner, T.I., Cabral, G., Casellas Pdevane, W.A., Felder, C.C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B.R., Mechoulam, R., Pertwee, R.G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol. Rev.*, v. 54, p. 161-202, 2002.

Ichida, M.C., Zemuner, M.N., Hosomi, J., Pai, H.J., Teixeira, M.J., Siqueira, J.T., et al. Acupuncture for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison with sham and controls. *Chin J. Integr. Med.*, in press, 2016.

Imamura, Y., Kawamoto, H., An Immunohistochemical Study of Trigeminal Mononeuropathy in Rats. Abstract of the 7th World Congress on Pain, v. 39, 1993.

Imamura, Y., Kawamoto, H., Nakanishi, O., Characterization of heathyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Exp. Brain Res.* v. 116, p. 97-103, 1997.

Issa, M.A., Narang, S., Jamison, R.N., et al. The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain. *Clin J Pain.* v. 30, n. 6, p. 472-478, 2014.

Jackson, S.J., Diemel, L.T., Pryce, G., Baker, D. Cannabinoids and neuroprotection in CNS inflammatory disease. *J. Neuro.I Sci.*, v. 233, p. 21-25, 2005.

Jessell, T.M. e Kelly, D.D. Pain and Analgesia. In: Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. *Principles of Neural Science*. 3^oed., Appleton e Lang; Connecticut, p. 385-399, 1991.

Ji, R.R., Woolf, C.J. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of Disease.* v. 8, n. 1, p. 1-10, 2001.

Jones, S.L., R.S., Hord, A.H., Ginsberg, B., Preble, L. Anatomy of pain. In: *Sinatra Acute Pain: Mechanisms & Management*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.

Julius, D., Basbaum, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, v. 413, 2001.

Júnior, D.S. et al. Neuralgia essencial do trigêmio: considerações sobre a fisiopatologia. *Rev. Bras Neurol.*, v. 25, n. 6, p. 183-185, 1989.

Kalant, H. Medicinal use of cannabis: history and currentstatus. *Pain Res. Manag*, v. 6, p. 80-91, 2001.

Kahan, M., Srivastava, A., Spithoff, S., Bromley, L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain preliminary recommendations. *Can Fam Physician.* v. 60, n. 12, p. 1083-1090, 2014.

Kazanowski, M. e Laccetti, M. *Dor: Fundamentos, Abordagem Clínica, Tratamento*. Rio de Janeiro, Editora Lab, p. 5-6, p. 23-32, p. 42, p. 53, 2005.

Khasabova, I.A., Khasabov, S.G., Harding-Rose, C., Coicou, L.G., Seybold, B.A., Lindberg, A.E., Steeevens, C.D., Simone, D.A., Seybold. V.S. A decrease in anandamide signaling contributes to the maintenance of cutaneous mechanical hiperalgesia in a modelo of bone câncer pain. *The Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 44, p. 11141-11152, 2008.

Kim, S.H., Won, S.J., Mao, X.O., Jin, K., Greenberg, D.A. Involvement of protein kinase A in cannabinoid receptor-mediated protection from oxidative neuronal injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 313, p. 88-94, 2005.

Kopf, A., Patel, N.B. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings* international association of study of pain. p. 371, 2010.

Kumazawa, T. Functions of the nociceptive primary neurons. *Japanese J. Physiology*. v. 40, p. 1-14.1990.

Kumazawa, T. Primitivism and plasticity of pain – implication of polymodal receptors. *Neuroscience Research*, v. 32, n. 1, p. 9-31. 1998.

Lavolette, S.R. e Grace, A.A. Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. *J. Neurosci.*, v. 26, p. 6458-6468, 2006.

Lamont, L.A., Tranquilli, W.J. *Physiology of Pain. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Philadelphia:Saunders, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

Leclercq, D., Thiebaut, J., Héran, F. Trigeminal neuralgia. *Diagnostic and Interventional Imaging*, v. 94, p. 993-1001, 2013.

Leocádio, J.C.M., et al. Neuralgia do Trigêmeo – Uma Revisão de Literatura Brazilian *Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v. 7, n. 2, p. 33-37 (Jun-Ago, 2014).

Lepp, F.H., Sedlar, H. e Diaz, J.V. El llamado ganglio de gasser. Aspectos anatomicos, historicoterminologicos y terapeuticos. *Acta odont. Venezolana*, v. 1, p. 125-167, 1974.

