



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A TERAPIA NEURAL NO TRATAMENTO DE
DORES CRÓNICAS
DA CABEÇA E PESCOÇO**

Trabalho submetido por
Juliana Portela Duarte Varão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A TERAPIA NEURAL NO TRATAMENTO DE
DORES CRÓNICAS
DA CABEÇA E PESCOÇO**

Trabalho submetido por
Juliana Portela Duarte Varão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Joana Vasconcelos e Cruz

novembro de 2022

Dedico ao meu marido, aos meus filhos...

Dedico à minha Família...

Por vocês três tudo sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me capacitou, me deu força, luz e sabedoria para concluir este sonho.

À minha orientadora Prof. Doutora Joana Vasconcelos e Cruz, pela ajuda e disponibilidade ao longo da execução deste trabalho.

Ao meu marido Fernando Carlos Calado das Neves, quem me deu a possibilidade de realizar este sonho e nunca deixou de me amar e apoiar, mesmo nos momentos mais difíceis. Aos meus filhos Giovanna e Miguel, que, por um bem maior se viram obrigados a ficar distantes da mãe. Aos meus pais Manoel Tadeu Varão e Silvana Portela D. Varão, que mesmo distantes, estiveram presentes, vibrando, torcendo e orando por mim a cada conquista. Aos meus sogros, meus pais do coração, José Carlos das Neves e Nelly Cristina Calado que fizeram tudo o que puderam para me apoiar.

A todos os meus colegas de curso, em especial a minha dupla Denise Veriato e aos meus amigos queridos: Bruna Almeida, Vivian Rios, Rodrigos Rios, Fabiana Miliante, Daiane Campos, Celeste Santos, Nayara Moore, Carla Junqueira, Thais Prado, Camile Simione, Juliana Ledo, Olga Ulova e Giovanni Petreli pela força, pela amizade e pela companhia em todos os momentos desse percurso.

Aos professores, pelo ensino e dedicação ao longo deste ano de formação.

Aos demais idealizadores, coordenadores e funcionários do Instituto Universitário Egas Moniz.

RESUMO

A dor crónica crânio-cérvico-facial é um problema de saúde pública no que tange à incapacidade laboral, redução de produtividade, assim como causa para o excesso no consumo de medicamentos, adoecimento, e gasto de demasiado recurso financeiro. É um contribuinte significativo para a morbilidade, incapacidade e perda financeira em todo o mundo.

Diferente da dor aguda, a dor crónica normalmente não tem solução pelo próprio organismo, e ao encará-la como uma doença, a medicina tem a tendência em focar as suas expectativas no controlo dos sintomas, não alcançando por vezes, a erradicação da causa. E assim o doente acaba entrando num mundo sem volta da doença crónica. O futuro é de limitações de vida em todos os sentidos.

A terapia neural é uma abordagem de tratamento que visa regular o sistema nervoso autónomo alterando o potencial de repouso das células nervosas através da injeção de um anestésico local específico e em baixa concentração. Possui efeito anti-inflamatório que modula sistematicamente os processos neuroplásticos de sensibilização periférica, potencialização pós-sináptica de longo prazo e disfunções patológicas do sistema nervoso central e sistema nervoso autónomo, encerrando o ciclo da dor, encerrando a libertação de citocinas e reestabelecendo a homeostase.

O Objetivo desta revisão narrativa é analisar e descrever o panorama das dores crónicas da cabeça e do pescoço, que podem ser detalhadas regionalmente em crânio-cérvico-facial, e a sugestão da terapia neural, avaliando o seu efeito a curto e longo prazo, utilizando injeções de procaína a baixas concentrações, de 0,5% a 1%, para o tratamento e erradicação da causa quando possível.

Este trabalho visa demonstrar e sugerir a terapia neural como uma grande possibilidade aplicada no âmbito da medicina dentária, clarificando o entendimento e o tratamento destes sintomas, principalmente da causa neurológica da dor.

Palavras-chave: terapia neural, procaína, dores craniofaciais, dores temporomandibulares.

ABSTRACT

Chronic cranio-cervical-facial pain is a public health problem in terms of work incapacity, reduced productivity, as well as a cause for over-consumption of medication, illness, and expenditure of excessive financial resources. It is a significant contributor to morbidity, disability, and financial loss worldwide.

In contrast to acute pain, chronic pain doesn't find a solution by the organism, and when facing it as a disease, medicine tends to focus its expectations on controlling the symptoms, sometimes not reaching the eradication of the cause. And so the patient ends up entering a world with no return of chronic illness. The future is one of life limitations in every way.

Neural therapy is a treatment approach that aims to regulate the autonomic nervous system by altering the resting potential of nerve cells through the injection of a specific, low-concentration local anesthetic. It has an anti-inflammatory effect that systematically modulates neuroplastic processes of peripheral sensitization, long-term postsynaptic potentiation and pathological dysfunctions of the central nervous system and autonomic nervous system, ending the pain cycle, ending the release of cytokines and reestablishing homeostasis.

The objective of this narrative review is to analyze and describe the panorama of chronic head and neck pain, which can be regionally detailed in cranio-cervico-facial, and the suggestion of neural therapy, evaluating its short and long-term effect, using procaine injections at low concentrations, from 0.5% to 1%, for treatment and eradication of the cause when possible.

This work aims to demonstrate and suggest neural therapy as a great possibility applied in the field of dentistry, clarifying the understanding and treatment of these symptoms, especially the neurological cause of pain.

Keywords: neural therapy, procaine, craniofacial pain, temporomandibular pain.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	11
II.	DESENVOLVIMENTO	13
1.	Dor crónica crânio-cérvido-facial: sua incapacitação e prevalência no mundo.....	13
1.1.	Neurofisiologia da Dor	13
2.	Classificação da Dor	14
2.1.	Quanto à Origem da Dor	14
2.1.1.	Dor nociceptiva	14
2.1.2.	Dor neuropática	15
2.1.3.	Dor nociplástica.....	15
2.2.	Quanto a Localização da Dor	16
2.2.1.	Cefaleias	17
2.2.2.	Dores Cervicais	18
2.2.3.	Disfunções Temporó- Mandibulares	19
2.2.4.	Dores nevrálgicas	24
2.2.5.	Pontos-Gatilho.....	33
2.2.6.	Dor Espontânea e Alodínia/Hiperálgia	35
2.2.7.	Dores pulpares e dores referidas	36
2.2.8.	Dores sinusais.....	39
2.2.9.	Nevralgia Induzida por Cavitação Osteonecrótica (NICO).....	40
2.3.	Fatores Etiológicos e/ou desencadeantes da dor	41
2.3.1.	<i>Stress</i>	42
2.3.2.	Emoções e circuito de Papez.....	44
2.3.3.	Distúrbios do Sono e Cefaleias	44
2.3.4.	Dor visceral referida.....	45
2.4.	Abordagens Diagnósticas e Terapêuticas	46
2.4.1.	Métodos diagnósticos.....	47
2.4.2.	Gestão terapêutica	48
2.4.3.	Tratamento interventivo não cirúrgico	49
2.4.4.	Tratamento cirúrgico	50
2.4.5.	Tratamentos Integrativos	51
2.4.6.	Perspetivas.....	51
3.	A Terapia Neural	51
3.1.	O conceito de Campos de Interferência	53
3.2.	Perspetiva Histórica.....	54
3.3.	Mecanismo de ação	56
3.4.	Indicações e Contra-indicações	58
3.5.	Técnica	61
3.5.1.	Terapia segmentar	62

3.5.2.	Terapia com infusão	63
3.5.3.	Fenómenos esperados.....	65
3.5.4.	Aplicações das técnicas	65
III.	CONCLUSÕES.....	71
IV.	BIBLIOGRAFIA	73

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

ADH – Hormônio antidiurético (vasopressina)

AED – antiepileptic drugs (drogas antieplépticas)

AINE- Antinflamatório não esteroideal

AMPA – canal a acid-amino-3-hidroxi-5-metil-4-4isoxazole propiônico

ART – autonomic responsive testing (teste de resposta autonómica)

ASR – American Society of Rheumatology

ATM – Articulação temporomandibular

AVC- Acidente vascular cerebral

AVI- Acidente vascular isquémico

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

C1 – 1ª vértebra cervical

C2 – 2ª vértebra cervical

C3 – 3ª vértebra cervical

C7 – 7ª vértebra cervical

CD/DTM – Critérios de diagnóstico para disfunção temporo-mandibular

CGRP – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CRH – Hormônio libertador de corticotropina

T1 a T12 – 12 vértebras torácicas

L1 a L5 - 5 vértebras lombares

S1 a S5 – 5 vértebras sacrais

CBCT – Cone Beam Computadorized Tomography (tomografia computadorizada por feixe de cone beam)

CDC – Center for disease control and prevention (Centro de Controlo e prevenção de doenças).

CID – Classificação internacional das doenças

CF – Conexão funcional

CTC – complexo trigeminocervical

DAD – doença articular degenerativa

DEAE – Dietilaminoetanol

DMT - Dimetilriptamina

DTM – Disfunção temporo-mandibular

GS – Músculo Gastrocnêmio-soleo

HCL – Hidrocloridrato, cloruro

HPA – Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (pituitário, hipofisário)

IASP – International association for the study of pain (Associação Internacional para o estudo da dor).

