

Mecanismos da Dor Orofacial e suas Aplicações Clínicas*

Orofacial Pain Mechanisms and their Clinical Application

Robert L. MERRILL**

MERRILL, R.L. Mecanismos da dor orofacial e suas aplicações clínicas. Tradução de Mauricio Accorsi. JBA, Curitiba, v.1, n.4, p.335-349, out./dez. 2001.

Para que se entenda o diagnóstico e o tratamento da Dor Orofacial, é necessário conhecer os mecanismos periféricos e centrais que estão envolvidos na produção e manutenção da dor. Quando o tratamento não é bem sucedido, isto se deve, freqüentemente, a uma condição que não foi adequadamente diagnosticada. Entretanto, o conhecimento atual sobre os mecanismos da dor possui muitas brechas, e o entendimento dos mecanismos central e periférico está, a cada dia, ampliando-se. MELLER (1994), em um artigo focado nos mecanismos da dor no *Journal of American Pain Society*, afirmou: "É crucial, para um tratamento efetivo da dor crônica e persistente, haver um entendimento melhor dos mecanismos que realçam os diferentes tipos de hiperalgesia (hiperalgesia refere-se a um aumento da resposta a um estímulo doloroso)". Este artigo discute os mecanismos periféricos e centrais da dor orofacial, incluindo hiperalgesia primária e secundária.

UNITERMOS: Dor orofacial; Dor miofascial; Nervo trigêmeo; Enxaqueca facial.

DOR OROFACIAL

Todas as fontes possíveis da dor orofacial devem ser consideradas para se chegar a um diagnóstico apropriado. Adicionalmente, um entendimento dos padrões de dor e dos mecanismos por trás destes padrões também é necessário para se chegar a um diagnóstico. O algoritmo na Figura 1 mostra um processo de exame que considera todas estas fontes possíveis. A parte superior do algoritmo esboça o processo inicial de examinação, a parte inferior esboça um processo passo-a-passo de inclusão ou de eliminação das várias condições dolorosas.

Sistema Nervoso Trigeminal

Um conhecimento básico do sistema nervoso central e periférico é necessário para o entendimento do mecanismo da dor. A maioria dos livros-texto sobre dor falam sobre os mecanismos do corno dorsal quando se referem ao SNC. Para a dor orofacial, a correlação trigeminal para o corno dorsal é o núcleo trigeminal no tronco encefálico. Na periferia, o nervo trigêmeo provê estímulos sensoriais ascendentes da porção anterior da cabeça, incluindo as estruturas intra-orais. As fibras sensitivas são divididas em mecanorreceptores A-beta e três tipos de fibras nociceptivas: fibras A-delta, fibras nociceptivas polimodais do tipo C (Fibras-C), e fibras nociceptivas silenciosas ou dormentes, as quais podem ser amielinizadas ou superficialmente mielinizadas (COLLINS *et al.*, 1960; FIELDS, 1987; GEORGPOLOUS, 1976; McMAHON & KOLTZENBURG, 1994; VAN HEES & GYBELS, 1981; YAKSH & HAMMOND, 1994). Em função de as fibras nociceptivas não possuírem terminações nervosas especializadas (receptores nervosos), elas são denominadas em função das fibras aferentes e do tipo de estímulos que as ativam. As fibras A-beta, que respondem à estimulação mecânica ou toque suave, são de grosso calibre, condução rápida e mielinizadas. Estas fibras conduzem somente estímulos não-dolorosos de baixa-freqüência, que são interpretados

* Artigo extraído de: Dental Clinics of North America, v.41, n.2, p.167-188, Apr. 1997, Conforme autorização do autor.

** DDS, MS. Diretor Clínico do Departamento de Dor Orofacial da Universidade da Califórnia, Escola de Odontologia de Los Angeles, Los Angeles, Califórnia
Tradução de Mauricio ACCORSI
Especialista em Ortodontia e Ortopedia Facial pela Universidade Federal do Paraná; Professor convidado do curso de Pós-graduação em Ortodontia e Ortopedia Facial da UFPR; *Preceptor in Orofacial Pain and Dysfunction*, no Departamento de Medicina Oral e Dor Orofacial da Universidade da Califórnia, Los Angeles

como toque suave, não importando qual a frequência e a intensidade do estímulo (TOREBJORK *et al.*, 1992). As fibras A-delta são de diâmetro pequeno e mielinizadas, são fibras de condução rápida que respondem a estímulos mecânicos dolorosos agudos, como uma agulhada (nota do tradutor). A sua abrangência está em uma extensão de alta frequência, que é percebida como dor. As fibras C são de condução lenta e amielinizadas, e respondem a estímulos de dor de origem mecânica, térmica e química. As fibras A-delta, por serem mielinizadas, transportam impulsos mais rapidamente que as fibras C (CAMPBELL *et al.*, 1992). As fibras nociceptivas silenciosas, as quais só foram descobertas recentemente, são mecanicamente insensíveis. Elas se tornam ativas após lesões teciduais, como um estímulo doloroso adicional para o SNC (SCHMIDT *et al.*, 1995). Os impulsos aferentes de todas estas fibras transitam pela periferia, através do gânglio trigeminal e da raiz do trigêmeo, entrando pela ponte e descendo através do trato trigeminal para entrar no núcleo trigeminal. Uma vez que as fibras tenham passado pela ponte, elas estão no SNC.

O núcleo trigeminal é subdividido em três partes: subnúcleo oral superior, subnúcleo interpolar médio e, na parte mais inferior, subnúcleo caudal. A maioria das sinapses das fibras de dor estão no subnúcleo caudal (SESSLE, 1993). Os neurônios de alcance dinâmico e vasto (WDR) são os neurônios de segunda ordem mais importantes para dor no subnúcleo caudal (DOUGHERTY *et al.*, 1993). Eles recebem impulsos sensoriais convergentes das fibras nociceptivas aferentes primárias e dos mecanorreceptores de baixo limiar.

Desordens Dolorosas do

Sistema Nervoso do Trigêmeo

Desordens Músculo-esqueléticas,

Mialgia e Artralgia - Mecanismos Periféricos

Quando um paciente apresenta uma dor funcional na articulação temporomandibular (ATM) e um edema na região articular, ele normalmente reporta que a área ao redor do edema também apresenta-se sensível. Palpação suave sobre a pele frequentemente revela uma resposta dolorosa do paciente (hiperalgesia e alodinia). De maneira similar, pacientes com dor muscular aguda reportam que a pele sobre a região dolorida está bastante sensível ao toque, calor ou ar frio (TRAVELL & SIMONS, 1983). A resposta dolorosa ao toque suave não pode ser relacionada diretamente com o processo de sensibilidade periférica dos nociceptores (terminações nervosas livres) na área, contudo, a sensibilidade é uma parte da ação periférica dos mediadores do processo inflamatório, os quais são liberados no local

da injúria. Em estados de dor crônica, sensibilidade central torna-se um fator de maior relevância.

Desordens músculo-esqueléticas são caracterizadas pela natureza da dor e pelos seus fatores geradores e aliviadores. Estas desordens, mesmo podendo ser intermitentes ao longo dos anos, estão mais presentes como consequência de um evento de agudização. A origem da dor músculo-esquelética é variável e pode se prolongar por um período de semanas ou meses. Isto pode ser confirmado no processo de exame. Dor articular é provocada por manipulação, mastigação de cera e palpação dos aspectos lateral e dorsal dos côndilos. A dor não desaparece de repente e totalmente por alguns dias para então reaparecer espontaneamente. Se esta situação for observada, uma condição, outra, que não uma desordem músculo-esquelética, necessita ser considerada (Figura 1). Mialgia é provocada por contração sob resistência, mastigação, alongamento e palpação. O processo de exame deve determinar que a fonte de dor está no próprio músculo, e não em alguma estrutura ao redor. A presença de mialgia representa um processo inflamatório localizado, o qual é agravado e exacerbado por trauma muscular continuado. Como indicado previamente, mialgia não remite espontaneamente após horas ou dias sem dor entre os episódios dolorosos.

Quando há alguma injúria nas ATMs, as fibras A-delta e C são estimuladas na cápsula e no ligamento posterior. As fibras A-delta transmitem a descarga inicial nociceptiva aferente para o SNC, assinalando dor aguda e pontual. Injúria celular causa uma liberação de potássio (K⁺) e a síntese de bradicinina e prostaglandina na área da injúria. A bradicinina, um 9-aminoácido peptídico, é sintetizada por ação enzimática no plasma protéico e é uma potente substância provocadora de dor. Isto ativa as terminações das fibras C, contribuindo para um agravamento do processo de sensibilidade e uma expansão da área dolorosa. A prostaglandina também causa uma sensibilidade dos nociceptores sob efeito da bradicinina, substância P, e outras substâncias algogênicas que conduzem a mais descargas neurais nas fibras C e mais sensibilidade. A sensibilidade periférica que ocorre como resultado de uma injúria é conhecida como hiperalgesia primária, é em parte, devido a um aumento e expansão da área de sensibilidade ao redor das articulações após a injúria.

Síntese de Prostaglandina

No local da injúria, ácido aracdônico é convertido em prostaglandina pela ação enzimática da ciclooxigenase (COX). Ácido aracdônico é também convertido em leucotrienos pela 5-lipoxigenase (Figura 2).

Uma das ações da aspirina, antiinflamatórios e acetaminofen é a de inibir a ação da COX. Existem dois isômeros da COX identificados: COX₁ e COX₂.

O COX₁ produz prostaglandina que possui um papel organizador no parênquima renal, mucosa gástrica, plaquetas e outros tecidos. Isto auxilia na manutenção das funções normais. Inibição da COX₁ é responsável pela toxicidade gastrointestinal. COX₂ está presente em pequenas quantidades na maioria dos tecidos. Isto é expressado primariamente nos locais da inflamação e

na produção de prostaglandinas que estão envolvidas na inflamação e na mitogênese. Adicionalmente, COX₂ possui um papel de inibição da dor no SNC (CASHMAN & McANULTY, 1995).