Li, C., Jing, X.Z., Zhao, Y.F. Local drug injection for the treatment of trigeminal neuralgia. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, Shanghai, v. 17, n. 2, p. 216-220, 2008.

Liang, Y.C., Huang, C.C., Hsu, K.S., Therapeutic potential of cannabinoids in trigeminal neuralgia. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* v. 3, p. 507-514, 2004a.

Liang, Y.C., Huang, C.C., Hsu, K.S., Takahashi, T., Cannabinoid induced presynaptic inhibition at the primary afferent trigeminal synapse of juvenile rat brainstem slices. *J. Physiol.* v. 555, p. 85-96, 2004b.

Lichtman, A.H., Martin, B.R. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 258, p. 517-523, 1991.

Lichtman, A.H., Cook, S.A., Martin, B.R. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* v. 276, p. 585-593, 1996.

Lisboa, L.F., Resstel, L.B., et al., Activation of cannabinoid CB₁ receptors in the dorsolateral periaqueductal gray induces anxiolytic effects in rats submitted to the Vogel conflict test. *Eur. J. Pharmacol.* v. 593, n. 1-3, p. 73-78, 2008.

Love, S., Gradidge, T., Coakham, H.B. Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, Oxford, v. 27, p. 238-244, 2001.

Luna, S.P.L. Dor, analgesia e bem estar animal. Anais - I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal, p. 16-18, 2006.

Lutz, B. Molecular biology of cannabinoid receptors. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, v. 66, p. 123-142, 2002.

Lynch, M.E. Cannabinoids in the management of chronic pain: a front line clinical perspective. J Basic Clin Physiol Pharmacol. Disponível em: <http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/>, 2015.

Mac Carrone, M., Di Rienzo, M., Battista, N. Gasperi, V., Guerrieri, P., Rossi, A., Finazzi-Agrò, A. The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB₁ receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase. The Journal of Biological Chemistry. v. 278, p. 33896-33903, 2003.

Mac Laughlin, M., Janetta, P., Clyde, B., Subach, B., Comey, C., Resnick, D. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400. Neurosurg v. 90, p. 1-8, 1999.

MacLeod, N.M., Patton, D.W. Peripheral alcohol injections in the management of trigeminal neuralgia. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. St. Louis, v. 104, n. 1, p. 12-17, 2007.

MacPherson, R. The pharmacological basis of contemporary pain management. Pharmacology & Therapeutics, v. 88, p. 163-175, 2000.

Marsicano, G., Moosmann, B., Hermann, H., Lutz, B., Behl, C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB₁. J. Neurochem., v. 80, p. 448-456, 2002.

Martin, W.J., Loo, C.M., Basbaum, A.I., Spinal cannabinoids are antiallodynic in rats with persistent inflammation. Pain v. 82, p. 199-205. 1999.

Mato, S., Del Olmo, E., Pazos, A. Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain. Eur. J. Neurosci., v. 17, p. 1747-1754, 2003.

McDonough et al. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. v. 55, p. 72-78, 2014.

Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J., Vogel, Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochemical Pharmacology. v. 50, p. 83-90, 1995.

Menezes, R.A. Dores na Face, Cabeça e Pescoço. F. Méd., v. 101, n. 3, p. 149-157, 1990.