ICHD – International classification of headache disorders (Classificação internacional de desordens de dores da cabeça)

IV – Intravenosa (via de aplicação)

NICO – Nevralgia induzida por cavitação osteonecrótica

NGF – Fator de crescimento nervoso

NMDA – N-metil-d-aspartato

NO – Óxido nítrico

NOM – Nervo occipital maior

NRP – Neck reflex points (pontos de reflexo, ou dolorosos do pescoço)

O2 - oxigênio

OMS – Organização mundial de saúde

PABA – Ácido para-amino-benzóico

PCR – exame de reação em cadeia de polimeras

PG – Ponto-gatilho

PI- Pain intensity (intensidade da dor)

RDC/TMD – Critérios de diagnóstico de investigação para desordens temporomandibulares.

RF – reference field, campo recetivo adicional

SAG – Síndrome de adaptação geral

SH- Hormônio somatotrófico

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

SNC – Sistema nervoso central

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNP – Sistema nervoso periférico

SNR – serotonin-norepinefrin reabsorption inhibitors (inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina).

SP – Substância P

TCA – Triciclics antidepressives (antidepressivos tricíclicos)

TN – Terapia Neural

TSH- Hormônio tireotrófico

V1- 1º Ramo oftálmico do nervo trigêmio

V2- 2º ramo maxilar do nervo trigêmio

V3- 3º ramo mandibular do nervo trigêmio

VB21- Acuponto 21 do meridiano da vesícula biliar

VBNSC – Complexo nuclear sensorial trigeminal do tronco encefálico

VEGF – fator de crescimento vascular endotelial

I. INTRODUÇÃO

A dor crónica crânio-cérvico-facial é um ponto que exige atenção na saúde pública no que tange à incapacidade laboral, redução de produtividade, assim como causa para o excesso no consumo de medicamentos que a longo prazo geram muitos danos ao organismo. É um contribuinte significativo para a morbilidade, incapacidade e perda financeira em todo o mundo. Na população adulta das nações ocidentais, 15% das pessoas apresentam queixas de algum tipo de dor quando questionadas num determinado momento (Raja et al 2020; Clauw et al 2019; Dahlhamer et al 2016).

A Associação internacional para o estudo da dor (IASP) revisou a definição de dor em 2020, conceptualizando a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à que está associada a danos reais ou potenciais no tecido". Apresentou uma formulação inequívoca e concisa, abrangendo as mais diversas experiências de dor, a sua diversidade e complexidade, tanto para dor aguda como dor crónica; aplicável em todas as condições da dor e o mais importante, definida pela perspectiva da pessoa que está em dor (Cohen et al 2021; Raja et al 2020).

A conduta médica mais praticada atualmente concentra-se no fenómeno da cascata da medicação, fenómeno que ocorre pela quantidade excessiva de medicamentos prescritos, na tentativa de eliminar os sintomas, que acabam por exigir outros medicamentos complementares para suprir seus danos e efeitos colaterais no organismo. Isto resulta na entrada deste paciente num "mundo sem volta" da doença crónica, com um futuro de limitações de vida em todos os sentidos, com a homeostase cada vez mais comprometida e com escassez de recursos financeiros (Egli et al 2015).

Os fatores predisponentes e as consequências da dor crónica são bem conhecidos, mas em contrapartida, não são da mesma forma valorizados os fatores de prevenção, para evitar e até mesmo eliminar a dor, como apoio emocional, atividade física, boa saúde, boa alimentação, boa rotina de vida, que podem promover a cura e reduzir a dor (Brobyn et al 2015; Egli et al 2015). A dor crónica está associada a alterações específicas no sistema nervoso periférico (SNP) e no sistema nervoso central (SNC), resultando em muitos défices de qualidade de vida (Cohen et al 2021; Clauw et al 2019; Cauda et al 2014; Seminowicz 2011).

Neste tópico tão importante da dor, uma terapia antiga que recrutou inúmeros médicos e dentistas desde o seu princípio há aproximadamente 100 anos em todo o mundo, pode servir de conforto e esperança para estas pessoas que sofrem com dores lancinantes. Pois foi através de um episódio casual onde a resolução de uma dor crônica que ultrapassava 25 anos de duração foi definitiva, que a Terapia Neural chamou a atenção dos médicos e dentistas em todo o mundo (Peterson-Felix e Curatolo 2002; Fischer 2005; Baron e Jänig 2003; Jänig e Koltzenburg 2003; Jänig 2006; Pfister e Fischer 2009; Barop 2011; Egli et al 2015).

A Terapia Neural (TN) hoje é uma modalidade de tratamento regulamentar comumente utilizada na Europa Central, Brasil e América Latina que estimula o sistema nervoso periférico e autônomo (SNA) através de injeções com anestésico local de curto prazo (principalmente procaína) para diagnóstico e terapia de doenças crônicas e funcionais da dor. O verdadeiro objetivo, não é obter anestesia local (exceto o diagnóstico), mas produzir alterações no potencial de repouso da membrana celular. A geração de estímulos direcionados (através da agulha) e a extinção seletiva de outros estímulos logo em seguida (através do anestésico local), afetam tanto a organização do sistema nervoso como a perfusão de tecidos, interrompendo as ações de feedback positivo (círculo vicioso) no ciclo da dor (Peterson-Felix e Curatolo 2002; Fischer 2005; Baron e Jänig 2003; Jänig e Koltzenburg 2003; Jänig 2006; Pfister e Fischer L 2009; Barop 2011; Egli et al 2015).

A TN é utilizada não só pela sua potência nos efeitos do bloqueio nervoso, mas também pelos seus efeitos anti-inflamatórios, que se acredita modularem sistematicamente os processos neuroplásticos da sensibilização periférica, a potenciação pós-sináptica a longo prazo e as disfunções patológicas do sistema nervoso autônomo (Egli, S. et al 2015; Cassuto et al 2006; Pfister M, Fischer 2010; Barop 2011; Baron e Jänig 2003; Jänig e Koltzenburg 2003; Jänig 2006).

II. DESENVOLVIMENTO

1. Dor crónica crânio-cérvico-facial: sua incapacitação e prevalência no mundo

A dor crónica é incrivelmente cara em todo o seu contexto, não apenas em termos de custo de atendimento e tratamento, mas principalmente em termos de incapacidade laboral e perda de receita para o indivíduo que sofre e, para o governo. (Brobyn et al. 2015). Em 2003 a OMS já estava preocupada com o número de síndromes de dor crónica estarem a sofrer um aumento bastante rápido (OMS 2003; Smolen 2004) e com um enorme impacto socioeconómico (Oggier 2007). As esperanças que foram depositadas em terapias medicamentosas eficientes, causando poucos efeitos colaterais, foram frustradas, pois a medicação crónica não devolve o paciente à normalidade e o tratamento vai aumentando cada vez mais o custo para o mesmo e para o governo, com o passar do tempo a quantidade de medicamentos aumenta, e assim a improdutividade do doente. É por isso que a procura por opções de tratamentos não-medicamentosos tem aumentado consideravelmente (Cohen et al 2021; Di Bonaventura et al 2017).

1.1. Neurofisiologia da Dor

Os processos nociceptivos provocam uma resposta ao reflexo, evocada pelas vias de reflexo cutivisceral, víscero-cutâneas, motora víscero-somática, etc. Esta resposta reflexa, que é amplamente mediada por nervos simpáticos, envolve alterações no fluxo sanguíneo, aumento da tensão da pele (pelo edema), hiperalgesia em áreas localizadas da pele, desregulação de órgãos a nível metamérico correspondente, bem como aumento do tónus muscular. As aferências nociceptivas convergem no corno dorsal da medula espinhal. A informação desta área é então divergente, ou seja, deste ponto há fluxo de informações para o sistema nervoso simpático, para os músculos esqueléticos e para o cérebro, simultaneamente, e assim, tais informações vão gerando um círculo vicioso da dor (interação, feedback positivo) com diversas regiões distantes recebendo tais estímulos nociceptivos (Fischer 2001; Jänig 2006; Jänig e Baron 2011; Egli et al 2015).

Este círculo vicioso é reforçado porque em condições patológicas os nervos eferentes simpáticos na periferia são capazes de transmitir aferentes nociceptivos numa espécie de “curto-circuito”, levando a um acoplamento entre neurónios simpáticos e aferentes (Peterson-Felix e Curatolo 2002; Baron e Jänig 2003; Jänig e Koltzenburg 1992; Jänig 2006).

O acoplamento simpático-aférente e também alterações neuroplásticas (Peterson-Felix e Curatolo 2002) na medula espinhal e no cérebro produzem múltiplas interações adicionais do círculo vicioso da dor (Egli et al 2015).

O sistema nervoso simpático pode induzir inflamação neurogénica através da vasodilatação e extravasamento do plasma e a libertação de neuropéptidos pró-inflamatórios das suas próprias fibras nervosas. Esta inflamação reduz o limiar de resposta dos recetores da dor (nociceptores) e simultaneamente recruta aqueles nociceptores quiescentes ou "silenciosos" das regiões mais próximas. Assim, ocorre a sensibilização periférica que reforça ainda mais o círculo vicioso (Baron e Jänig 1998).