Substância P, Histamina e Serotonina

Após a injúria inicial, as fibras C de condução lenta se despolarizam assinalando dor de queimação tipo

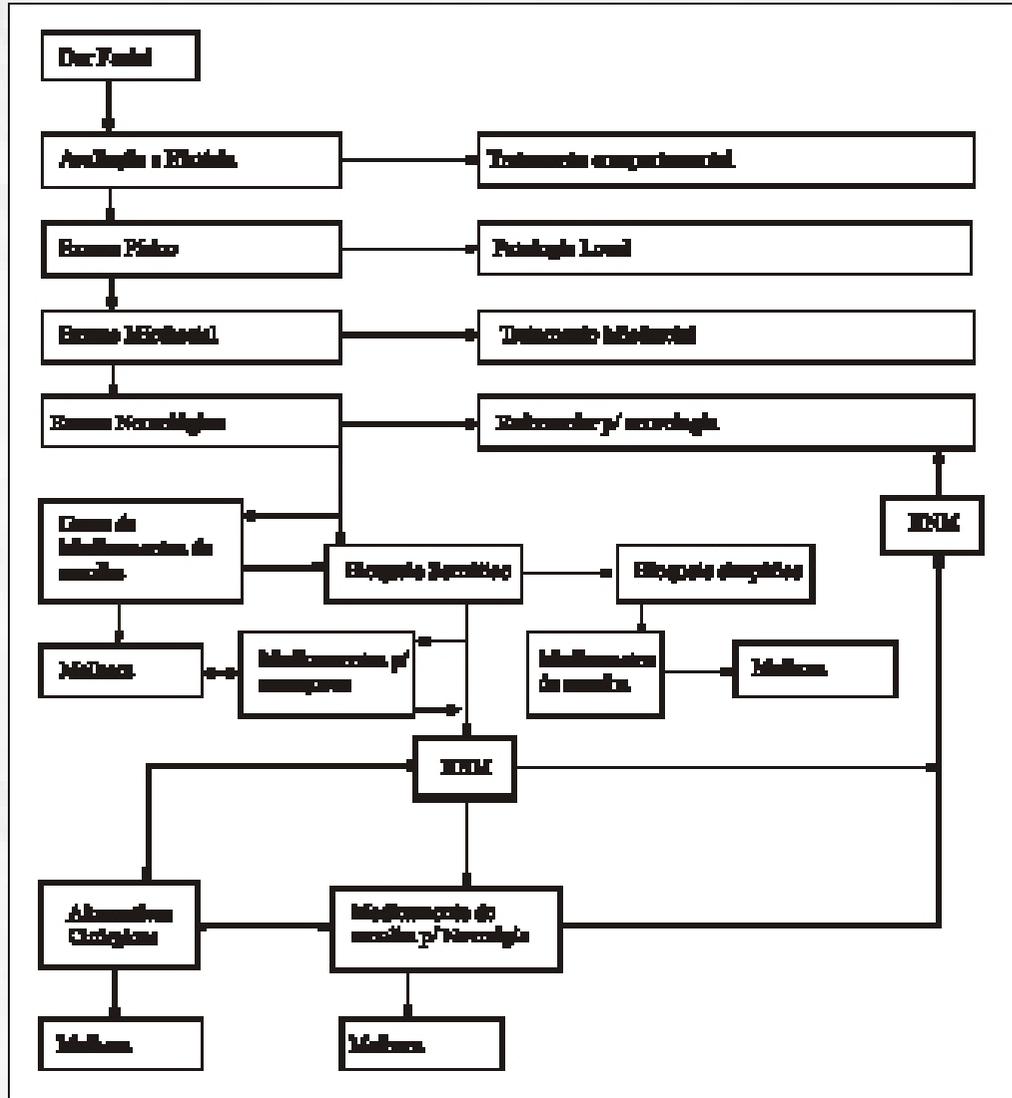


FIGURA 1: O algoritmo sugere uma abordagem passo-a-passo na avaliação da condição dolorosa. Todas as fontes potenciais de dor devem ser consideradas. O processo de examinação começa com a história do paciente e a sua observação durante o processo. Exame físico deve incluir uma examinação dos nervos craniais, procurando-se por deficiências neurológicas, as quais poderiam indicar patologia intracranial. Um exame físico investiga condições de patologia intra-oral e extra-oral, e o exame miofascial deve procurar por trigger points, os quais podem ser a causa da dor. A parte inferior do diagrama mostra o processo de acesso aos problemas de dores neurovasculares e neuropáticas e o emprego das várias medicações.

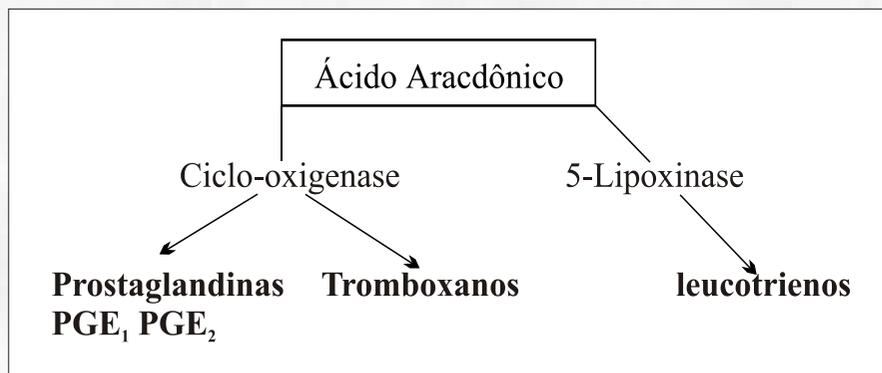


FIGURA 2: Os caminhos metabólicos do ácido aracdônico. NSAIDs bloqueia a oxigenase na síntese de prostaglandina, a qual é mediadora inflamatória no SNC e periférico, mas não possui efeito na formação dos leucotrienos.

surda, como a dor muscular pós-traumática (nota do tradutor). A liberação de substância P de forma antidrômica (contra o fluxo normal ativo), para a periferia, media uma resposta inflamatória. A substância P causa uma liberação de histamina nos mastócitos e serotonina (5-hidroxi-triptamina[5-HT]) nas plaquetas. Ambas, histamina e 5-HT, mediam o edema, vermelhidão, calor e um aumento periférico da sensibilidade ao estímulo (Figura 3).

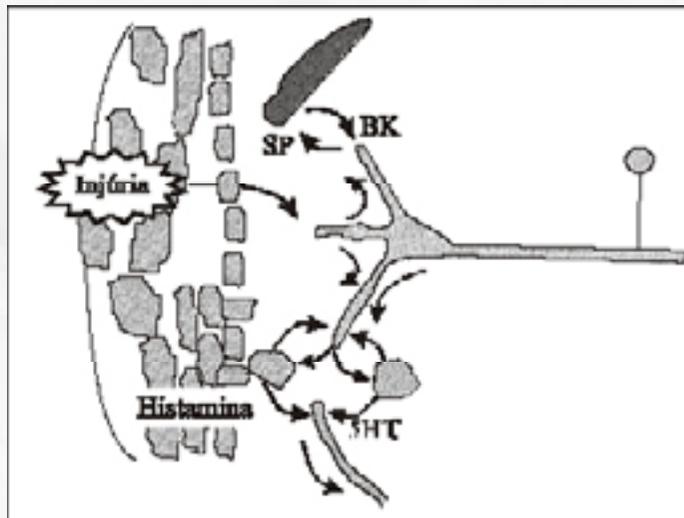
Expansão da Área de Hiperálgia

Os níveis de serotonina e histamina elevam-se no espaço extracelular, causando uma sensibilidade nos nociceptores da vizinhança, levando a uma propagação da hiperálgia (Figura 4). Adicionalmente, a substância P leva a uma maior liberação de bradicinina pelos vasos sanguíneos no local da injúria, levando a mais sensibilidade. Como indicado, anti-inflamatórios não-esteróides, como aspirina, acetaminofen e corticosteróides, diminuem a inflamação periférica pelo decréscimo de prostaglandina. Aplicação tópica de capsaicina causa um depleção da substância P nas fibras C, reduzindo ainda mais a inflamação local e a dor. Adicionalmente, a eliminação de quaisquer fatores que possam agravar a situação, como contração muscular isométrica e carga articular excessiva, leva à cura da inflamação tecidual.

Neurotrofinas no Processo Inflamatório

Neurotrofinas são um grupo pequeno de proteínas estruturalmente relacionadas produzidas nos tecidos periféricos. Neurotrofina, um fator de crescimento neural (NGF), é produzida em tecidos periféricos, e sua ação é

FIGURA 4: Histamina e serotonina causam sensibilidade dos nociceptores na vizinhança, levando a uma dispersão da hiperálgia. Substância P causa uma liberação, através dos vasos sanguíneos, de mais serotonina no local da injúria, levando a uma posterior sensibilidade adicional.



em receptores específicos. NGF promove a sobrevivência de neurônios sensoriais e simpáticos. Pode também promover a ação de neurônios motores e regular a densidade de inervação periférica de alguns tecidos específicos. No animal adulto, NGF pode regular e induzir a formação de substância P nos neurônios sensoriais e pode estar associada a distúrbios sensoriais (dor e hiperálgia), associada com processos inflamatórios associados. No processo inflamatório, neurônios sensoriais auto-reguladores apresentam uma liberação retrógrada de NGF associada a uma expressão neuropeptídica similar à liberação retrógrada de substância P na resposta inflamatória periférica. Anti-NGF pode bloquear a hiperálgia (LEWIN & MENDELL, 1993).

Dor Miofascial

Dor Miofascial (DMF) é uma condição muito similar a outras desordens, como nevralgias, dores de cabeça, dores articulares, dores de dente e dor radicular. DMF é uma acentuada sensibilidade muscular que se irradia para regiões fora da inervação dermatológica normal, causando uma área de dor referida. *Trigger points* ativos, que são áreas de fibrose muscular, que, quando palpadas, são responsáveis pela irradiação da dor (nota do tradutor), podem causar sintomas autônomos, que podem confundir o processo de diagnóstico (MENSE, 1994; SIMONS, 1994; TRAVELL & SIMONS, 1983). Como indicado, pelo algoritmo (Figura 1), uma avaliação completa da DMF precisa ser realizada com uma pressão digital nos músculos, que podem revelar uma área de dor

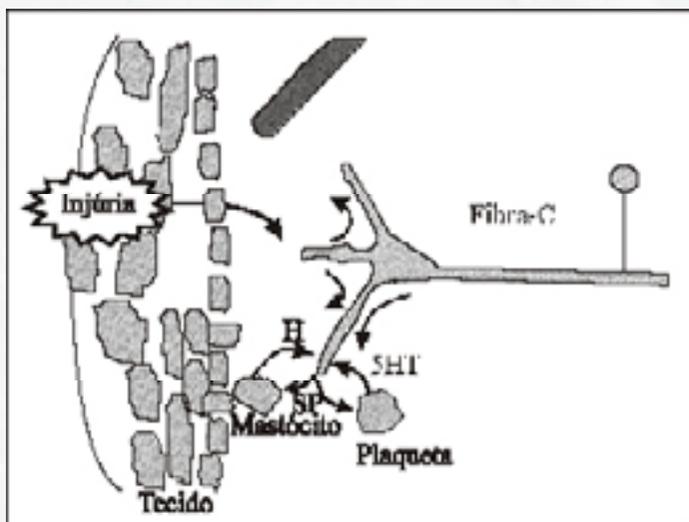


FIGURA 3: Substância P é liberada antidrômica pelas fibras-C no local da injúria. Isto acarreta a liberação de histaminas nos mastócitos e nas plaquetas que levam à liberação de 5-HT, ambos com resposta inflamatória e sensibilidade no local da injúria.

referida. A palpação muscular causa uma dor referida ou uma reprodução de parte da queixa principal do paciente. DMF é descrita como um dor surda, contínua e de intensidade variável. Como mialgia e dor articular, DMF não cessa espontaneamente por dias para então retornar. Pode ser marcada por dias de menor intensidade, mas quando durante um período de remissão da dor, executa-se a palpação muscular, provocando os sintomas anteriormente descritos pelo paciente, pode-se facilmente observar os antigos padrões de dor referida. A confirmação do diagnóstico pode ser realizada por injeção de procaína a 0,5% nos *trigger points* ou pela utilização de spray de flúor-metano durante exercício de alongamento do músculo envolvido. A dor deve decrescer pelo menos 50% para que seja confirmado o diagnóstico.