- Messlinger, K. What is a nociceptor? *Anaesthesist*, v. 46, n. 2, p. 142-53, 1997.
- Melzack, R. e Wall, P. D. *The Challenge of Pain*. 2º. Ed. Penguin Books, London, 1991.
- Merskey, H. e Bogduk, N. *Classification of Chronic Pain*. 2º. Ed. IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle, 1994.
<http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>
- Micó, J., Ardid, D., Berrocoso, E., et al., Antidepressan and pain. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 27, n. 7, p. 348-349, 2006.
- Millan, M.J. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*. v. 57, p. 1-164, 1999.
- Millan, M.J. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. v. 66, p. 3474-3555, 2002.
- Monzillo, P.H., Sanvito, W.L., Costa, A.R. Cluster- tic syndrome: report of five new cases. *Arq. Neuropsiquiatria*, v. 58, p. 518-521, 2000.
- Moreira, F.A. e Lutz, B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol.* v. 13, n. 2, p. 196-212, 2008.
- Moreira, F.A. e Crippa, J.A. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v. 31, n. 2, p. 145-53, 2009.
- Morita, A., Fukushima, T., Miyazaki, S., Shimizu, T. e Atsuchi, M. Tic douloureux caused by primitive trigeminal artery or its variant. *J. Neurosurg.*, v. 70, p. 415-419, 1989.
- Moyle, G.J. e Sadler, M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factor, incidence and management. *Drug Saf, Auckland* v. 19, p. 481-494, 1998.
- Muir III, W.W., Hubbell, J.A.E., Skarda, R.T., Bednarski, R.M. *Manual de anestesia veterinária*. 3º Ed. Porto Alegre: Artmed, p. 242-249, 2001.
- Nascimento, D.C.H.; Sakata, R.K. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. *Ver. Dor, São Pulo*, v. 12, n. 2, jun. 2011.
- Neuropathic Pain Special Interest Group da IASP - NeuPSIG.
- Neville, B.W. et al., *Patologia Oral & Maxilofacial*. 2º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, p. 714-716, 2008.
- Nogueira, R.L.M., Costa, F.W.G. Neuralgia trigeminal: revisão de literatura e relato de caso clínico. *JBA, Curitiba*, v. 2, n. 5, p. 70-74, Jan/mar., 2002.
- Oliveira, P.G. Neuralgia do trigêmio In: Colombini, N. E. P. *Cirurgia maxilo facial, cirurgia do terço inferior da face*. São Paulo: Pancast. p. 581-592, 1991.

Oliveira, A.S.B., Gabbai, A. A. Abordagem Terapêutica da Dor Neuropática na clínica neurológica. *Rev. Neurociências*, v. 6, n. 2, p. 87-95, 1998.

Pacher, P., Batkai, S., Kunos, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*. v. 58, p. 389-462, 2006.

Paglioli, E.B., Da Costa, J.C., Falavigna, A. Topodiagnóstico neurológico. Porto Alegre: Evangraf, p. 146-153, 1989.

Palazzo, E., Marabese, I., de Novellis, V., Oliva, P., Rossi, F., Berrino, L., Rossi, F., Maione, S., Metabotropic and NMDA glutamate receptors participate in the cannabinoid-induced antinociception. *Neuropharmacology* v. 40, p. 319-326, 2001.

Patel, S., Roelke, C.T. et al., Inhibition of restraint stress-induced neural and behavioural activation by endogenous cannabinoid signaling. *Eur. J. Neurosci*. v. 21, n. 4, p. 1057-1069. 2005.

Pedro, A. et al. Onabotulinumtoxina for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. vol.73, n.10, p.877-884, 2015.

Pertwee, R.G. Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol*. v. 63, p. 569-611, 2001.

Pertwee, R.G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. v. 367, n. 1607, p. 3353-3363, 2012.

Petterson, L.J., Ellias, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*, 2º edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 623-624, 1996.

Petterson, L.J.; Ellias, E.; Hupp, J.R.; Tucker, M.R. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*, 3º edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 684-686, 2000.

Plange, N. Arend, K.O, Kaup, M. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol*. v. 143, p. 173-174, 2007.

Proudfit, H.K. Pharmacologic evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons. *Prog. Brain Res*. v. 77, p. 357-370, 1988.

Quedasa, G.A.T. et. al, Neuralgia Trigeminal – do Diagnóstico ao Tratamento. *Revista Dentística on line* – ano 5, n. 11. Janeiro/julho, 2005.

Qin, H., Cai, J.; Yang, F.S. Could calcitonin be a useful therapeutic agent for trigeminal neuralgia? *Med. Hypotheses*, Edinburgh, v. 71, n. 1, p. 114-116, 2008.

Rang, H.P., Bevan, S., Dray, A., Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br. Med. Bull*. v. 47, n. 3, p. 534-348, 1991.

Rang, H.P. et al. *Rang & Dale: Farmacologia*. 8º. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 412-413, 2016.

Rang, H.P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8°. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 501, 2016.

Rang, H.P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8°. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 527, 2016.

Rang, H.P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8°. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 553 - 554, 2016.

Rang, H.P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8°. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 595, 2016.

Ratner, E.J., Person, P., Kleinman, D.J., Shklar, G. e Socransky, S.S. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg.*, v. 48, p. 3-20, 1979.

Reynolds, D.V., Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. v. 164, p. 444-445. 1969.

Ribeiro, S., Schmidt, A.P., Schmidt, S.R.G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 5, p. 644-651, 2002.