Tracey descreve um "reflexo inflamatório do sistema nervoso autónomo", ajustando reflexivamente as respostas inflamatórias e imunes do corpo humano. Em 1924, Ricker foi capaz de demonstrar num modelo animal que mesmo lesões simpáticas do sistema nervoso ou irritações patológicas que ocorreram há muito tempo seriam armazenadas sob a forma de engramas (cicatrices emocionais registadas nos próprios neurónios que representam memórias). Cada novo estímulo (fisiológico) para tal sistema causa uma resposta patológica (excessiva), mostrando que o sistema nervoso simpático tem uma espécie de "memória" para estímulos patológicos. (Ricker 1924; Tracey 2002; Egli et al 2015)

Estes diferentes níveis podem ser acedidos direta e logicamente: aplicar um impulso (agulha) e interromper um círculo vicioso (anestésico local). A aplicação repetida pode levar à "extinção" da irritabilidade patológica e armazenada no sistema nervoso simpático permitindo a restauração da perfusão normal do tecido com o uso de anestésicos locais (TN) (Fischer 2014; Pfister e Fischer 2009; Barop 2011)

2. Classificação da Dor

2.1. Quanto à Origem da Dor

2.1.1. Dor nociceptiva

A dor nociceptiva resulta da atividade nas vias neurais, secundária a estímulos reais ou estímulos que podem danificar potencialmente o tecido. A dor nociceptiva é a forma mais comum de dor crónica, abrangendo a artrite e a maioria das formas de dor espinhal (Cohen

2021; Di Bonaventura et al 2017).

2.1.2. Dor neuropática

A dor neuropática é definida pelo IASP como dor provocada por danos ou doenças que afetam o sistema nervoso somatosensorial (Finnerup 2016). Em comparação com a dor nociceptiva, a dor neuropática está tipicamente associada a anomalias sensoriais, tais como dormência e alodínia, paroxismos de dor mais proeminentes e, dependendo do(s) nervoso(s) afetados, descobertas neurológicas. As descrições típicas para a dor nociceptiva incluem termos como dor e pulsação, enquanto a dor neuropática é geralmente descrita com adjetivos tais como lancinante e tiro. Aproximadamente 15-25% da dor crônica é neuropática, com as condições mais comuns, incluindo neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e radiculopatia (Cohen et al 2021).

Vários instrumentos foram validados para a classificação da dor crônica, embora a designação do médico seja o padrão de referência (Liu et al 2017). Ao contrário de muitas formas de dor nociceptiva e lesão aguda do nervo, a dor neuropática crônica é sempre inadaptável. Embora a associação entre a intensidade da dor e a incapacidade seja fraca, em comparação com graus semelhantes de dor nociceptiva, a dor neuropática pode estar associada a grandes perdas na qualidade de vida (Cohen et al 2021; Spahr et al. 2017; Saavedra-Hernández et al 2012).

2.1.3. Dor nociplástica

A dor nociplástica é a dor que surge do processamento anormal de sinais de dor sem qualquer evidência clara de danos nos tecidos ou patologia discreta envolvendo o sistema somatosensorial (Fitzcharles et al 2021).

Anteriormente conhecidos como síndromes da dor funcional, estas condições incluem estados de dor tais como fibromialgia, síndrome do intestino irritável e possivelmente dor nas costas não específica. Os mecanismos fisiológicos que causam estas perturbações envolvem principalmente o processamento sensorial aumentado e as vias inibitórias diminuídas de acordo com a figura 1. Com poucas exceções, as intervenções estão associadas a resultados mais pobres em indivíduos com dor nociplástica do que em doentes com dor nociceptiva (por exemplo, de injeções articulares) ou neuropáticas (por exemplo, de injeções epidurais de esteroides) (Genc et al. 2012; Cohen 2021).

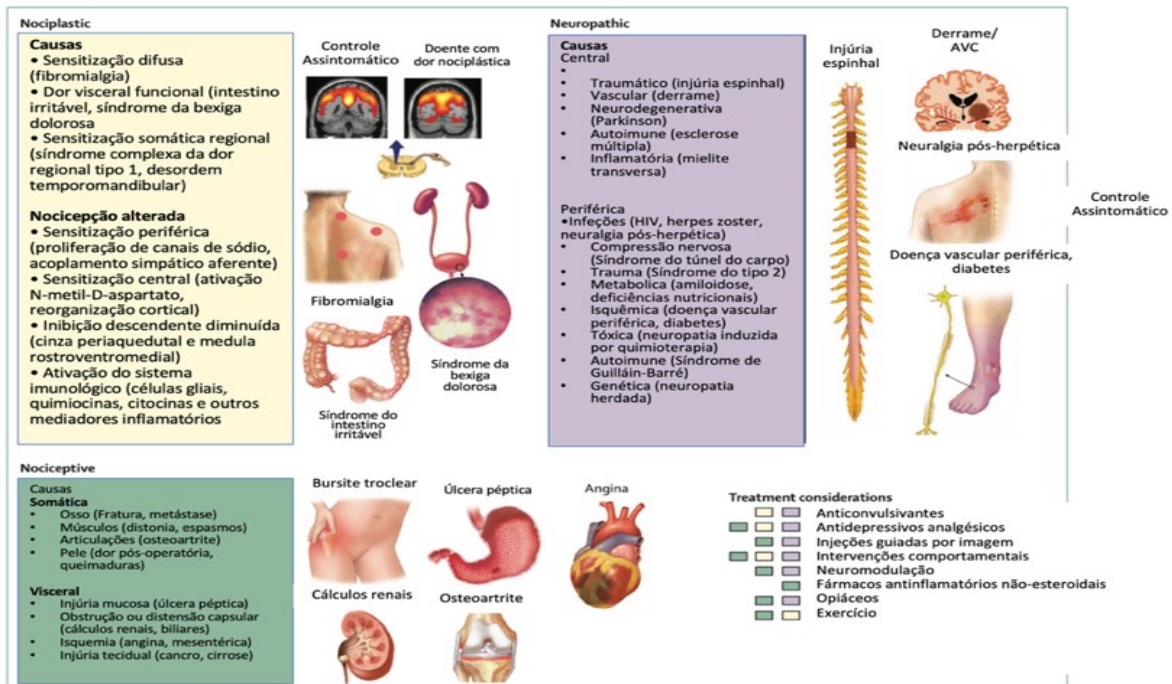


Figura 1 - Demonstração de diversas manifestações de neuropatias, nocicepção e dor nociplástica, com considerações nos tratamentos. Adaptado de Cohen 2021; Vase e Hooten 2021.

2.2. Quanto a Localização da Dor

Entre os diferentes tipos de dores crônicas crânio-cérvico-faciais são as mais comuns (Cohen 2021; Vase e Hooten 2021):

1. Cefaleias (primárias e secundárias)
2. Dores cervicais
3. Disfunções temporomandibulares
4. Dores nevralgias
5. Pontos-gatilho
6. Alodínia/ Hiperalgesia
7. Dores pulpare
8. Dores sinusais
9. Nevralgia induzida por cavitação osteonecrótica (NICO).

2.2.1. Cefaleias

A cefaleia é definida como dor craniofacial causada por qualquer estrutura da cabeça, pescoço ou cavidade craniana. É subdividida em Primária e Secundária. A cefaleia primária é definida atualmente, de acordo com ICHD-3 de 2018, como uma dor craniofacial sem causa aparente subjacente e que apresenta dor de cabeça recorrente ou persistente. São elas: migrânea (enxaqueca), cefaleia tensional, cefaleia trigeminoautônoma, outras cefaleias primárias (Arnold et al 2018).

A migrânea é um distúrbio neurológico crônico debilitante caracterizado por dores de cabeça recorrentes que são moderadas a graves e duram de 4 horas a 3 dias, geralmente com episódios que afetam um lado da cabeça, de natureza pulsátil. Os sintomas associados incluem náuseas, sensibilidade à luz, ao som ou ao cheiro, e até vômitos. A dor geralmente piora com a atividade física e despoleta por estar associada à subsequente vasodilatação relacionada à inflamação neurogênica. Essa alteração por processos neuroquímicos periféricos parece ser um fator importante no princípio de alguns tipos de dores de cabeça, como a migrânea/ enxaqueca (Tobón et al 2021; Arnold et al, 2018).

A vasodilatação das artérias da meninge ocorre por causa da presença de tais substâncias químicas e gera a libertação de outras, como histamina, bradicinina e prostaglandina. Esses neurosinalizadores sensibilizam os terminais nervosos, gerando a dor de cabeça. Além disso, os nociceptores também são ativados pela ação mecânica decorrente da vasodilatação dessas artérias. Esse mecanismo de dor é denominado inflamação neurogênica como demonstrado na figura 2, no anexo 1 (Tobón et al 2021; Arnold et al 2018; Fauci et al 2008).

Outro tipo de cefaleia primária, é a cefaleia tensional. Apresenta-se com episódios de dor tipicamente bilaterais, tipo tensão ou aperto, envolvendo a cabeça como “um capacete”. A região occipital é a mais acometida, seguida das regiões frontal e apical (topo da cabeça), de intensidade leve a moderada e duração mínima de 30 minutos, não pioram com atividade física rotineira (Arnold et al 2018).