O mecanismo de dor referida é ainda palco de muito debate (MENSE, 1994; OHRBACH & McCALL, 1996). MENSE (1994) teorizou que existiriam conexões convergentes originárias dos tecidos profundos nos neurônios do corno dorsal, que seriam abertas quando estímulos nociceptivos dos músculos esqueléticos ocorressem. Este fenômeno poderia originar uma referência aos miotomos fora da lesão original e propagar a sensibilidade central para segmentos espinhais adjacentes. SIMONS (1994), entretanto, em resposta ao modelo de Mense, sugeriu que existiriam conexões de interneurônios entre os nociceptores aferentes no SNC, que não estão normalmente ativos. Quando um estímulo potente, como uma injúria, causa um disparo nas fibras C, substância P e outras neuroquininas são liberadas (Figura 5). As neuroquininas difundem-se para outros neurônios WDR da vizinhança, causando, nestes neurônios, uma descarga sem estimulação periférica. Desta forma, dor é sentida no campo de sensibilidade do neurônio vizinho, apesar de não ter ocorrido injúria na região daquela área de sensibilidade (MENSE, 1994; SIMONS, 1994). Existe, então, um componente central da DMF que causa alodinia periférica e hiperalgesia (OHRBACH & McCALL, 1996).

Apesar de muito esforço ter sido aplicado para se desvendar o processo periférico da DMF, o processo central é provavelmente mais importante. Nem todos que sofrem injúria desenvolvem DMF. Este fato tem levado a um debate sobre as causas desta condição. A teoria do estresse-hiperatividade-dor tem sido proposta para explicar dores musculares como as DMF. Apesar de a relação entre estresse e hiperatividade ou disfunção ter sido suportada na literatura científica, a relação entre hiperatividade e dor é complicada (OHRBACH & McCALL, 1996). O modelo de adaptação à dor postula que a dor não é resultado de disfunção muscular, mas sim resultado de uma ativa redução na atividade motora para prevenir maiores danos e promover a cura (LUND *et al.*, 1991). MELZACK (1993) formulou a teoria da neuromatriz, para explicar como uma fonte periférica

de dor pode estar ausente (dor simpaticamente mantida [SMP] e dor simpática independente [SIP]) ou elusiva (DMF) em estados de dor crônica. Ele teorizou que a disfunção primária leva a um impulso sensorial anormal, o qual leva a mudanças na neuromatriz. O componente motor da neuromatriz, desta forma, induz a mudanças secundárias na musculatura para compensar os impulsos sensoriais anormais da região original. Estas compensações secundárias podem ser excitatórias ou inibitórias, levando a uma contração muscular anormal. Algumas dores, entretanto, podem ser mais de origem central do que periférica, e não existe uma nocicepção periférica para que elas ocorram. Uma outra teoria sugere que o estresse-dor-músculo-hiperatividade tem sido suportado por estudos que utilizaram registros de EMG durante 24 horas para casos de dores de cabeça do tipo tensional, em indivíduos comparados com grupos controle (CLARK *et al.*, 1995).

Os processos periféricos podem iniciar a dor, mas, após a cura, modificações neuroplásticas centrais podem manter a dor, e o processo periférico torna-se então menos importante. O processo central pode ser afetado pelo estresse e pode levar a um aumento do tônus muscular periférico e irritabilidade focal.

Inflamação Neurogênica - Enxaqueca Facial

Apesar de a dor de enxaqueca ser tipicamente unilateral e periorbital, a enxaqueca pode estar localizada na parte inferior da cabeça (ex.: maxilares e dentes) (RASKIN, 1988). A enxaqueca é usualmente descrita como uma dor pulsátil unilateral. Está associada com

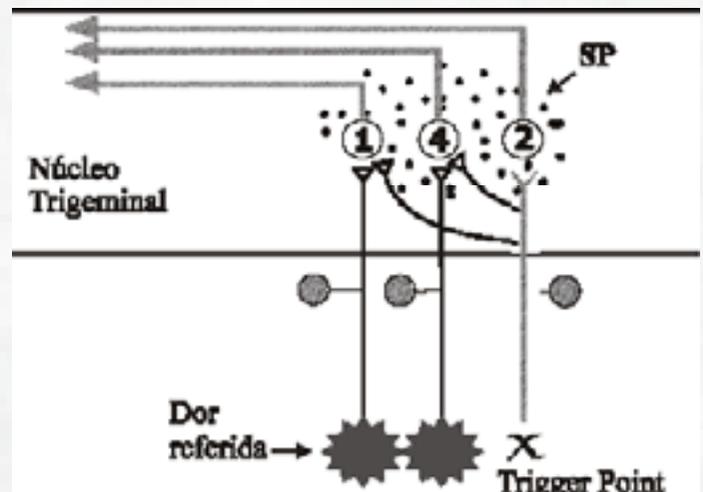


FIGURA 5: O modelo de Simons sugere que existem conexões dos interneurônios centrais com os nociceptores aferentes. O nociceptor 2 demonstra tais interconexões. Quando um trigger point miofascial é ativado, causando uma descarga no neurônio 2, substância P é liberada centralmente, ativando o neurônio de segunda ordem e ativando também, outros neurônios de segunda ordem. Adicionalmente, as conexões interneurais são ativadas, causando estimulação direta dos neurônios de segunda ordem 1 e 4.

fotofobia e fonofobia, náusea e vômito. Ataques típicos de enxaqueca duram de 1 a 36 horas, com períodos de ausência da dor entre os ataques. É importante entender a natureza temporal da enxaqueca quando se está aceitando a dor facial. A enxaqueca facial deve ser considerada quando se está avaliando um episódio de dor pulsátil nos maxilares, ou em uma região dentária, quando não existe dor provocada entre os ataques. Mialgia ou DMF ou ambas estão freqüentemente presentes durante, mas podem desaparecer dramaticamente após a remissão da inflamação neurogênica. Uma tentativa de medicação com dihidro-ergotamina (D.H.E. 45) ou sumatriptano pode ajudar a esclarecer o diagnóstico da dor, pois estes medicamentos são específicos para enxaqueca e não afetam as desordens músculo-esqueléticas.

O mecanismo da enxaqueca facial é o mesmo de uma enxaqueca típica e responde a medicações para enxaqueca preventivas e abortivas. Vasoconstrição e vasodilatação vêm a muito tempo sendo associadas à enxaqueca, mas a relação exata tem sido ainda muito debatida. GRAHAM (1938) e WOLFF (1948) e outros pensavam que a dor era devido à compressão de tecidos sensitivos pelo aumento no diâmetro dos vasos sanguíneos. Esta teoria ganhou suporte pela observação de que medicamentos que possuíam eficácia na enxaqueca tinham também a propriedade de contrair ou relaxar vasos sanguíneos (ex.: ergotaminas, beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio) (MOSKOWITZ, 1993; RASKIN, 1988).

5-HT (serotonina) e receptores 5-HT têm sido associados com enxaqueca e dores de cabeça do tipo tensional, e muitas das medicações para enxaqueca com eficácia abortiva e profilática podem influenciar os receptores 5-HT no SNC e periférico. Tem sido reportado que o conteúdo de 5-HT nas plaquetas está 40% diminuído nas enxaquecas sem aura, mas não nas enxaquecas com aura. 5-HT plasmática mostra mudanças similares durante episódios de enxaqueca com e sem aura, e tem sido observado que estas mudanças podem ser duas vezes maiores. Entre ataques, pacientes com enxaqueca possuem uma significativa diminuição dos níveis de 5-HT e níveis plasmáticos de 5-HT mais elevados que pacientes de grupos controle. Uma justificativa razoável é um aumento sistêmico no *turnover* da 5-HT entre os ataques. Entretanto, ataques ocorrem quando os portadores de enxaqueca têm reduzidas concentrações de 5-HT farmacologicamente ativa no plasma. O aumento de 5-HT pode ser uma reação de defesa corporal contra o ataque de enxaqueca. Um suporte para esta teoria pode ser encontrado na observação de que 5-HT intravenosa pode abortar ataques de enxaqueca. Também tem sido notado que existe um aumento de 5-HT na urina durante os ataques (FERRARI, 1993). Em

geral, ocorrem problemas com a utilização de serotonina e no metabolismo em portadores de enxaqueca.

Tem sido observado que os portadores de enxaqueca possuem elevados níveis plasmáticos de glutamato e aspartame durante os ataques, e estes níveis são significativamente maiores em enxaqueca com aura do que na enxaqueca sem aura. O glutamato é armazenado nos eritrócitos, portanto deve haver alguma deficiência no mecanismo de recaptura do glutamato nos eritrócitos dos pacientes portadores de enxaqueca (FERRARI, 1990). A relação entre os níveis plasmáticos elevados de glutamato e a ativação do receptor N-metil-D-aspartame (NMDA), através do glutamato no SNC, pode indicar o mecanismo de indução do fenômeno da depressão cortical propagada (CSD), a qual é agora sabido ocorrer no início do ataque da enxaqueca com aura. Pensava-se que a CSD era a causa da inflamação neurogênica estéril no sistema trigêmeo-vascular. Os componentes mais importantes da inflamação neurogênica são a vasodilatação e o extravasamento de plasma. Inflamações neurogênicas ocorrem quase que exclusivamente em tecidos onde fibras C estejam presentes, e podem ser interrompidas pelo bloqueio dos receptores da substância P ou por drogas que inibem a liberação neuropeptídica. O neuropeptídeo primário envolvido na enxaqueca facial, entretanto, é o peptídeo gene-relacionado calcitonina (CGRP) (MOSKOWITZ, 1990, 1993). MOSKOWITZ (1990, 1993) teorizou que existiria um receptor 5-HT_{1D} nas terminações periféricas das fibras C que proveriam inervação aos vasos sanguíneos da cabeça e da face (Figura 6). Quando as fibras C são ativadas, possivelmente pela CSD, elas disparam, assinalando a sensação de dor. CGRP é liberado antidromicamente pelas fibras C, causando uma inflamação estéril dos vasos sanguíneos inervados. CGRP age nos receptores pós-sinápticos da neuroquinina nas paredes dos vasos sanguíneos, causando edema e subsequente extravasamento de plasma. Esta reação é o resultado da ativação das fibras C e não a causa da dor. Os receptores 5-HT_{1D} funcionam como autoreceptores inibitórios para interromper a descarga nas fibras C. DHE e sumatriptano ativam o receptor e, conseqüentemente, inibem a descarga nas fibras C e interrompem a dor (MOSKOWITZ, 1993; MOSKOWITZ & CUTRER, 1993).