Richardson, J.D., Aononsen, L., Hargreaves, K. M. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *European Journal of Pharmacology*, v. 345, p. 145-153, 1998.

Riedel, G., Davies, S.N. Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handb. Exp. Pharmacol.*, v. 168, p. 445-477, 2005.

Roberts, A.M., Person, P., Chandran, N.B. e Hori, J.M. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg.*, v. 58, n. 2, p. 121-129, 1984.

Robes, R.R. Avaliação do cetorolaco de trometamina e parecoxib para analgesia preventiva em gatas. Dissertação de mestrado, Pós Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

Robson, P.J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis*. Sep 4, (Doi: 10.1002/dta.1529), 2013.

Russo, E.B, Burnett, A., Hall, B., Parker, K.K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical Res.* v. 30, n. 8, p. 1037-1043, 2005.

Sabalys, G., Juodzbaly, G., Wang, H. Aetiology and Pathogenesis of Trigeminal Neuralgia: a Comprehensive Review. *J Oral Maxillofacial Res.*, v. 3, p. 2-4, 2012.

Schestatsky, P. Definition, Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Revista HCPA*, v. 28, p. 177-187, 2008.

Schmerber, S., Vasdev, A., Chahine, K., Tournaire, R., Bing, F. Internal carotid false aneurysm after thermocoagulation of the gasserian ganglion. *Otol. Neurotol.*, Hagerstown, v. 29, n. 5, p. 673-675, 2008.

Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E., Handwerker, H., Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J. Neurosci.* v. 15, p. 333-341, 1995.

Schrot, R.J, Hubbard, J.R. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med.* v. 48, n.3, p. 128-41, 2016.

Scrivani, S.J., Mathews, E.S., Maciewiscs, S.J. Trigeminal neuralgia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 100, n. 5, p. 527-538, 2005.

Seierstad, M., Breitenbucher, J.G. Discovery and development of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry.* v. 51, p. 7327-7343, 2008.

Seixas, D. et al. Dor na esclerose múltipla: caracterização de uma população Portuguesa de 85 doentes. *Acta Médica Portuguesa*, v. 22, n. 3, p. 233-40, 2009.

Sessle, B.J. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol*, v. 71, p. 117-36, 2005.

Shaber, E.P. e Krol, A.J. Trigeminal neuralgia – A new treatment concept. *Oral Surg.* v. 49, n. 4, p. 286-293, 1980.

Shafer, W.G., Hine, M.K. e Levy, B.M. Doença dos Nervos e Músculos. *Tratado de Patologia Bucal.* 4º. Ed. Ed. Guanabara. Rio de Janeiro. p. 789-808, 1987.

Sherrington, C.S. Qualitative differences of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. *The Journal of Physiology.* v. 30, p. 39-46, 1903.

Sherwood, L. Sistema nervoso central. In: *Fisiologia Humana Das células aos sistemas.* 7º. Ed. São Paulo: Cengage Learning. p. 133-181, 2011.

Siqueira, J.T.T., Teixeira, M.J., Dor Orofacial - Diagnóstico, Terapêutica e Qualidade de Vida. 1º. Ed. Editora Maio, Curitiba, p.656, 2001.

Smith, F.L., Fujimori, K., Lowe, J., Welch, S.P., Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* v. 60, p. 183-191, 1998.

Souza, H.J.M., Hahn, M.D., Leivas, R. de M., Belchior, C. Gatos: analgesia pós-operatória. *Nosso Clínico*, n. 22, p. 8-12, jul./ago. 2001.

Tatli, M., Satici, O., Kanpolat, Y., Sindou, M. Various surgical modalities for trigeminal neuralgia: literature study of respective long-term outcomes. *Acta Neurochirurgica Wien.* v. 150, n. 3, p. 243-255, 2008.

Teixeira, M.J., Siqueira, S.R.D.T. Neuralgias do Segmento Facial, *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM & Dor Orofacial*, ano 3, v. 3, n. 10, p. 102-104, abril/junho 2003.

Teixeira, M.J., Okada, M. Dor: Evolução histórica dos conceitos. In: NETO, O. A. et al. *Dor: Princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009.

Teixeira, M.J. e Pimenta, C.A.M. Introdução. In: Teixeira, M.J. *Dor: Conceitos Gerais*. Limay, São Paulo, p. 3-7, 1994.