Os tecidos miofasciais pericraniais são mais sensíveis em pacientes com cefaleia tensional, quando comparadas com indivíduos saudáveis. Assim como ocorre na enxaqueca, ou migrânea, este aumento de sensibilidade pode ser causado pela libertação

de mediadores inflamatórios, resultando na excitação e sensibilização dos aferentes sensoriais periféricos. Estes impulsos nociceptivos, quando prolongados, podem levar à sensibilização dos neurónios de segunda ordem no núcleo trigeminal da espinha dorsal. Na fase de sensibilização, o impulso nociceptivo contínuo resulta numa excitabilidade aumentada dos neurónios supraespinhais, bem como na facilitação da transmissão de impulsos nociceptivos no corno dorsal espinhal, o que levaria a uma hipersensibilidade dolorosa aumentada (Arnold et al, 2018; Rasmussen 1996).

No diagnóstico, utilizam-se a eletromiografia e a palpação dos músculos pericranianos, entre outras modalidades. É de grande importância coletar a história clínica detalhada de todas as características da cefaleia, do seu tipo de dor, intensidade, localização, duração, periodicidade, entre outros dados (Arnold et al, 2018; Rasmussen 1996).

A cefaleia secundária ocorre como resultado de outra desordem, que pode fisiologicamente ou mesmo fisicamente (pressão por tumores) desencadear uma dor de cabeça como fator secundário e sintomático. Há alguns exemplos: cefaleia atribuída à hipotensão do líquido cefalorraquidiano, cefaleia aguda atribuída a hemorragia subaracnoide não-traumática, cefaleia atribuída à arterite de células gigantes, sinusite, aneurisma, entre outros (Arnold et al 2018).

2.2.2. Dores Cervicais

A dor no pescoço (dor cervical) é uma das razões mais comuns na procura por aconselhamento médico nos cuidados primários (Cohen et al 2021).

A dor é causada por disfunções musculoesqueléticas e/ou orgânicas localizadas na região cervical, que irradiam para outras regiões como occipital, frontal, face, ombros e membros superiores, como mostra a figura 3 no anexo 1. É comum ser acompanhada por alterações visuais, tonturas e/ou tinnitus sendo geralmente conceptualizadas como dores de cabeça cervicogénicas. Estas dores cervicais atingem cerca de 50% dos indivíduos em algum momento da sua vida e têm uma predileção pelo sexo feminino (Cohen et al 2021; Holmberg e Thelin 2006; Teixeira et al 2003).

As causas das cervicalgias podem ser divididas em primária e secundária. Primárias

quando são os fatores locais, que envolvem a estrutura da coluna, que levam à dor, e secundárias quando fatores distantes ou não próprios da coluna vertebral são os responsáveis pela dor. As causas podem ser divididas em: mecânica-degenerativa (primária), não mecânica, psicogénica, psicossomática ou referida (secundária). (Arnold et al 2018; Rasmussen 1996).

A dor cervical tem múltiplas causas bem definidas e são muitas vezes combinadas. No entanto, as mais comuns têm origem principalmente em doenças degenerativas ou traumáticas, distúrbios inflamatórios, vasculares e posturais (Elbarbary et al 2022). As taxas de recorrência e manifestação crónica são elevadas. Muitas vezes, estas dores são resistentes à terapia, e a grande influência de fontes distantes do local onde se sente dor foi considerada como uma possível causa (Holmberg e Thelin 2006). Em causas mecânicas degenerativas e nas causas não mecânicas, o seu desenvolvimento ocorre principalmente através da instalação de forças anormais na coluna vertebral (alterações de disco, alterações osteocartilaginosas, alterações capsulares e ligamentares). Esta biomecânica alterada gera novas lesões locais, que libertam mediadores de inflamação, especialmente nos discos vertebrais. Os mediadores estimulam os nociceptores localizados nas articulações sinoviais, núcleo fibroso do disco intervertebral, ligamentos paravertebral ou vasos e nervos protegidos pela estrutura óssea da coluna vertebral (Holmberg e Thelin 2006).

2.2.3. Disfunções Temporo- Mandibulares

As disfunções temporo-mandibulares (DTM) referem-se a um grupo de condições que afetam a ATM e podem ser definidas como um conjunto de manifestações clínicas objetivas e subjetivas, envolvendo a região orofacial, o sistema articular, o sistema muscular e as estruturas associadas (Maini e Dua 2021). Envolve condições de fisiologia alterada com interferência na função, ocorrendo também o contrário, condições funcionais alteradas interferindo na fisiologia, dos sistemas articular, oclusal, e como consequência pode afetar o sistema estomatognático como um todo. Normalmente a DTM é um grande desafio para a medicina dentária justamente pela multiplicidade em suas causas e sintomas. Uma das justificativas para este grande desafio é seu componente biopsicossocial significativo, com vários sintomas psicológicos associados, como depressão e ansiedade (Li e Leung 2021; Ismail et al 2016; List e Jensen 2017; Bitiniene et al 2018; Resende et al 2020).

Tais disfunções são divididas entre aquelas que afetam os músculos mastigatórios (miógenas), e aquelas que afetam a ATM (artrógenas). A dor é a sua principal característica e em 97% dos casos é também a razão para procurar a atenção profissional. Outros sintomas são a restrição do movimento mandibular, e os sons da ATM. O diagnóstico e a seleção da modalidade de tratamento são amplamente influenciados pela experiência do prestador de cuidados de saúde (Maini Dua 2021; Li e Leung 2021).

Atualmente registra-se que a DTM afete entre 5 e 15% dos adultos na população dos Estados Unidos da América, entretanto sintomas relacionados à DTM estão presentes em até 50% dos adultos. Existem fortes evidências de que a prevalência de DTM está em ascensão nos últimos anos. Uma recente revisão sistemática e metanálise em 2021 concluiu que a prevalência de DTM foi de 31% para adultos e 11% para crianças e adolescentes (Li e Leung 2021; Sena et al 2013; Valesan et al 2021).

2.2.3.1. Etiologias das disfunções da ATM

As etiologias da DTM são multifatoriais e podem ser atribuídas a fatores físicos e psicossociais. Muitos acreditam que os sintomas de DTM de origem artrógena podem estar relacionados com o desarranjo interno da ATM, dentro de sua cápsula articular, que pode ser definido como uma rutura da conformidade anatômica e fisiológica da articulação, e geralmente se refere a um disco articular que foi deslocado. Embora o desarranjo interno não leve necessariamente à dor, acredita-se que ele precede as doenças articulares degenerativas, como a osteoartrite, abordada mais adiante (Li e Leung 2021).

A gravidade do desarranjo interno foi classificada em cinco estágios com relações à dor, à abertura da boca, à localização do disco e à anatomia. Além disso, sua classificação vai de estalido indolor da articulação (estágio I) a dor severa da articulação com degeneração grave e alterações ósseas (estágio V), e tem servido de auxílio para orientar as opções de tratamento no tratamento da DTM artrógena (Li e Leung 2021; Toh et al 2021).

De acordo com a ferramenta mais aceita e padronizada para avaliação e classificação de DTM, CD/DTM (Critérios diagnósticos para disfunção temporomandibular) existem 12 diagnósticos mais comuns de DTM descritos, que são divididos em quadros dolorosos

(mialgia, mialgia local, dor miofascial, dor miofascial com encaminhamento, artralgia, cefaleia atribuída a DTM) e quadros não dolorosos (deslocamento do disco com redução, deslocamento do disco com redução com travamento, deslocamento do disco sem redução com abertura limitada, deslocamento do disco sem redução sem abertura limitada, doença articular degenerativa e subluxação) (Li e Leung 2021; Schiffman et al 2014).

Reconhecendo que a DTM contém um componente estrutural e também biopsicossocial, o CD/DTM define a sua avaliação em dois Eixos principais. Eixo-I contém um protocolo para um exame físico para chegar a diagnósticos físicos específicos de DTM em relação à articulação e à musculatura, enquanto o Eixo-II contém diversos instrumentos para avaliar o estado psicossocial do paciente (Li e Leung 2021; Schiffman et al 2014).

2.2.3.1.1. Osteoartrose/ Osteoartrite

A osteoartrose é uma enfermidade das articulações móveis, caracterizada pela deterioração e abrasão do tecido conjuntivo e pela neoformação óssea nas superfícies articulares. Afeta principalmente a cartilagem, que possui adaptação limitada, e desenvolve-se na ausência de qualquer fator predisponente conhecido. Na artrose secundária, podem ser identificados fatores sistêmicos ou locais, tais como trauma, deslocação recorrente, depósito de cristal (hiperuricemia), necrose avascular ou danos cartilagosos pós-inflamação (Derwich et al. 2021).

As doenças degenerativas resultam do desequilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos controlados por condrócitos, caracterizados pela degradação progressiva dos componentes inflamatórios secundários. Ainda não foi identificado um fator único e específico, mas sim diversas possibilidades, que podem ser locais ou sistêmicas, químicas, mecânicas ou inflamatórias. O resultado são lesões de condrócitos ou lesões de células sinoviais, libertação de enzimas proteolíticas e degradação da matriz. A osteoartrose pode estar presente numa articulação apenas e pode ser clinicamente silenciosa. Não há provas científicas de que a osteoartrose progrida previsivelmente desde as fases iniciais até fase mais avançadas (Derwich et al 2021; Li e Leung 2021).

As DTMs degenerativas encaixam-se no tipo de degeneração articular que está associado a fatores biomecânicos, em geral, à incompatibilidade entre a estrutura ou do tecido (cartilagem óssea) e às cargas derivadas do sistema de alavanca e do sistema muscular.