Outro elemento pode ser o decréscimo dos níveis de magnésio no cérebro durante um ataque de enxaqueca. Como foi reportado, os íons de magnésio normalmente bloqueiam os canais de cálcio nos receptores NMDA, permitindo o influxo de cálcio (Figura 10). Se existir um decréscimo adicional no magnésio disponível, os canais de cálcio podem permitir mais influxo de cálcio e a despolarização dos neurônios WDR. Tem sido também observado que existe um decréscimo no nível de magnésio entre os ataques de enxaqueca, o qual pode tender a

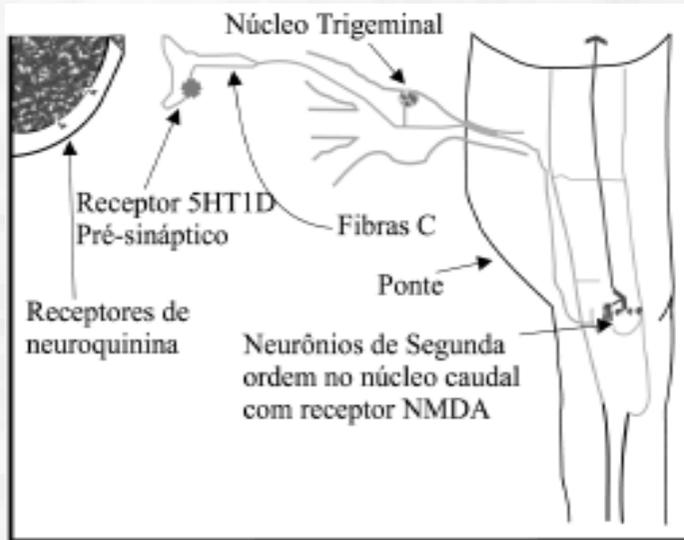


Figura 6: Durante um ataque de enxaqueca facial, liberação antidrômica de CGRP ativa receptores de neuroquininas nas paredes dos vasos sanguíneos periféricos, causando inflamação estéril. Um receptor 5HT_{1D} é expressado nas fibras C. Drogas anti-enxaqueca, como sumatriptano, ativam o receptor, interrompendo a descarga nas

aumentar a auto-regulação dos receptores NMDA. Alguns estudos observaram uma melhora na dor de cabeça com a suplementação de magnésio.

Mecanismos da Dor

Neuropática

Nevralgia Traumática, Neurite, Neuroma

Neuropatia periférica é descrita como uma dor contínua ou do tipo queimação. Pode ser de intensidade variável e é normalmente diurna no seu padrão temporal (Tabela 1) (GRAFF-RADFORD *et al.*, 1995). Pode existir uma área que é sensível à palpação ou pres-

TABELA 1: CONDIÇÕES NEUROPÁTICAS*

Periférica > central	Sensibilidade das fibras C	
		Dor surda variável História de trauma no local Sem causa aparente Dor agravada por estímulos locais (hiperalgesia e alodinia) Aspecto radiográfico normal Resposta positiva ao bloqueio somático Resposta não definida para termografia Bloqueio simpático não define esta desordem
	Nevralgia Traumática	Dores contínuas ou variáveis (surda) Pode ser pontuada por pontadas agudas de dor História de trauma na área Sem causa aparente Dor agravada por estímulo local (hiperalgesia e alodinia) Bloqueio somático vago (pode haver vários níveis para envolvimento simpático) Aspecto radiográfico normal Resposta para termografia dependente do envolvimento simpático

ção, mas sem a presença de lesão ativa. Um diagnóstico de bloqueio anestésico somático necessita ser realizado como parte do processo de exame (Figura 1), para que seja determinada a extensão do envolvimento periférico e central no processo de dor. Se o anestésico local bloqueia a dor na ausência de patologia local, uma neuropatia periférica pode estar presente. Quando o bloqueio é parcialmente efetivo, o processo de dor começa a ser mediado mais centralmente (Figura 7). Se o bloqueio tem muito pouco ou nenhum efeito na dor na presença de anestesia somática profunda, a centralização do processo passa a ser predominante. Estas informações são importantes no diagnóstico. Como indicado na Figura 7, fibras C sensitivas, neurite/neuroma e nevralgia traumática são neuropatias com uma influência mais periférica do que central. Modificações centrais podem ter ocorrido, mas estas alterações não são profundas e podem ser reversíveis. O tratamento destas condições deve empregar medicamentos com ação central e agentes periféricos como bloqueios anestésicos locais seriados, injeções de esteróides e capsaicina para diminuir as descargas nos nociceptores.

CLINE *et al.* (1989) apresentaram evidências de que alguns pacientes com sintomas similares à dor neuropática periférica possuíam sensibilidade nas fibras C sem a presença de inflamação ativa. Isto implica em mudanças nos nociceptores, mas o processo de dor é ainda periférico e não se tornou centralmente mediado. Na injúria neural periférica, os nervos lesionados regeneram-se ou novas terminações brotam com propriedades anormais. Os novos brotos também geram descargas potenciais sem a presença de estímulos periféricos (BENNET, 1994).

SATO & PERL (1991) tem demonstrado que nociceptores de fibras C que sobreviveram à injúria neural

Periférico < > central	Nevralgia Pré-trigeminal	Resposta vaga para o bloqueio anestésico simpático Odontalgia episódica com períodos de remissão Sem causa local óbvia Dor é deflagrada por estímulos mínimos Aspecto radiográfico normal Termografia normal Bloqueio somático positivo Bloqueio simpático não define esta desordem
	Nevralgia Trigeminal	Dor episódica aguda, do tipo choque elétrico, com períodos de remissão Sem causa aparente Dor deflagrada por estímulos mínimos Aspecto radiográfico normal Termografia normal Bloqueio somático positivo Bloqueio simpático não define esta desordem
Central > periférico	SMP (Odontalgia Atípica) CRPS II ou CRPS III?	Dor contínua e variável Dor surda e diurna História de trauma na área Dor presente por um período maior do que 4 meses Dor agravada por estímulo local (hiperalgesia e alodinia) Sem causa aparente Aspecto radiográfico normal Resposta vaga para o bloqueio anestésico somático Resposta positiva para o bloqueteo simpático (> 60%)
	SIP	Dor contínua e variável Dor surda e diurna História de trauma na área Dor presente por um período maior do que 4 meses Dor agravada por estímulo local (hiperalgesia e alodinia) Sem causa aparente Aspecto radiográfico normal Resposta negativa para o bloqueio anestésico somático Resposta negativa para o bloqueio anestésico simpático

* Para a obtenção de um diagnóstico adequado das condições de neuropatias orofaciais, é de grande ajuda a conceituação da “localização” da dor dentro do espectro, desde uma condição totalmente periférica até uma condição totalmente central. Esta tabela sugere um arranjo das várias condições neuropáticas baseadas numa extensão de envolvimento central ou periférico, e o tratamento se destina a atender ambas as condições.

parcial adquiriram uma resposta excitatória para a nor-epinefrina e estimulação simpática, e são mais facilmente sensibilizadas que o normal, quando da presença de injúria tecidual. Eles disparam espontaneamente e desenvolvem sensibilidade anormal para a nor-epinefrina, fluxos de íons locais (Na^+ , K^+ , Ca^{++}), frio e estimulação mecânica. Adicionalmente, está sendo teorizado que fibras C lesionadas podem expressar um receptor α_1 nas suas terminações periféricas. A presença deste receptor causaria uma descarga na fibra condutora de dor quando ativada pela liberação de nor-epinefrina nas fibras simpáticas (CAMPBELL *et al.*, 1992), receptores

α_2 funcionariam como auto-receptores no final das terminações das fibras simpáticas. O receptor funcionaria como num mecanismo de retroalimentação para interromper a liberação de nor-epinefrina quando o receptor é ativado. Antagonistas α_2 , como clonidina desligariam a liberação terminal simpática de nor-epinefrina, reduzindo a dor. Antagonistas α_2 , como a fentolamina podem ser utilizadas para auxiliar no diagnóstico e tratamento das neuropatias com envolvimento simpático. Os clínicos suspeitam que com o passar do tempo as neuropatias dolorosas periféricas tornam-se muito refratárias ao tratamento, indicando uma centralização do processo

(TOREBJORK *et al.*, 1995). Isto pode ser devido à ativação do receptor NMDA e à excitotoxicidade, a qual será descrita subsequente.