Teixeira, L.M.S., Reher, P., Reher, V.G.S. *Anatomia Aplicada à Odontologia 2º*. Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 142, 2008.

Turp, J.C., Gobetti, J.P. Trigeminal neuralgia versus atypical facial pain: a review of the literature and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 81, n. 4, p. 424- 432, Apr. 1996.

Ueda M, Iwasaki H, Wang S, Murata E, Poon KY, Mao J et al. Cannabinoid receptor type 1 antagonist, AM251, attenuates mechanical allodynia and thermal hyperalgesia after burn injury. *Anesthesiology*, v. 121, p. 1311-1319, 2014.

Vadalouca, A. et al. Therapeutic management of chronic neuropathic pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1088, p. 164-186, 2006.

Vanderah, T.W.; *Pathophysiology of Pain*. *Medical Clinics of North America*. v. 91, p. 1-12, 2007.

Van Der Stelt, M., Veldhuis, W.B., Mac Carrone, M., Bar, P.R., Nicolay, K., Veldink, G.A., Di Marzo, V., Vliegenthart, J.F. Acute neuronal injury, excitotoxicity, and the endocannabinoid system. *Mol. Neurobiol.*, v. 26, p. 317-346, 2002.

Van Gaal, L.F., Rissanen, A.M., Scheen, A.J., Ziegler, O., Rossner, S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the Rio-Europe study. *Lancet*. v. 365, n. 9468, p. 1389-97, 2005.

Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q.J., Patel, K.D., Sharkey, K.A. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB₂ receptors. *Science*. v. 310, p. 329-332, 2005.

Vega, M.G. et al. Nevralgia paratrigeminal de Raeder como forma de expressão de aneurisma gigante intracavernoso. *Arq. Neuropsiquiatria*, v. 52, n. 1, p. 69-73, 1994.

Verma, A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, New York, v. 6, p. 8-13, 2001.

Volkow, N.D., Baler, R.D., Compton, W.M., Weiss, S.R.B. Adverse health effects of marijuana use. *N. Engl. J. Med.* v. 370, n. 23, p. 2219-2227, 2014.

Vos, B.P., Strassman, A.M., Maciewicz, R.J. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J. Neurosci.* v. 14, p. 2708-2723, 1994.

Vos, B.P., Benoist, J.M., Gautron, M., Guilbaud, G., Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens. Mot. Res.* v. 17, p. 109-122, 2000.

Wall, P.D. On the relation of injury to pain. *Pain.* v. 6, p. 253-264.1980.

Waisburg, H., Alvarez, N. Carbanazepine in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *Intellectual Disability Res.*, v. 42, p. 36-40, 1998.

Walker, J.M., Huang, S.M., Cannabinoid analgesia. *Pharmacol. Ther.* v. 95, p. 127-135, 2002.

Ware, M.A., Wang, T., Shapiro, S., et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. v.182, n. 14, p. 694-701, 2010.

Watkins, L.R., Mayer, D.J., Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*, v. 216, p.1185-1192, 1982.

Welch, S.P., Huffman, J.W., Lowe, J., Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v. 286, p. 1301-1308, 1998.

Wulff, E.A., Wang, A.K., Simpson, D.M. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs. New York*, v. 59, p. 1251-1260, 2000.

Yaksh, T.L. Spinal afferent processing. In: Loeser, J., D., Bonica, J., J. Bonica's Management of Pain. New York: Plenum Press. p. 217-242, 1999.

Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, v. 83, p. 1125-1132, 2012.

Zakrzewska, J., Mc Millan, R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgraduate Medical Journal*, v. 87, p. 410-416, 2011.

Zhang, K.W., Shun, Z.T., Zhao, Y.H. e Li, P. Microvascular decompression by retrosigmoid approach for trigeminal neuralgia: Experience in 200 patients. *Ann. otol. rhinol. Laryngol.* v. 99, p. 129-130, 1990.

Zhuang, S.Y., Bridges, D., Grigorenko, E., Mc Cloud, S., Boon, A., Hampson, R.E., Deadwyler, S.A. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores. *Neuropharmacology*, v. 48, p. 1086-1096, 2005.

Zuardi, A.W. v. 1-3, p. 23-37, 2001. *Medicine: a review. Ver. Bras. Psiquiatr.*, v. 128, p.153-157, 2006.

III Congresso Brasileiro de Dor Orofacial realizado pela Sociedade Brasileira de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (SBDOF)