As sobrecargas prolongadas geralmente desenvolvem deformações nos tecidos articulares, tornam as estruturas ásperas devido à fricção que ocorre durante os movimentos produzindo um som característico de crepitação. Em alguns casos, tais como perfurações de disco, ocorre o contacto direto de osso contra osso, aumentando progressivamente as deformações articulares. O agravamento da condição poderá ter consequências ao nível da posição da mandíbula e fisionomia do próprio rosto. Uma importante observação é que o termo “osteoartrose” tem sido usado como sinônimo de osteoartrite, e também tem sido usado para descrever alterações articulares degenerativas de causa não inflamatória (Li e Leung 2021).

A osteoartrite é a doença articular mais difundida, que se refere a toda a articulação, incluindo não só a cartilagem articular e o osso subcondral, mas também a cápsula articular, a membrana sinovial, os ligamentos e até os músculos adjacentes. Osteoartrite da ATM é uma disfunção artrítica de baixo nível inflamatório (Derwich et al 2021; Hunter 2019; Glyn-Jones et al 2015; Wang 2015; Tanaka et al 2008).

A prevalência de doença articular degenerativa (DAD) da ATM é maior no grupo de pacientes que sofrem de doenças reumáticas sistêmicas (em doentes com artrite idiopática juvenil a prevalência de DAD variou de 40,42% para 93,33%, enquanto nos doentes com artrite reumatóide 45,00% a 92,85%) em comparação com os doentes com distúrbios de ATM (DTM) sem doenças articulares sistêmicas diagnosticadas (a prevalência de DAD variou de 18,01% para 84,74%) (Derwich et al 2021; Pantoja et al 2019).

2.2.3.2. Bruxismo

Atualmente o bruxismo já é visto como uma condição abrangente e parafuncional da atividade dos músculos mastigatórios, não se limitando ao ranger de dentes durante o sono, uma vez que o bruxismo diurno tem sido cada vez mais crescente, o que faz considerar o Bruxismo diurno e noturno como distúrbios de etiologias diferentes. O Bruxismo do sono é definido como uma atividade dos músculos mastigatórios durante o sono que se caracteriza como fásica ou não rítmica e tónica, com aumento significativo do tónus muscular. Já o bruxismo de vigília é definido como uma atividade dos músculos mastigatórios durante a vigília, ou seja, enquanto acordado, caracterizada por contato

repetitivo ou sustentado dos dentes e/ou por prótese ou empurrão da mandíbula, não sendo um distúrbio de movimento em indivíduos saudáveis (Bracci et al 2022; Manfredini et al 2021; Lobbezoo et al 2018).

O cansaço e/ou dor nos músculos mastigatórios e na articulação temporomandibular (ATM) com limitações funcionais, juntamente com complicações protéticas e desgaste dentário, são exemplos de potenciais resultados negativos para a saúde devido ao bruxismo. Os danos físicos de desgastes de superfícies, assim como danos fisiológicos de reação nos tecidos de suporte e na matriz extracelular são decorrentes da carga excessiva que ocorre na ATM tanto no bruxismo de vigília, quanto no bruxismo do sono evidenciada na figura 4, *no anexo 1* (Bracci et al 2022; Manfredini et al 2021; Derwich et al 2021; Lobbezoo et al 2018).

Nos últimos anos, surgiu uma tendência a dimensionar o bruxismo para um contexto ainda mais amplo: os seus efeitos podem alcançar a musculatura do pescoço e do ombro e admite-se que influenciem até mesmo a postura de todo o corpo. Estas interações resultam, frequentemente, em potenciais fontes de cefaleias cervicogênicas e tensionais, fibromialgias e/ou outras dores musculoesqueléticas crônicas (Molina et al 2011; Nagamatsu-Sakaguchi 2008).

Do ponto de vista etiológico, o bruxismo de vigília parece mais diretamente associado com traços psicológicos, enquanto o bruxismo do sono é uma atividade complexa com múltiplas implicações e interações com outras condições relacionadas com o sono e suas fases (Bracci et al 2022; Colonna et al 2022; Emodi-Perlman et al 2021; Câmara-Souza et al 2020).

Esse contexto mais amplo do bruxismo para causas biopsicossociais configura que pessoas com DTM possuem e alimentam emoções negativas em maior escala e quantidade do que as pessoas que não possuem tal disfunção. Um estudo bem recente de Chen et al em 2022 evidenciou este contexto, adotando análises de comparação para mostrar que os pacientes com DTM tinham atividade de desorganização do sistema límbico. Esta região do cérebro é a responsável pela interpretação dos acontecimentos do meio externo e os sentimentos gerados no corpo por estes acontecimentos. Logo em seguida, o sistema límbico traduz em bioquímica hormonal estas informações que chegaram em forma de neurosinalização emocional. Com isso, este estudo forneceu mais

evidências neurobiológicas de que a ocorrência e desenvolvimento de emoções negativas em pacientes com DTM podem estar relacionadas com a desorganização dos componentes da via da dopamina, hormona responsável pela sensação de recompensa e diversas outras características comportamentais. Assim, a correlação entre desequilíbrio hormonal, dor orofacial crônica e depressão torna-se mais clara facilitando o diagnóstico e o tratamento (Chen et al 2022; Bracci et al 2022).

2.2.4. Dores nevrálgicas

2.2.4.1. Nevralgia do Trigémio

O nervo trigémio é mediador de quase todas as dores cranianas e faciais, sejam neuropáticas (por exemplo, nevralgia trigeminal) ou nociceptivas (por exemplo, dor de cabeça ou dor dentária). Devido às muitas peculiaridades do sistema trigeminal ou por a região facial ser muito rica em recetores sensoriais e aferentes sensoriais (com uma alta densidade de pequenas fibras mielinizadas e não mielinizadas na área da boca) a dor facial é comum. É o quinto nervo craniano, o maior de todos os pares, e os seus três principais ramos sensoriais são o oftálmico (V1), o maxilar (V2) e os nervos mandibulares (V3), que transmitem informação sobre o toque, temperatura, dor e propriocepção da boca, do rosto e do couro cabeludo para o tronco cerebral. Origina-se na fossa craniana posterior, emergindo da ponte com um pequeno ramo motor (porção menor, 7.500 fibras mielinizadas) e uma grande raiz sensorial (porção maior, 170.000 mielinizadas) (Cruccu et al 2020; Cruccu et al 2010; Gronseth et al 2008).

As fibras da raiz sensorial surgem do gânglio semilunar trigeminal que está localizado numa cavidade da dura-máter (caverna de Meckel) na fossa craniana média. As três divisões afastam-se do gânglio, dirigindo-se para as suas saídas através de forâmenes do crânio (Cruccu et al 2010).

A primeira divisão, o nervo oftálmico (25.000 fibras) é um nervo puramente sensorial e a menor das três divisões trigeminais, corre ao longo da parede lateral do seio cavernoso, abaixo dos nervos oculomotor (III) e troclear (IV). Pouco antes de entrar na órbita através da fissura orbital superior, divide-se em três ramos: os nervos lacrimal, frontal e nasociliar. Estes ramos inervam a córnea, a cavidade nasal, a pele da pálpebra superior, o

dorso nasal, testa e couro cabeludo até à fronteira entre os dois terços anteriores e o terço posterior do couro cabeludo (que é inervado pelo nervo occipital maior) (Chen et al 2022; Cruccu et al 2010).

O nervo maxilar (50.000 fibras) também puramente sensorial, tem uma posição intermédia e caminha entre os nervos oftálmicos e mandibulares. Ele é originado no meio do gânglio semilunar e, corre horizontalmente para a frente, sai do crânio através do foramen redondo, entra na órbita através da fissura orbital inferior e, em seguida, no canal infraorbitário no chão da órbita, atingindo finalmente a pele facial através do foramen infraorbitário. Os ramos principais do nervo maxilar transmitem informações sensoriais da pálpebra inferior, zigoma, nariz, bochecha medial e lábio superior. Enquanto corre no osso maxilar, o nervo também emite uma série de pequenos ramos para invadir a cavidade nasal e oral, incluindo os dentes superiores (Chen et al 2022; Cruccu 2020; Beltran 2014).

O nervo mandibular (78.000 fibras) é a maior das divisões trigeminais e é um nervo misto, composto por uma grande raiz sensorial e uma pequena raiz motora, que passa por baixo do gânglio e se une com a raiz sensorial imediatamente após a saída do crânio através do foramen oval. Na fossa infratemporal, por baixo da base do crânio, o nervo divide-se em vários ramos motores e sensoriais. Os nervos motores inervam os músculos elevadores da mandíbula (masseter, temporais, pterigóideo medial e lateral) e os depressores da mandíbula (milohióideu e ventre anterior do músculo digástrico), bem como os músculos tensores do véu palatino e os músculos tensores do tímpano. Os nervos sensoriais principais (bucal, lingual, alveolar inferior, milohióideu, mentoniano e auriculotemporal) inervam a porção mandibular da cavidade oral, incluindo os dois terços anteriores da língua, dentes e periodonto, a pele anterior ao ouvido, a membrana do tímpano, a articulação temporomandibular, a pele sobre o terço inferior da face e a pele do lábio inferior (Chen et al 2022; Cruccu 2020; Beltran 2014).