Nevralgia Trigeminal e Nevralgia Pretrigeminal

Nevralgia Trigeminal (NT) e Pretrigeminal (NPT) têm, ambas, mecanismos central e periférico. A apresentação clínica da NT tem sido descrita pelo Comitê IASH (1988) como "... uma aflição dolorosa facial unilateral, caracterizada pela sensação de breves choques elétricos (dor lancinante) limitada à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo. A dor é, normalmente, provocada por estímulos triviais como: enxagüar a boca, barbear-se, fumar, falar e escovar os dentes, mas também podem ocorrer espontaneamente. A dor é abrupta



FIGURA 7: Dor neuropática pode ser visualizada como um espectro que se origina de um processo periférico puro progredindo até um processo central puro. Nem todos os processos periféricos se tornam centrais e nem todos os processos centralizados iniciam-se como processos periféricos. Tratamento destas condições pode necessitar o emprego de terapias centrais e periféricas, dependendo de onde se encontra o processo dentro do espectro.

no início e no final, e pode remitir por vários períodos. Se a nevralgia é causada por uma lesão demonstrável, isto é uma NT sintomática; se não se pode identificar alguma lesão, ela é idiopática" (IASH, 1988). NPT, uma apresentação atípica da NT, não tem sido mencionada freqüentemente na literatura, e só recentemente tem sido encarada como uma desordem pretrigeminal em desenvolvimento (FROMM *et al.*, 1990; FROMM & SESSLE, 1991; MERRIL & GRAFF-RADFORD, 1992; MITCHELL, 1980; SYMONDS, 1949). SYMONDS (1949) descreveu um subgrupo de nevralgias faciais atípicas que não se encaixam na descrição aceita até então. Freqüentemente achava-se que estes indivíduos eram portadores de dor psicogênica, até que a condição prodrômica modificava-se para aparentar-se mais com os sintomas de NT. Vários estudos de casos descrevem como queixa dor surda e contínua, freqüentemente na região dentária, que pode estar presente por dias ou até mesmo por anos. A dor

não é usualmente lancinante e, no auge do ataque, a qualidade da dor imita uma dor de dente familiar. A periodicidade da NPT é similar à NT, sendo comuns longos períodos de remissão entre os ataques. Procedimentos odontológicos ou para distúrbios temporomandibulares são freqüentemente empregados inadequadamente, sem que se obtenha um diagnóstico diferencial. Os pacientes que são finalmente diagnosticados com NPT apresentam um história prévia de múltiplos procedimentos odontológicos com a finalidade de aliviar a dor (MERRIL & GRAFF-RADFORD, 1992). Estes procedimentos podem envolver histórias de tratamentos endodônticos, cirurgias apicais, extrações, placas interoclusais e próteses. O local da dor de NPT mais comumente envolve a área da maxila e mandíbula (V2 ou V3), ou uma área alveolar, usualmente a região molar ou a base da língua (MITCHELL, 1980; SYMONDS, 1949).

As teorias etiológicas destas neuropatias incluem mecanismos central e periférico. A teoria da compressão vascular é o mecanismo periférico mais freqüentemente citado (FROMM, 1991). A literatura descreve vários casos que apresentaram uma compressão arterial/venosa da raiz trigeminal. Da mesma forma, existem evidências sugerindo que a descompressão cirúrgica é um procedimento com alto índice de sucesso no tratamento da NT (JANNETTA, 1991, 1993). A compressão da raiz pode também ocorrer ao nível do ângulo do neoplasma cerebello-ponte. Tumores de crescimento lento, como tumores do aparelho auditivo, meningiomas, schwannomas e neurofibromas, são os mais comumente encontrados. Um neoplasma deve ser sempre suspeitado e deve ser investigado no aparecimento de uma NT ou NPT recentes. Existem dois problemas maiores na teoria periférica. Primeiro, não existe explicação para a remissão por períodos variáveis de tempo. Segundo, tem sido observado que nem todos os indivíduos com compressão ou desmielinização da raiz trigeminal desenvolvem NT (FROMM, 1991; KLUN & PRESTOR, 1986).

A teoria do mecanismo central postula mudanças centrais, as quais resultam de desmielinização focal periférica (diferenciação) e perda da inibição segmental da atividade aferente (DUBNER *et al.*, 1987; FROMM, 1991). A perda de inibição segmental leva uma estimulação paroxísmica, causando uma descarga nos interneurônios mecanorreceptores de baixo limiar no núcleo oral do centro trigeminal, no complexo do tronco encefálico. Esta atividade pode se espalhar para neurônios WDR no núcleo caudal, os quais começam a disparar em níveis que normalmente só seriam provocados por estímulos dolorosos. Portanto, estímulos mecanorreceptores inócuos de baixo limiar podem, no final, causar uma diminuição da atividade dos neurônios WDR. Suporte para esta teoria é encontrado no fato de que áreas gatilho

envolvem estimulação mecanorreceptora de baixo limiar na periferia, e a ação de drogas que são mais efetivas no tratamento destas desordens é sobre os interneurônios mecanorreceptores no núcleo oral. Adicionalmente, SES-SLE (1986) observou que os efeitos da diferenciação dos neurônios mecanorreceptores de baixo limiar são mais observados no núcleo oral do que no núcleo caudal. O núcleo oral pode ser a área onde os impulsos mecanorreceptivos são transformados em percepção dolorosa, via perda da inibição segmental.

Modificações Neuroplásticas

Centrais

Se a atividade nociceptiva na periferia possui suficiente intensidade, modificações ocorrerão no SNC que irão alterar a resposta central para a subsequente estimulação periférica. As modificações neuroplásticas centrais causam alodinia adicional, hiperalgesia secundária e expansão do campo receptivo na periferia. O mecanismo destes sintomas periféricos são resultado de modificações centrais que podem ser de natureza fisiológica, neuromecânica, anatômica ou genética (Figura 8) (DUBNER, 1993; FROMM, 1990).

Modificações Centrais Fisiológicas

Quando ocorre ou uma lesão no nervo ou descargas aferentes de grande intensidade, as modificações fisiológicas centrais resultantes envolvem os neurônios WDR de segunda ordem. MENDELL (1966) demonstrou que a ativação repetitiva das fibras C evocam um aumento sustentado dos neurônios WDR no corno dorsal. Este fenômeno é chamado de *windup* e representa a facilitação da dor e sensibilidade dos neurônios WDR no subnúcleo trigeminal caudal. A liberação de glutamato é responsável por esta facilitação (DUBNER, 1987; MENDELL, 1966). O aumento da reação WDR também provoca prolongadas descargas subsequentes, diminuindo o limiar da estimulação mecânica, e expansão do campo periférico receptivo (Figura 9).

Na Figura 9A, o neurônio superior representa a fibra C e o neurônio inferior representa a fibra A-beta convergindo para o mesmo neurônio WDR de segunda ordem no subnúcleo trigeminal caudal. Hiperalgesia primária é induzida pela injeção inicial de capsaicina (círculo interno). Durante este tempo, os mecanorreceptores A-beta vizinhos, mesmo em grande intensidade, não produzem dor. Após aproximadamente 15 minutos, uma área de expansão (círculo externo) de hiperalgesia (hiperalgesia secundária) é notada em volta do local da injeção (campo receptivo expandido). Agora, estimulação de baixa intensidade das fibras A-beta causam uma des-

carga nos neurônios WDR (TOREBJORK *et al.*, 1992). Este fenômeno é resultado de modificações centrais que alteram a habilidade dos neurônios WDR de processar e discriminar entre estímulos periféricos convergentes de dor e estímulos não-dolorosos. Estas modificações são causadas por eventos neuromecânicos (DOUGHERTY *et al.*, 1994; MELLER, 1994; SIMONE, 1993; WILCOX, 1993; WILLIS, 1993).

Modificações Centrais Neuromecânicas

A membrana celular dos neurônios WDR possui muitos receptores que respondem a vários agentes neuromecânicos (Figura 10). O primeiro evento nociceptivo, carregado pelas fibras A-delta para o SNC, causa a liberação de neuroquininas como substância P que atuam sobre a AMPA e sobre receptores metabotrópicos no WDR, ou sobre os interneurônios segmentais (DOUGHERTY *et al.*, 1993; DUBNER & RUDA, 1993). Este evento causa a despolarização de neurônio WDR, enviando uma mensagem ascendente para o tálamo e sobre o córtex somatossensorial, onde é percebida como dor aguda. Se a torrente de atividade aferente é intensa o suficiente, fibras C liberam o aminoácido excitatório glutamato, o qual possui atividade antagonista sobre o receptor NMDA (DUBNER & RUDA, 1993). Glutamato é o principal mediador da dor crônica (WILCOX, 1993). O receptor é associado a um canal de cálcio que está normalmente bloqueado pelo Mg⁺. O Mg⁺ é expelido e o canal de cálcio é aberto como resultado do influxo de Ca⁺⁺ no neurônio WDR. Óxido nítrico é produzido no WDR através da influência do complexo cálcio/calmodulina sobre a sintetase óxido nítrica. Pensa-se que o óxido nítrico seja um dos agentes que causam o *windup*, devido ao fato de que o pré-tratamento com um antagonista NMDA ou um substrato não ativo de óxido nítrico previne isto (Figura 10) (DICKSON, 1990; MALMBERG & YAKSH, 1993; WILLIS, 1993). Óxido nítrico é um neurotransmissor gasoso que facilmente se dispersa para fora da célula para causar ação em outras áreas. Acha-se que existe atividade pré-sináptica no botão terminal das fibras C, causando mais liberação de aminoácidos excitatórios como glutamato, assim como de substância P e outras neuroquininas (DOUGHERTY *et al.*, 1994; MALMBERG & YAKSH, 1993). Isto resultaria em mais excitação no WDR e traria à tona um ciclo de dor (BOAS, 1996; JANIG, 1996; TOREBJORK *et al.*, 1995). O sistema é auto-alimentado, e a dor se torna contínua, até que o processo seja interrompido pela parada do mecanismo excitatório central ou por medicamentos de ação periférica. Pensa-se que este seja um mecanismo para dor contínua em condições como odontalgia atípica, nevralgia traumática e outras condições de dor neuropática contínua.

Alterações Anatômicas

Os interneurônios inibitórios segmentais são a parte mais importante do sistema de modulação de dor no SNC (FIELDS, 1987). Parte do mecanismo que leva ao aparecimento de estados de dor crônica é a perda da inibição segmental (DUBNER, 1993; FROMM, 1993; WILCOX, 1993). Interneurônios podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos neurotóxicos do óxido nítrico e perdem a sua habilidade para funcionar.

Alterações Genéticas

Após um estímulo doloroso, o influxo de cálcio e a

produção de óxido nítrico, ocorre a imediata oncogênese de *c-fos* e *c-jun*. Estas proteínas são oriundas da transcrição de outras proteínas regulatórias dentro das células. As proteínas-alvo desta atividade aparentemente alteram a função celular, causando a perda da habilidade para decodificar a diferença entre informação nociceptiva de alta frequência e mecanoestimulação de baixa frequência. Isto representa uma alteração no controle genético na função celular e pode ser de longa vida, se não permanente. Este processo pode se relacionar com a cronicidade e com respostas terapêicas recalcitrantes.