Os axónios proximais do gânglio trigeminal formam a raiz sensorial. A transição da mielinização celular de Schwann para mielina oligodendroglial começa a poucos milímetros da zona de entrada de raiz (zona de Redlich-Obersteiner). O caminho da raiz sensorial, desde a fossa posterior média até o ângulo cerebello-ponte, explica porque a dor trigeminal é frequentemente o sintoma pré-enviado dos tumores da base de crânio. As fibras intra-axiais dos neurónios primários dirigem-se para os vários núcleos que constituem o complexo do tronco cerebral trigeminal, que se estende desde o mesencéfalo

até ao segmento C2 da coluna (Chen et al 2022; Cruccu et al 2010).

Há uma definição da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) que caracteriza a nevralgia trigeminal como "uma dor súbita, geralmente unilateral, breve, como apunhalada, e com recorrência da dor na distribuição de um ou mais ramos do quinto nervo craniano". A doença é mais comum nas mulheres do que nos homens numa relação de 3:2 (Arnold et al 2018; Cruccu et al 2010).

A categorização da nevralgia trigeminal em formas típicas e atípicas baseia-se numa conjugação de sintomas, e não em etiologia; assim, nevralgia trigeminal típica e clássica não devem ser confundidas. Embora a sua classificação seja de dor neuropática, por ser uma consequência direta de lesão no sistema somatosensorial, há características específicas que a tornam diferente das outras dores neuropáticas (Chen et al 2022; Cruccu et al 2010).

Os sintomas de nevralgia são inconfundíveis e a condição pode ser reconhecida apenas pela história do paciente. A distribuição da dor é unilateral e segue a distribuição sensorial das divisões trigeminais, tipicamente irradiando para os territórios maxilares (V2) ou mandibulares (V3). O oftálmico (V1) é menos comum ser acometido e foi considerado indicativo de nevralgia trigeminal sintomática. Outro sintoma indicativo é a dor na língua, que é muito raro ser afetada na nevralgia clássica. A dor pode ocorrer extra-oralmente, intra-oralmente, ou em ambos. O lado direito do rosto é acometido mais frequentemente do que o esquerdo. A dor, geralmente referida, é descrita pelos pacientes como esfaqueamento ou choque elétrico, é breve e paroxísmica, durando alguns segundos, sem dor entre os paroxismos. Pode ainda existir uma dor posterior, descrita como dor de queimadura ou moinha que desaparece lentamente. Paroxismos podem ocorrer várias vezes ao dia especialmente nos primeiros anos podendo haver longos períodos sem dor, sendo estes períodos de remissão cada vez mais curtos. A severidade da dor varia, mas com o tempo torna-se pior e leva à redução da qualidade de vida e da depressão, o que pode levar até mesmo ao suicídio (Chen et al 2022; Arnold et al 2018; Cruccu et al 2010).

O tipo clássico de nevralgia trigeminal, que é o mais comum, é causado pela compressão vascular intracraniana da raiz do nervo trigeminal, geralmente pela artéria cerebelar

superior, que induz alterações morfológicas na raiz do nervo trigeminal adjacente. Estes vasos, que pressionam o nervo através de “loopings” causam desmielinização destrutiva e neurólise (Cruccu et al 2020; Cruccu et al 2010).

A nevrálgia trigeminal secundária, que representa cerca de 15% dos casos, é atribuída a uma doença neurológica identificável, como esclerose múltipla ou tumor no ângulo cerebello-ponte, que altera a zona de entrada da raiz do nervo trigeminal ou comprime o nervo no seu curso extra cranial. A nevrálgia trigeminal idiopática, na qual não pode ser encontrada nenhuma causa aparente de perturbação nervosa, é responsável por aproximadamente 10% dos casos (Bendtsen et al 2019).

Uma vez que as três formas de nevrálgia trigeminal podem ser clinicamente indistinguíveis, a ressonância magnética com gadolínium é aconselhável para excluir a esclerose múltipla e suas massas na região cerebello-ponte no momento do diagnóstico inicial. Um estudo recente mostrou variantes raras em genes que codificam canais de iões fechados em pacientes com histórico familiar de nevrálgia trigeminal clássica ou idiopática, mas a frequência e importância clínica desta descoberta não são conhecidas (Di Stefano et al 2020).

Quando a causa é um looping de vaso, o tratamento é a cirurgia, pois o vaso precisa ser reposicionado mantendo um certo isolamento do nervo para que não haja recidiva. Tal manobra é nomeada de descompressão microvascular, como elucidada a figura 5, no anexo 1. Este procedimento pode ser feito com técnicas endoscópicas ou com craniotomia aberta. O laço vascular que comprime uma ou mais raízes, ou divisões do nervo trigeminal, é separado do nervo, com uma esponja de gelatina inserida entre o vaso e o nervo (Cruccu et al 2020).

Por fim, existem ainda nevrálgias do trigémio que podem ser despoletadas pelo vírus herpes, gerando as neuropatias trigeminais dolorosas herpéticas e pós-herpéticas, demonstrada na figura 6, anexo 1 (Arnold et al 2018; Tepper et al 2018; Benoliel et al 2015; Klasser et al 2014) e ainda, a nevrálgia atribuída à esclerose múltipla (Cruccu, G. et al 2008; Tenser et al 2016).

A dor nevrálgica de qualquer uma das neuropatias trigeminais dolorosas, incluindo infecção herpética aguda, é normalmente tratada com drogas antiepilépticas (AEDs),

especificamente gabapentina e pregabalina, podendo também utilizar carbamazepina e fenitoína. Ou os antidepressivos tricíclicos (TCAs), por exemplo, amitriptilina e nortriptilina, que são mais eficazes que os AEDs, entretanto possuem mais efeitos colaterais, requerem atenção (Cruccu G. et al 2020). Se estes falharem ou forem contraindicados, os inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina (SNRIs) podem ser úteis, assim como a capsaicina tópica (8%) e a lidocaína. E na falha de todos os anteriores, tem havido um punhado de relatórios de casos sobre o uso de onabotulinumtoxinA como um recurso (Francis et al 2017).

Além das medicações já descritas, outras terapêuticas comuns no tratamento das nevralgias são demonstradas na figura 7 no anexo 1, (Cruccu et al 2011).

Outras terapias muito utilizadas no mundo para dores trigeminais são: bloqueio ou destruição de partes do nervo trigeminal em porções distantes do gânglio trigeminal, a crioterapia, as neurectomias, a injeção de álcool, a injeção de fenol e a termocoagulação por radiofrequência (Cruccu et al 2020).

2.2.4.2. Outras nevralgias

A nevralgia occipital é frequentemente diagnosticada quando os pacientes com enxaqueca têm dor e sensibilidade sobre o nodo occipital maior, ou onde o nervo occipital maior está localizado. Os critérios ICHD-3 para o diagnóstico da nevralgia occipital exigem que ocorram paroxismos de dor, breve (de segundos a minutos), afiados como sensação de esfaqueamento, estritamente localizados a um ou mais dos três nervos occipitais, maiores, menores ou terceiros, podendo ser unilateral ou bilateral (Arnold et al, 2018; Tepper 2018).

A grande importância na atenção a esta nevralgia está na possibilidade de mesmo a inflamação, ou lesão, localizando-se no nervo occipital o padrão de dor pode iniciar de forma referida ao longo da distribuição do nervo trigêmio na face, o que dificulta o diagnóstico, uma vez que a dor é devida ao aprisionamento do nervo occipital maior (NOM) no seu trajeto anatômico, como demonstrado na figura 8, no anexo 1 (Son e Choi 2017; Hoheisel et al 2005; Usunoff et al 2006).

O nervo occipital maior (NOM) tem origem no ramo medial dos ramos dorsais da segunda raiz nervosa cervical, ou seja, constitui o principal nervo aferente sensorial através da raiz de C2, e o seu ponto de perfuração da aponevrose do trapézio, na linha nucal superior é a causa mais comum de compressão e aprisionamento (Cornely 2010; Cesmebasi et al 2015; Son e Choi 2017; Son 2020).

Um caso descrito por Son et al, em 2017 demonstra a nevralgia trigeminal decorrente de compressão do nervo occipital maior, com primeiramente, referência à distribuição trigeminal facial ocorrendo não apenas na região V1, mas também nas regiões V2 e V3 e causando alterações sensoriais hemifaciais, e posteriormente, dor paroxística, em pontada na parte posterior do couro cabeludo, na área de distribuição dos nervos occipitais maior, menor e/ou terceiros, como mostrado na figura 9, no anexo 1 (Son e Choi 2017; Ko et al 2018; Arnold et al 2018; Lee e Son 2019; Son 2020).

O Diagrama esquemático da figura 9, no anexo 1, demonstra a distribuição e as características da dor ao longo dos anos, durante o estudo do caso de Son. Em 9(a) Área cinza-escuro reflete a localização da dor lancinante e paroxística na área temporal pré-auricular esquerda que começou em 2014. A área cinza-claro indica o primeiro local da dor, região de molares esquerdos e gengivas. Em 9(b) 2 anos após, em 2016, a dor paroxística ocorreu na região temporal pré-auricular esquerda (cinza-escuro), e simultaneamente no vértex esquerdo, no topo da cabeça (cinza hachurada) e na profundidade do ouvido esquerdo (círculo preto). Na figura 9(c) Em 2018, quatro anos após a ocorrência de dor paroxística, a dor em pontada na região occipital retroauricular (área cinza-médio) ocorreu simultaneamente à dor na região temporal esquerda (área cinza-escuro), vértex esquerdo (área cinza-claro) e profundidade do ouvido esquerda (círculo preto) (Son 2020).