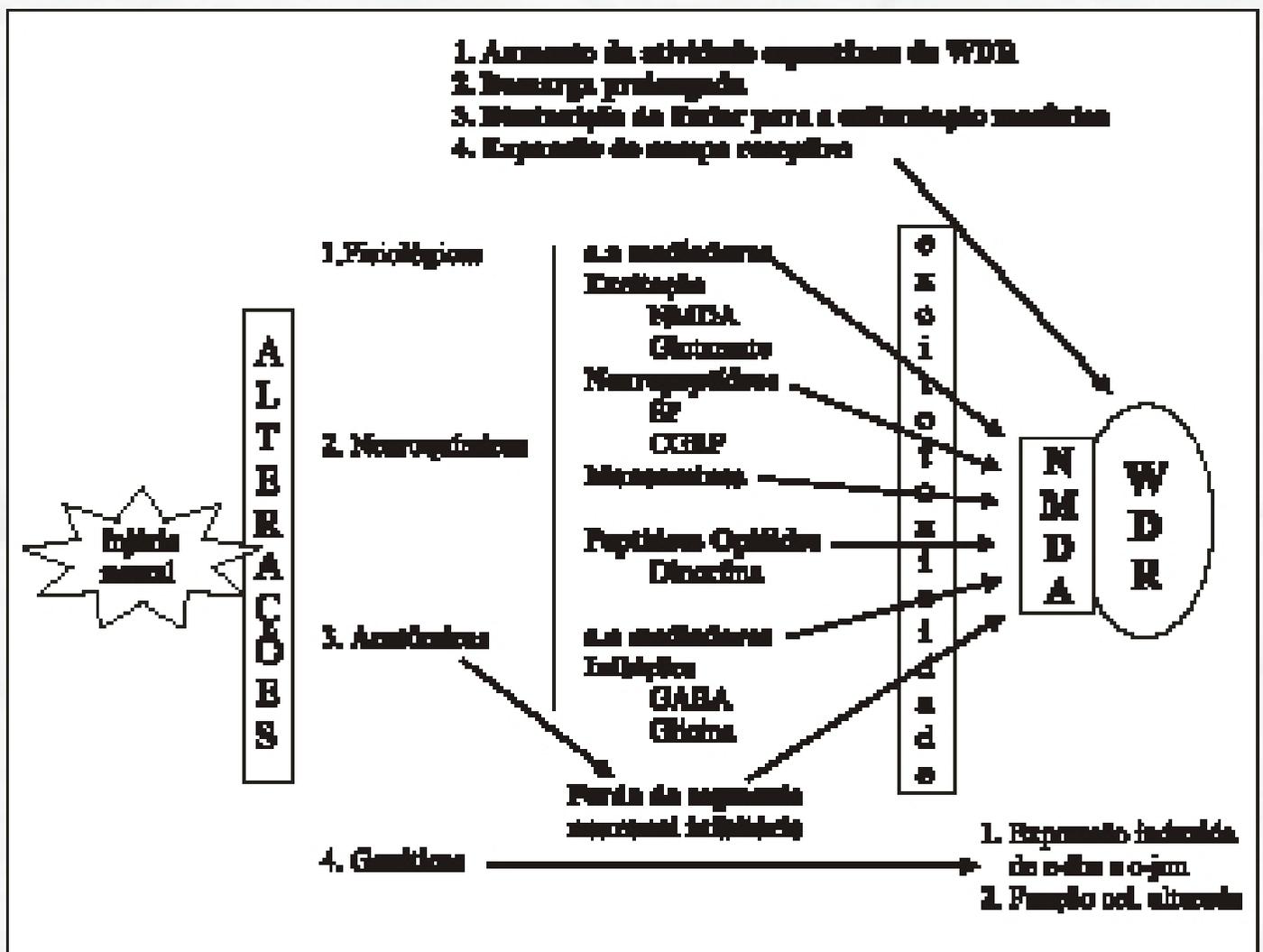


FIGURA 8: Sensibilidade central no núcleo trigeminal envolvendo alterações neuroplásticas, incluindo modificações fisiológicas, neuroquímicas, anatômicas e genéticas. Modificações fisiológicas causam o chamado wind-up do WDR e expansão do campo receptivo periférico. Modificações neuroquímicas resultam da liberação pré-sináptica de aminoácidos excitatórios como glutamato. Adicionalmente, óxido nítrico é formado na WDR como resultado da ativação dos receptores NMDA. Este processo causa excitotoxicidade, a qual pode resultar na perda dos neurônios inibitórios. A produção de óxido nítrico parece estar envolvida na provocação da expressão de *c-fos* e *c-jun* por oncogênese imediata. As proteínas derivadas destes genes mediam a formação de outras proteínas-alvo, que alteram a função da WDR.

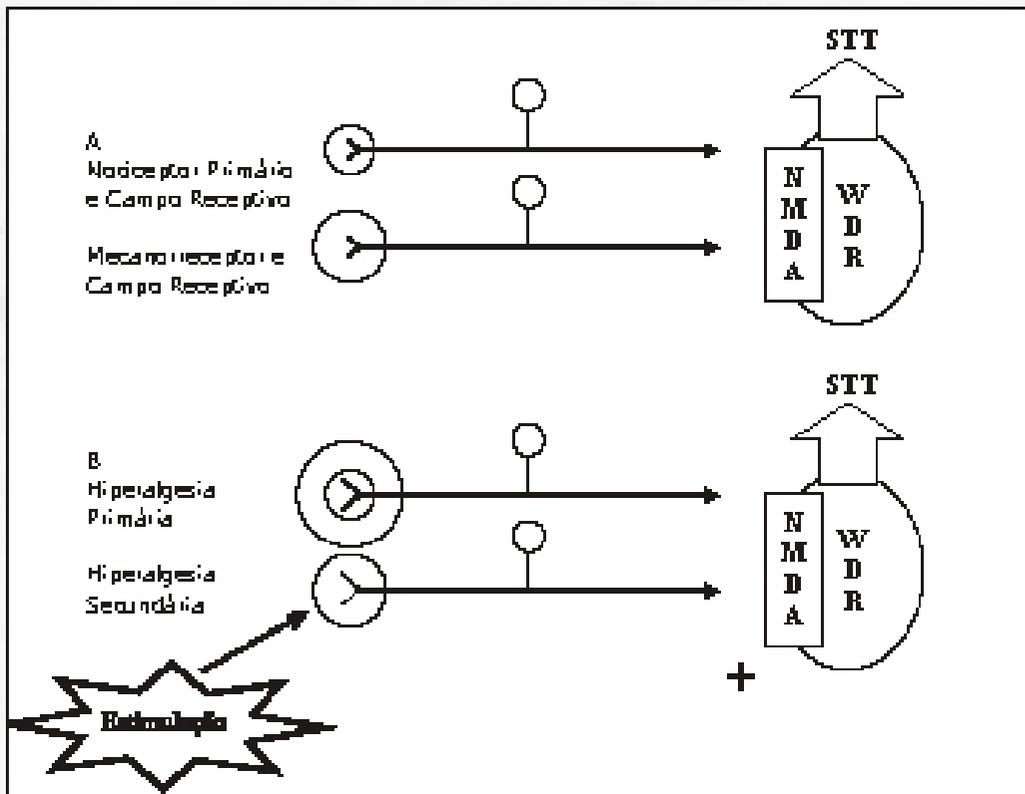


FIGURA 9: A, um nociceptor com seu respectivo campo e um mecanorreceptor adjacente. Quando capsaicina é injetada no campo receptivo do nociceptor, desenvolve-se uma hiperalgesia primária imediata. Durante esta fase, estimulação dos mecanorreceptores inferiores não causam dor. B, após 15 minutos, o campo receptivo do nociceptor se expande (hiperalgesia secundária). Agora, estimulação do mecanorreceptor causa dor. Este fenômeno é causado por excitação central e não como um efeito periférico.

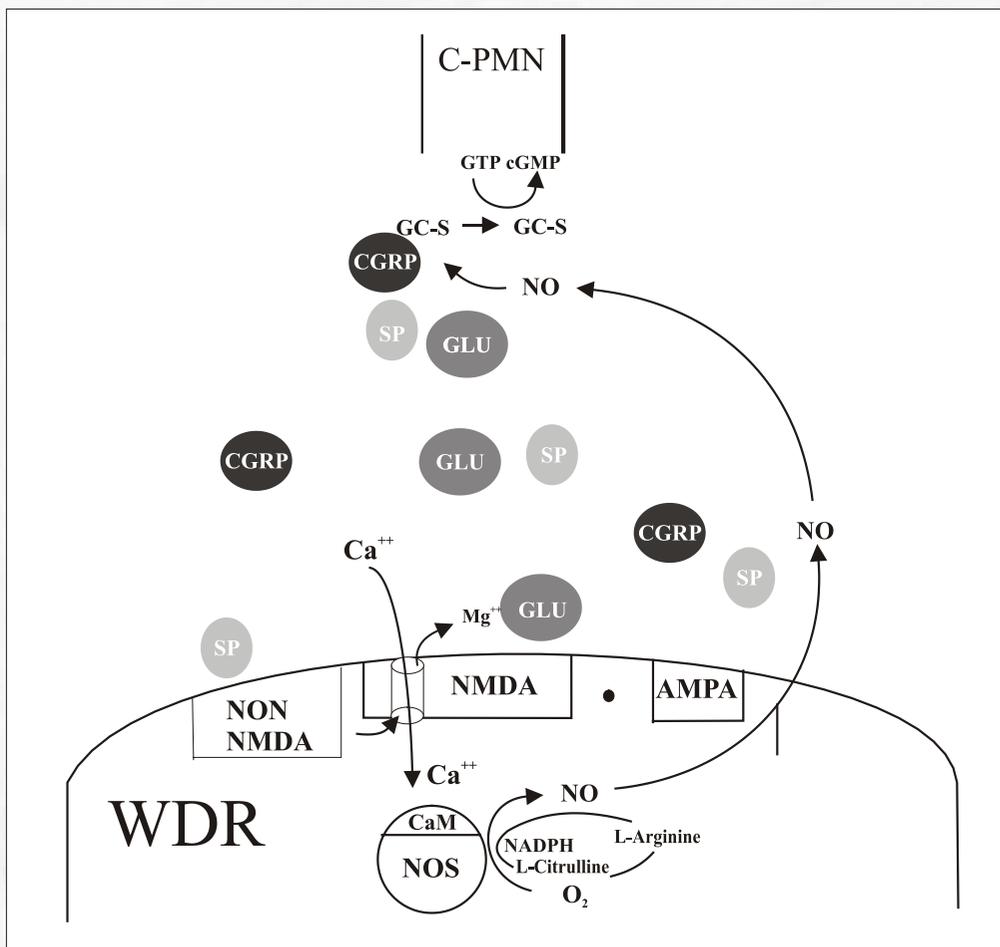


FIGURA 10: Um receptor NMDA (N-metil-D-aspartate) na membrana celular do neurônio de atividade intensa e dinâmica no núcleo trigeminal. O receptor é associado com um canal de cálcio, que é bloqueado por um íon de magnésio. A ativação do receptor NMDA pelo glutamato requer uma ativação prévia de um receptor metabotrópico ou AMPA, que causaria a expulsão do íon de magnésio. O receptor NMDA é, então, ativado, permitindo o fluxo de cálcio para a célula, causando despolarização. Cálcio/calmodulin (CaM) estimula a síntese de óxido nítrico (NO) via óxido nítrico sintetase (NOS), um neurotransmissor gasoso, que pode se difundir para fora da célula causando uma excitação pré-sináptica e liberando mais glutamato.

Diferenciando o Mecanismo Central e Periférico

Quando o processo de exame não pode determinar a fonte de dor, um bloqueio anestésico sensorial é feito para determinar se a dor é mediada periféricamente ou centralmente (Figura 1). Bloqueios anestésicos aliviam a dor oriunda de processos periféricos e são somente parcialmente efetivas ou totalmente não-efetivas para aliviar dores mediadas centralmente. Se a dor é parcialmente aliviada com anestesia somática profunda, uma condição de dor neuropática com variáveis níveis de mediação central e periférica deve ser suspeitada. Se o bloqueio somático não é efetivo, entretanto, existe anestesia profunda, o mecanismo central de mediação deve ser suspeitado. As condições de dores neuropáticas que continuam a possuir envolvimento neural periférico são: NT, NPT, neurite/neuroma e nevralgias traumáticas. As condições de dores neuropáticas que são mediadas mais centralmente são: SMP ou SIP (Tabela 1).

Dor Orofacial e Processos Centralizados (Síndromes de Dores Regionais Complexas)

Síndromes de Dor Orofacial imitam síndromes dolorosas em outras áreas do corpo, e seus mecanismos correspondentes são similares. Odontalgia atípica tem sido associada com NT traumática com envolvimento simpático (GRAFF-RADFORD *et al.*, 1989; GRAFF-RADFORD & SOLBERG, 1992; GRATT *et al.*, 1989). Observando as variadas descrições e respostas das Odontalgias atípicas a vários tratamentos, somos levados a considerar que uma Odontalgia atípica é mal definida e provavelmente contém diferentes subgrupos de dores neuropáticas (ex.: dor de sensibilidade nociceptiva, SMP e SMP). Entretanto, a maioria dos pacientes diagnosticados com Odontalgia atípica no estudo de GRAFF-RADFORD & SOLBERG (1992) respondem ao bloqueio simpático e deveriam ser consideradas como SMP; este estudo, infelizmente, não provê informação suficiente para auxiliar na diferenciação dos subgrupos dentro de uma população portadora de Odontalgia atípica. Para aumentar a confusão, o termo *Odontalgia fantasma* é ainda empregado para descrever, de forma inadequada uma população similar de pacientes (MARBACH, 1993a, 1993b; NICOLODI & SICUTERI, 1993).

Uma nova nomenclatura tem sido proposta para SMP (dor simpaticamente mediada), SIP (dor simpática independente) e causalgia. Esta nova nomenclatura tem sido proposta para auxiliar a resolver conflitos notados na

apresentação clínica e avaliação diagnóstica de pacientes portadores destas condições. Síndromes de dor regional complexa (CRPS I, CRPS II e CRPS III) são denominações sugeridas para substituir as denominações distrofia simpática reflexa, causalgia e outras condições neuropáticas complexas (BOAS, 1996). Os grupos possuem os seguintes critérios:

CRPS tipo I (Distrofia simpática reflexa)

1. Segue-se a evento nociceptivo iniciador.
2. Dor espontânea ou alodinia/hiperalgesia ocorrem em um território além da área de inervação normal de um nervo periférico e é desproporcional ao evento iniciador.
3. Há a presença, ou existe evidência de edema, anormalidades no fluxo sanguíneo dérmico e atividade pseudomotora anormal na região da dor, desde o evento inicial.
4. Este diagnóstico é excluído pela existência de condições que poderiam, de outra maneira, contar para o nível de dor ou disfunção.

CRPS tipo 2 (causalgia)

1. Possui uma área regional mais confinada, como por exemplo, uma articulação (ex.: cotovelo, joelho, punho), ou uma área (ex.: olhos) associada a um evento doloroso.
2. Dor espontânea ou alodinia/hiperalgesia é usualmente limitada à área envolvida, mas pode se espalhar por uma distância variável, que pode estar próxima ou distante da distribuição neural periférica.
3. Edema variável e intermitente, modificações no fluxo sanguíneo dérmico, alteração de temperatura, atividade sudomotora anormal e disfunção motora desproporcional ao evento iniciador estão presentes na área envolvida.

Deve ser observado que SMP pode ser a forma de vários tipos de desordens dolorosas e não componentes essenciais de uma única condição. CRPS III, a terceira categoria, contém casos difíceis de dor e modificações sensoriais com modificações teciduais e motoras que não preenchem os critérios de outra categorias (BOAS, 1996). Parece que a maioria dos casos de Odontalgia atípica se encaixa-se nas CRPS do tipo III, devido ao fato de ser difícil preencher todos os pré-requisitos de ambas CRPS I e CRPS II. Resposta ao bloqueio simpático não é critério para nenhuma das condições destas categorias. Esta é uma das razões para as modificações na nomenclatura. Resposta a um bloqueio simpático não é universalmente reconhecida como uma característica definitiva para uma condição em particular, porque tem sido observado que os bloqueios podem variar em sua efetividade em uma vasta gama de condições, incluindo dores fantasmas, *herpes zoster*, neuropatias metabólicas e as neuralgias (BOAS, 1996; STANTON-HICKS *et al.*, 1995).

Para dar uma atenção adequada aos pacientes, um

entendimento claro das condições de dor Orofacial precisa ser alcançado e mais pesquisa necessita ser realizada para auxiliar na diferenciação das diferentes condições a seus tratamentos. A nomenclatura deve coincidir com a literatura médica, porque os mecanismos de indução e manutenção da dor são provavelmente os mesmos e a troca de informações deve ser facilitada.

Conclusão

Este artigo discutiu os mecanismos centrais e periféricos das várias condições de dor Orofacial, incluindo desordens músculo-esqueléticas, inflamações neurogênicas e dor neuropática. Para que se obtenha um diagnóstico acurado da dor Orofacial e o seu tratamento adequado, todos os órgãos e sistemas devem ser considerados e avaliados. Sensibilidade central foi discutida como tendo implicações nas desordens músculo-esqueléticas e nas dores neuropáticas. Foi sugerido que o tratamento destas desordens seja orientado, com vista a ambos os mecanismos central e periférico que estão presentes. As desordens músculo-esqueléticas são caracterizadas por dor que é provocada pela função e manipulação. Dor neurovascular é episódica, com períodos de abstenção da dor entre os ataques. A dor não está relacionada ou é provocada pela função mandibular. Dor neuropática é mais contínua e pode ser agravada por toque suave. Neuropatias com envolvimento periférico respondem variavelmente a anestésicos locais, mas pode ser necessário o tratamento com agentes locais, assim como com agentes de ação central. Dor neuropática não responde a agentes locais se o mecanismo for centralizado profundamente. Estas condições necessitam ser tratadas com agentes específicos de ação central. Adicionalmente, se não há resposta aos medicamentos, o envolvimento simpático deve ser melhor avaliado com um bloqueio simpático ganglionar.

Anexo

Estou muito contente e honrado pela escolha de meu artigo sobre Mecanismos da Dor para a publicação no Jornal Brasileiro de ATM e Dor Orofacial. Este texto foi escrito para explicar a patofisiologia por detrás das confusas condições de dor crônica que têm sido encontradas na região da cabeça e do pescoço. Para que se possa diagnosticar e tratar a dor crônica, faz-se crucial o entendimento dos mecanismos básicos das várias condições dolorosas. O objetivo deste artigo foi o de fornecer um *insight* sobre os mecanismos da dor crônica e fazer com que eles sejam mais fáceis de serem entendidos. Como as pesquisas definem e refinam, muitos dos conceitos que nós aprendemos acabam sendo modificados com o tempo, entretanto, um conhecimento básico auxilia nos no entendimento da evolução das idéias. Fiquei extremamente contente em saber que

Dor Orofacial é agora reconhecida como especialidade no Brasil. Vocês, aí no Brasil, ultrapassaram os Estados Unidos em reconhecer a importância deste campo para as profissões nas áreas dental e médica e para a população em geral. Este passo irá, agora, gerar um maior interesse em Dor Orofacial e também irá auxiliar os clínicos generalistas e especialistas afins a se darem conta de que existem muitas outras causas de dor na face, além dos problemas dentais. Como especialidade, a área de Dor Orofacial ganha maior reconhecimento, e os pacientes que hoje sofrem das muitas condições de dor, logo estarão em uma condição privilegiada, no que diz respeito aos cuidados profissionais. É muito comum verificar que existem pacientes que tiveram vários dentes extraídos ou procedimentos nas ATMs realizados, para desordens que não possuíam qualquer relação com dentes ou com a articulação temporomandibular. Os pacientes nos são freqüentemente referidos por médicos ou por colegas dentistas para a avaliação de uma “desordem temporomandibular” ou para o tratamento de um problema dental, quando, na verdade, o problema real é uma enxaqueca crônica ou uma neuropatia trigeminal, ou mesmo outras condições que o clínico não tinha conhecimento ou não detectou. Vocês legitimaram este campo em seu país, de uma forma progressiva e em tempo adequado. Espero que outros países possam se espelhar neste bom exemplo do Brasil. Parabéns para vocês!

Robert L. Merrill, DDS, MS
Adjunct Associate Professor
Director, UCLA Graduate Orofacial Pain Center
UCLA School of Dentistry

MERRIL, R.L. Orofacial pain mechanisms and their clinical application. Tradução de Mauricio Accorsi. JBA, Curitiba, v.1, n.4, p.335-349, Oct./Dec. 2001.

To understand the diagnosis and treatment of orofacial pain, one must know the peripheral and central mechanisms that are involved in the production and maintenance of pain. When treatment of orofacial pain fails, it is often because the condition has not been adequately diagnosed. Although current knowledge of pain mechanisms has many gaps, understanding of the central and peripheral mechanisms is expanding. MELLER (1994), in a focus article on pain mechanisms in the *Journal of the American Pain Society*, said "It is crucial to the effective treatment of chronic and persistent pain to have a better understanding of the mechanisms that underlie the different types of hyperalgesia (hyperalgesia refers to an increased response to painful stimulation)." This article discusses the central and peripheral mechanisms of orofacial pain, including primary and secondary hyperalgesia.