A entrada aferente contínua e nociva da nevralgia occipital causada pelo aprisionamento e compressão de NOM, com sua constrição pela abertura fibrosa aponeurótica do músculo trapézio e adesão à artéria occipital, parece estar associada à sensibilização e hipersensibilidade dos neurónios de segunda ordem no complexo trigeminocervical, uma população de neurónios no corno dorsal C2 caracterizada por receber entrada convergente de estruturas durais e cervicais. A figura 10, no anexo 1 evidencia as fotos realizadas durante a cirurgia de libertação do NOM (Piovesan et al 2001; Bartsch e Goadsby 2003; Cornely et al. 2010; Son e Choi 2017; Ko et al 2018; Lee e Son 2019; Son 2020).

As fotografias 10a, 10b e 10c, no anexo 1, intraoperatórias durante a descompressão do nervo occipital maior (NOM) mostram um grave aprisionamento do NOM pela aponevrose do trapézio. Na figura 10(a), o aprisionamento do nervo é evidenciado pelas pontas de seta branca, na linha nucal superior. A seta preta mostra o ponto de compressão máxima, onde observa-se o nervo a elevar a borda aponeurótica do trapézio. Na figura 10(b) vemos as estruturas após a descompressão do NOM esquerdo (cabeças de seta brancas) com a divisão da aponevrose do trapézio (setas brancas). Mesmo após descompressão do lado superior, o NOM ainda estava deprimido pela aponevrose fascial inferior (pontas de seta pretas). Em 10(c) A fotografia intraoperatória mostra a descompressão completa do NOM esquerdo (pontas de seta brancas) (Son et al 2017).

O complexo trigeminocervical (CTC) é uma população de neurónios no corno dorsal de C2 que recebe informações convergentes da pele facial correspondente ao nervo trigémio e estruturas cervicais inervadas pelas raízes cervicais altas de C1-C3 (Piovesan et al 2001; Bartsch e Goadsby 2002; Bartsch e Goadsby 2003; Son 2020). A convergência de nociceptivos aferentes e sensibilização dos neurónios do CTC, complexo trigeminocervical, têm relatos clínicos, incluindo hipersensibilidade, disseminação e encaminhamento da dor frequentemente observados em pacientes com cefaleias primárias, como enxaquecas (Piovesan et al. 2001; Bartsch e Goadsby 2002; Son 2020).

A nevralgia auriculotemporal é causada por alterações no nervo de mesmo nome, um ramo terminal do nervo mandibular (terceira divisão do nervo trigémio). A nevralgia é caracterizada por ataques paroxísticos estritamente unilaterais e lancinantes, dor moderada a intensa na área pré-auricular, muitas vezes atingindo a têmpora ipsilateral A parede anterior do canal auditivo é inervada pelo nervo auriculotemporal, e a parede posterior pelo ramo auricular do nervo vago (Speciali e Gonçalves 2005; Ruiz et al 2016; Watanabe et al 2016; Son 2020).

A nevralgia glossofaríngea de acordo com a descrição do ICHD-3, consiste numa disfunção caracterizada por uma breve dor do tipo punção, pérfuro-cortante unilateral, abrupta no início e na rescisão, e é distribuída não somente no nervo glossofaríngeo, mas nos ramos auriculares e faríngeos do nervo vago. A dor é sentida no ouvido, base da língua, fossa tonsilar e sob o ângulo da mandíbula. É comumente provocada por engolir,

falar ou tossir e pode aparecer na forma da nevralgia trigeminal (Arnold et al 2018). O nervo glossofaríngeo inerva a carótida sinusal; a hiperatividade dos aferentes glossofaríngeos pode dar origem à ativação do núcleo motor dorsal do nervo vago, resultando numa resposta eferente parassimpática vagal, causando bradicardia severa e, eventualmente, assístole (Rushton et al 1981; Soh 1999).

A nevralgia glossofaríngea é uma condição rara que ocorre em pacientes mais jovens do que a nevralgia trigeminal (40% dos pacientes têm menos de 50 anos). É mais comum no sexo feminino (67%) do que nos doentes masculinos (33%) (Patel et al 2002). Ambos os lados são afetados em até 12% dos pacientes. A nevralgia trigeminal e glossofaríngea podem estar associadas no mesmo paciente (Arnold et al 2018; Gruccu et al, 2011).

O reconhecimento da anatomia do nervo glossofaríngeo é necessário para compreender a variedade de apresentações da nevralgia glossofaríngea. O nervo tem funções eferentes e aferentes, incluindo motor, parassimpático e sensorial. O nervo liga-se com o sistema nervoso simpático, o nervo facial e o nervo vago. A parte aferente do nervo tem dois ramos principais: o ramo auricular e o ramo faríngeo. O ramo auricular transporta sensibilidade da orelha, do meato auditivo externo e do processo mastóideo. O ramo faríngeo conduz a sensibilidade da mucosa da faringe. As ligações entre os nervos sensoriais do vago e os ramos faríngeos permitem a transmissão sensorial da garganta posterior, do palato mole, da base da língua e das amígdalas (Tepper 2018).

Normalmente está relacionado com uma compressão vascular do nervo do IX par na zona de entrada da raiz. De acordo com os resultados e observações da Ressonância Magnética durante a cirurgia posterior da fossa, a artéria cerebelar inferior é o vaso mais frequente que comprime o nervo glossofaríngeo (Gruccu et al 2011; Fischbach et al 2003).

Possíveis causas da nevralgia glossofaríngea são, o processo estilóide alongado ou fraturado, o ligamento estilóide calcificado (síndrome de Eagle), os tumores do ângulo de cerebelo-ponte, as lesões do espaço parafaríngeo, carcinoma do espaço parafaríngeo, o carcinoma da faringe, o carcinoma nasofaríngeo, a malformação arteriovenosa na fossa posterior e a esclerose múltipla, e merecem devida atenção para um diagnóstico precoce (Gruccu et al 2011; Rushton et al 1981; Soh 1999).

As formas sintomáticas são frequentemente secundárias às compressões intra ou extracranianas perto do forâmen jugular, onde os dois nervos estão muito próximos. Além da ressonância magnética, uma radiografia panorâmica é útil para excluir o síndrome de Eagle. Um eletrocardiograma pode também ser útil para excluir anomalias cardíacas (Gruccu et al 2011).

O principal tratamento para esta nevralgia, além das medicações similares ao da nevralgia trigeminal, é a cirurgia para secção do nervo. As principais complicações incluem disfagia, rouquidão e paresia facial. (Gruccu et al 2011; Teixeira et al 2003).

Nevralgia do nervo intermédio, um ramo sensorial do nervo facial. Dá a sensibilidade em torno da orelha, incluindo o canal auditivo externo e a pele atrás da orelha e sobre o processo mastóide. O nervo viaja centralmente no gânglio geniculado. Envolve tanto a dor no ouvido como uma dor facial mal caracterizada e profunda. A nevralgia do nervo intermédio pode manifestar-se como um conjunto de breves e severas dores como de punção, perfuração, e dores agudas de maior duração, a partir de 2 segundos a minutos de duração. A dor persistente contínua também é descrita nesta condição. A localização da dor é de fácil identificação, uma vez que está no interior do canal auditivo interno. Os pacientes geralmente têm um gatilho que ocorre com tocar na parede subsequente do canal auditivo externo ou uma zona em torno da orelha (Hunt 1907; Tepper 2018).

Eventualmente, a dor pode chegar a locais frontais e periorbitais, uma vez que os interneurónios trigeminocervicais se sobrepõem no núcleo espinal do trigémio, mas geralmente a dor deve respeitar o dermatomo do nervo afetado do ponto de vista do diagnóstico. Complicando o diagnóstico estão as ligações com vias simpáticas cervical e nervos cranianos VIII, IX e X, que podem resultar em descrições de alteração da visão, dor ocular, náuseas, tonturas, tinnitus e congestão nasal, pelos pacientes. Por ser rara é necessário um exame muito cuidadoso para causas secundárias. Herpes zoster é a etiologia mais frequentemente descrita (Tepper 2018). As recomendações de tratamento são empíricas, e os medicamentos usados são semelhantes aos utilizados nas outras nevralgias (Tepper 2018).

2.2.5. Pontos-Gatilho

A referência da dor que aqui discutimos é a dor que ocorre longe, distante, da fonte de atividade nociceptiva (dor remota). Uma característica marcante da referência da dor do ponto-gatilho é o facto de muitas vezes não se limita às bordas de um miótomo, isto é, a referência pode ocorrer para músculos que pertencem a segmentos de fusos diferentes dos ligados ao músculo que abriga o ponto de disparo (Travell e Rinzler 1952; Mense 2010).

Os pontos-gatilho normalmente referem a dor a outras estruturas somáticas profundas como por exemplo, músculos e tendões, mas não à pele (Graven-Nielsen et al 1998; Simons et al 1999; Mense 2010).