UNITERMS: Orofacial pain; Miofascial pain; Trigeminal nerve; Facial migraine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENNET, G.J. Chronic pain due to peripheral nerve damage: an overview. *In: FIELDS, H.L.; LIEBESKIND, J.C. (Eds.) Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues.* Seattle: IASP Press, 1994. p.51-59.
- BOAS, R.A. Complex regional pain syndromes: symptoms, signs, and differential diagnosis. *In: JANIG, W.; STANTON-HICKS, M. (Eds.) Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal.* Seattle: IASP Press, 1996. p.19-92.
- CAMPBELL, J.N.; MEYER, R.A.; RAJA, S.N. Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoceptors the culprit in sympathetically maintained pain? *J Am Pain Soc*, v.1, p.3-11, 1992.
- CASHMAN, J.; McANULTY, G. Nosteroidal anti-inflammatory drugs in persurgical pain management: mechanisms of action and rational for optimum use. *Drugs*, v.49, p.51-70, 1995.
- CHAKOUR, M.C. *et al.* The effect of age on A δ - and C-fibre thermal pain perception. *Pain*, v.64, p.143-152, 1996.
- CLARK, G.T. *et al.* Cross correlation between stress, pain, physical activity and temporalis muscle EMG in tension-type headache. *Cephalgia*, v.15, p.511-518, 1995.
- CLINE, M.A.; OCHOA, J.; TOREBJÖRK, H.I. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain*, v.112, p.621-647, 1989.
- COLLINS, W.F.; NULSEN, F.E.; RANDT, C.T. Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. *Arch Neurol Psychiatry*, v.3, p.381-385, 1960.
- DICKSON, S. Differential effects of excitatory amino acids antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Brain Res*, v.506, p.31-39, 1990.
- DOUGHERTY *et al.* Does sensitization of responses to excitatory amino acids underlie the psychophysical reports for two modalities of increased sensitivity in zones of secondary hyperalgesia? *J Am Pain Soc*, v.2, p.276-279, 1993.
- DOUGHERTY, P.M.; MITTMAN, S.; SORKIN, L.S. Hyperalgesia and amino acids. *J Am Pain Soc*, v.3, p.240-248, 1994.
- DUBNER, R. Neuropathic pain: new understanding leads to new treatments. *J Am Pain Soc*, v.2, p.8-11, 1993.
- DUBNER, R.; RUDA, M. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci*, v.15, p.96-103, 1989.
- DUBNER, R. *et al.* Idiopathic trigeminal neuralgia: sensory features and pain mechanisms. *Pain*, v.31, p.32-33, 1987.
- FACCHINETTI, F. *et al.* Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache*, v.31, p.298-301, 1991.
- FERRARI, M.D. Systemic biochemistry. *In: OLESEN, J.; Tfelt-HANSEN, P.; WELCH, K.M.A. (Eds.) The headaches.* New York: Raven Press, 1993. p.455-461.
- FERRARI, M.D. *et al.* Neuro-excitatory plasma aminoacids are elevated in migraine. *Neurology*, v.40, p.1582-1586, 1990.
- FIELDS, H.L. *Pain.* New York: McGraw Hill, 1987.
- FROMM, G.H. Pathophysiology fo trigeminal neuralgia. *In: FROMM, G.H.; SESSLE, B.J. (Eds.) Trigeminal neuralgia: current concepts regarding pathogenesis and treatment.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1991. p.105-130.
- FROMM, G.H. Physiological rationale for the treatment of neuropathic pain. *J Am Pain Soc*, v.2, p.1-7, 1993.
- FROMM, G.H. *et al.* Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology*, v.40, p.1493-1495, 1990.
- FROMM, G.H.; SESSLE, B.J. Introduction and historical review. *In: FROMM, G.H.; SESSLE, B.J. (Eds.) Current concepts regarding pathogenesis and treatment.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1991. p.1-26.
- GEORGOPOULOS, A.P. Functional properties of primary afferent units probably related to pain mechanisms in primate glabrous skin. *J Neurophysiol*, v.39, p.71-83, 1976.
- GRAFF-RADFORD, S.B. *et al.* Thermographic assessment of neuropathic facial pain. *J Orofac Pain*, v.9, p.138-154, 1995.
- GRAFF-RADFORD, S.B. & SOLBERG, W.K. Atypical Odontalgia. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain*, v.6, p.260-265, 1992.
- GRAHAM, J.R.; WOLFF, H.G. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*, v.39, p.737-763, 1938.
- GRATT, B.M. *et al.* Electronic thermography in diagnosis of atypical odontalgia: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.68, p.472-481, 1989.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* (8 suppl), v.7, p.1-96, 1988.
- JANIG, W. The puzzle of "reflex sympathetic dystrophy": mechanisms, hypotheses, open questions. *In: JANIG, W.; STANTON-HICKS, M. (Eds.) Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal.* Seattle: IASP Press, 1996. p.1-24.
- JANNETTA, P. Surgical treatment: microvascular decompression. *In: FROMM, G.H.; SESSLE, B.J. (Eds.) Trigeminal neuralgia: current concepts regarding pathogenesis and treatment.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1991. p.145-157.
- JANNETTA, P. Vascular compression is the cause of trigeminal neuralgia. *J Am Pain Soc*, v.2, p.217-227, 1993.
- KLUN, B.; PRESTOR, B. Microvascular relations of the trigeminal nerve: an anatomical study. *Neurosurgery*, v.19, p.535-539, 1986.
- LEWIN, G.R.; MENDELL, L.M. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci*, v.16, p.353-359, 1993.
- LUND, J.P. *et al.* The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*, v.69, p.683-694, 1991.
- MALMBERG, A.; YAKSH, T. Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. *Pain*, v.54, p.291-300, 1993.
- MARBACH, J.J. Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part I. Evidence derived from pathophysiology and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.75, p.95-105, 1993.
- MARBACH, J.J. Is phantom tooth pain a deafferentation (neuropathic) syndrome? Part II. Psychosocial considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.75, p.225-232, 1993.
- McMAHON, S.B.; KOLTZENBURG, M. Silent afferents and visceral pain. *In: FIELDS, H.L.; LIEBESKIND, J.C. (Eds.) Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues.* Seattle: IASP Press, 1994. p.11-30.
- MEAKIN, S.O.; SHOOTER, E.M. The nerve growth factor family of receptors. *Trends Neurosci*, v.15, p.323-330, 1992.
- MELLER, S.T. Thermal and mechanical hyperalgesia: a distinctive role for different excitatory amino acid receptors and signal transduction pathways? *J Am Pain Soc*, v.3, p.215-231, 1994.
- MELZACK, R. Pain and the brain. *J Am Pain Soc*, v.2, p.172-174, 1993.
- MENDELL Physiologicial properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol*, v.16, p.316-332, 1966.
- MERRARI, M. Systemic biochemistry. *In: OLESEN, J.; Tfelt-HANSEN, P.; WECH, K. (Eds.) The headaches.* New York: Raven Press, 1993. p.179-183.
- MERRIL, R.L.; GRAFF-RADFORD, S. Trigeminal neuralgia: how to rule out the wrong treatment. *J Am Dent Assoc*, v.123, p.63-68, 1992.
- MITCHELL, R.G. Pre-trigeminal neuralgia. *Br Dent J*, v.149, p.167-170, 1980.
- MOSKOWITZ, M.A. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin*, v.8, p.801-815, 1990.
- MOSKOWITZ, M.A. The trigeminovascular system. *In: OLESEN, J.; Tfelt-HANSEN, P.; WECH, K. (Eds.) The headaches.* New York: Raven Press, 1993. p.97-104.
- MOSKOWITZ, M.A.; CUTRER, F.M. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment of migraine. *Annu Rev Med*, v.44, p.145-154, 1993.
- NICOLODI, M.; SICUTERI, F. Phantom tooth diagnosis and an anamnestic focus on headache. *N Y State Dent J*, v.59, p.35-37, 1993.
- OHRBACH, R.; McCALL JR.; W.D. The stress-hyperactivity-pain theory of myogenic pain. *Pain Forum*, v.5, p.51-66, 1996.
- RASKIN, N.H. Facial pain. *In: Headache*. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.333-373.
- RASKIN, N.H. *Headache*. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1988.
- SATO, J.; PERL, E.R. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*, v.251, p.1608-1610, 1991.
- SCHMIDT, R. *et al.* Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, v.15, p.333-341, 1995.
- SEIBERT, K. *et al.* Meditation of inflammation by cyclooxygenase - 2. *Agents Actions*, (46 suppl), p.41-50, 1995.
- SESSLE, B.J. Neural mechanisms implicated in the pathogenesis of trigeminal neuralgia and other neuropathic pain states. *J Am Pain Soc*, v.2, p.17-20, 1993.
- SESSLE, B.J. Recent developments in pain research: central mechanisms of orofacial pain and its control. *J Endod*, v.12, p.435-444, 1986.
- SIMONE, D. Allodynia, hyperalgesia, and excitability of dorsal horn neurons. *J Am Pain Soc*, v.2, p.34-36, 1994.
- SIMONS, D.G. Neurophysiological basis of pain caused by trigger points. *J Am Pain Soc*, v.3, p.17-19, 1994.
- STANTON-HICKS, M. *et al.* Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, v.63, p.127-133, 1995.
- SYMONDS, S.C. Facial pain. *Ann Coll Surg Engl*, v.4, p.206-212, 1949.
- TÖREBJÖRK, E. *et al.* Noradrenalin-evoked pain in neuralgia. *Pain*, v.63, p.11-20, 1995.
- TÖREBJÖRK, E.; LUNDBERG, L.E.; La MOTTE, R.H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol*, v.448, p.765-780, 1992.
- TRAVELL, J.G.; SIMONS, D.G. Background and principles. *In: Miofascial pain and dysfunction: the trigger point manual.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1983. p.5-44.
- Van HEES, J.; GYBELS, J. C nociceptor activity in human nerve during painful and non-painful skin stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.44, p.600-607, 1981.
- WILCOX, G.L. Spinal mediators of nociceptive neurotransmission and hyperalgesia. *J Am Pain Soc*, v.2, p.265-275, 1993.
- WILLIS, W. Mechanical allodynia: a role for sensitized nociceptive tract cells with convergent input from mechanoreceptors and nociceptors? *J Am Pain Soc*, v.2, p.23-33, 1993.
- WOLFF, H.G. *Headache and other head pain.* New York: Oxford University Press, 1948.
- YAKSH, T.; HAMMOND, D.L. Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain*, v.13, p.1-85, 1982.
- ZIMMERMAN, M.; HERDEGEN, T. Control of gene transcription by jun and fos proteins in the nervous system. *APS J*, v.3, p.33-48, 1994.

Recebido para publicação em: 09/11/01
Enviado para análise em: 12/11/01
Aceito para publicação em: 16/11/01

Endereço para correspondência
Av. Cândido de Abreu, 526/903-b Centro Cívico
80530-405 Curitiba, PR
Brasil
E-mail: accorsi@bbs2.sul.com.br

UCLA School of Dentistry
Department of Oral Pain
10833 LeConte Avenue
Los Angeles, CA 90024