O conceito de referenciação da dor muscular baseia-se na observação de que a eficácia das ligações sinápticas dos neurónios no corno dorsal central pode mudar, especialmente sob a influência de uma ingestão nociceptiva, através da ativação de campos recetivos adicionais (RFs) (Mense, S. 2010). O importante é que as ligações sinápticas ineficazes podem tornar-se eficazes em condições patológicas. Isto significa que um neurónio pode adquirir novos campos recetivos adicionais (RFs) na presença de entradas nociceptivas (Hoheisel 1993; Mense 2010).

O modelo apresentado na figura 11, no anexo 1, serve de exemplificação para facilitar o entendimento do processo, que pode ocorrer de forma similar nos músculos do sistema estomatognático. Este modelo explica a referência da dor de um ponto gatilho no músculo gastrocnemius-soleo (GS) à articulação sacroilíaca. O músculo GS tem ligações eficazes com neurónios nos segmentos L5 e S1. As fibras aferentes primárias que entram nestes segmentos têm ramos que formam sinapses ineficazes com neurónios nos segmentos S2 e S3. Os segmentos sacrais geralmente processam informações da articulação sacroilíaca e, em condições normais, a entrada ineficaz de GS tem pouco efeito nos neurónios S2 e S3. No entanto, se a entrada de um ponto-gatilho em GS for duradoura ou ocorrer num subconjunto especial de fibras aferentes, as ligações entre os aferentes GS e os neurónios S2 e S3 podem tornar-se eficazes. Agora, sinais nociceptivos do músculo GS podem excitar neurónios nos segmentos S2 e S3. Quando isto ocorre, o paciente sente dor (referida ou remota) na articulação sacroilíaca (Mense 2010).

Outro possível mecanismo para a formação de novas conexões centrais efetivas é a libertação de substâncias sensibilizantes, como BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), Substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina dos terminais aferentes espinhais ou células gliais (Li e Zhuo 1998; Suter et al 2007; Mense 2010).

Uma característica importante de um ponto-gatilho latente é que não causa dor local espontânea apenas na sua localidade, quando estimulada pela pressão digital evoca dor local e referenciada, isto é, noutro lugar distante da sua localização. Por outras palavras, um ponto-gatilho latente é uma mudança patológica no músculo que não causa dor espontânea, mas envia estímulos sensibilizantes para a medula espinhal, porque de outra forma a sensibilização central como base da dor referida não estaria presente. Ambos os mecanismos estão ativos em circunstâncias patológicas. A ação sensibilizante da entrada subliminar ou de baixa frequência na medula espinhal pode ser particularmente importante para o desenvolvimento da dor muscular crônica, uma vez que as alterações patológicas no tecido muscular estão tipicamente associadas à entrada subliminar e à ativação de nociceptores de baixa frequência (Mense 2010).

Há padrões de sintomas presentes nas dores miofasciais primárias, assim como nas dores referidas, e suas repercussões sintomáticas clínicas são:

- a) Dor difusa num músculo ou grupo de músculos;
- b) Dor regional em peso, com sensação de queimadura ou latejamento, referência de dor à distância, e por vezes, queixas de parestesias;
- c) Banda muscular tensa palpável contendo pontos-gatilho;
- d) Ausência de padrão de dor radicular ou neuropática;
- e) Reprodução das queixas ou alterações da sensibilidade durante a compressão do ponto miálgico;
- f) Alívio da dor após o estiramento do músculo ou após a infiltração no ponto sensível;
- g) Possível limitação da amplitude de movimento;
- h) Encurtamento muscular ao estiramento passivo;
- i) Possível redução da força muscular ao teste manual;

- j) Pontos-gatilho (PG) nos músculos temporais: as dores podem ser referidas para toda a região temporal, ao longo da sobrancelha, atrás do olho, em qualquer um ou em todos os dentes superiores e ATM. As figuras 12, 13, 14 e 15, no anexo 1, demonstram a esquematização simplificada destas dores referidas a partir de pontos-gatilho nos músculos mastigatórios e do sistema estomatognático. (Elbarbary et al 2022; Câmara-Souza et al 2020)

2.2.6. Dor Espontânea e Alodínia/Hiperalgisia

A dor espontânea deve-se à atividade contínua (de fundo) em neurónios nociceptivos na medula espinhal ou nos centros superiores do sistema nervoso central. O aumento da atividade de fundo dos neurónios do corno dorsal depende fortemente da libertação de óxido nítrico (NO) na medula espinhal (Hoheisel et al 2005; Mense 2010).

Alodínia é a dor desencadeada por estímulos que normalmente não são dolorosos e a hiperalgisia é a dor mais forte do que o habitual evocada por um estímulo doloroso, ambos podem ser explicados por uma sensibilização dos neurónios nociceptivos centrais (sensibilização central). A principal alteração encontrada nos neurónios do corno dorsal sensibilizado em modelos animais de dor muscular são: o aumento da atividade de fundo, o aumento da capacidade de resposta a estímulos externos e a disseminação da excitação para segmentos espinhais que normalmente não recebem a entrada de estímulos externos (Hoheisel et al 1993).

Normalmente, o NO é continuamente sintetizado pela NO-sintase em neurónios do corno dorsal, difunde-se fora dos neurónios e inibe a descarga de fundo destas células. Em condições patológicas, a libertação parece ser reduzida. Lembrando que os efeitos do NO na nocicepção e na dor são controversos na literatura. Ao nível do supraespinhal, o NO e o monofosfato de guanosina cíclico eram pronociceptivos (atividade nociceptiva aumentada) e ao nível da coluna vertebral, antinociceptivos (atividade nociceptiva reduzida) (Hoheisel et al 2005; Mense 2010).

Um mecanismo central de sensibilização é a libertação do neuromodulador Substância P (SP) juntamente com o glutamato dos terminais pré-sinápticos das fibras nociceptivas do músculo. A membrana da célula pós-sináptica está equipada com uma infinidade de moléculas recetoras, entre elas algumas para glutamato (N-metil-d-aspartate, o NMDA e

ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propiónico, o AMPA, também chamados canais iônicos não-NMDA) os canais NMDA são permeáveis principalmente para Ca^{2+} , e AMPA canais principalmente para Na^{+} , como mostra a figura 16, no anexo 1 (Mense 2010).

Muitos canais AMPA são conhecidos por serem ineficazes, o que significa que apenas alguns íons Na^{+} passam por eles, pelo que a célula pós-sináptica não é excitada pela entrada. No entanto, a longo prazo, o número de íons Na^{+} que entram na célula pós-sináptica através do canal AMPA é suficientemente grande para causar uma despolarização duradoura da célula. Devido a esta despolarização, o potencial da membrana está próximo do limiar de disparo do neurônio e assim o neurônio torna-se hiperexcitável (Mense 2010).

Outras fases da sensibilização são a abertura de canais NMDA, através dos quais os íons Ca^{2+} entram na célula e ativam enzimas intracelulares, como as cinases proteicas. Estas enzimas, as cinases proteicas, tornam os canais iônicos mais permeáveis aos íons. Outros fatores envolvidos no processo de sensibilização são: a síntese de novos canais iônicos e a ação da substância P (SP) nos recetores pós-sinápticos da neuroquinina-1 (Usunoff et al 2006; Mense 2010).

Cada neurônio espinal tem milhares de contactos sinápticos na sua superfície com diferentes propriedades (de músculos e outros tecidos, excitatórios ou inibitórios, eficazes ou ineficazes, continuamente ativos ou silenciosos). A produção de potenciais de ação por este neurônio espinal depende do equilíbrio entre todas estas entradas. Com isto explica-se em termos neurobiológicos, algumas das características dos pontos-gatilho ativos e latentes. Estas características são dor espontânea, alodínia/hiperalgesia e referenciação da dor (Mense 2010).

2.2.7. Dores pulpares e dores referidas

A cavidade oral é uma das áreas mais inervadas do corpo humano. A dor associada a infeções da polpa dentária e dos tecidos periapicais é intensa e é o motivo mais comum na procura do atendimento de emergência (Khan e Diogenes 2021).

A polpa dentária é dotada de inervação sensorial densa, e normalmente reage de forma marcante ao ser submetida a impactos, choques, irritantes térmicos ou químicos, e exploração direta. Dependendo do grau de suscetibilidade pulpar preexistente e do grau e natureza da agressão, o tecido pulpar pode sofrer alterações na sua composição estrutural e celular. Foi observado e já evidenciado um grande aumento da substância P (SP) na polpa inflamada, como já vimos anteriormente essa citocina é um péptido envolvido em muitos processos biológicos de nocicepção e inflamação. O grande efeito de dor causado pela SP vem de sua alta afinidade por seu receptor neurocinina-1 (NK-1R), assim como presença deste receptor nos tecidos, e tal complexo SP/NK-1R desempenha um papel muito importante nas interações que ocorrem durante o início dos problemas dentários de dor e inflamação (Mehboob et al 2021; Gómez-Paz et al 2018).

O grande aumento da sensibilidade à dor ocorre devido à sensibilização dramática de nociceptores devido à incorporação de mais mediadores inflamatórios e nociceptivos, resultando também na estimulação e liberação abundante de SP não apenas na medula espinhal, mas também dentro do tecido pulpar. Além da SP e seus recetores NK-1R, com super-expressividade nas fibras periapicais e nos tecidos pulpares inflamados, outros neuropéptidos participam do processo de transmissão e modulação da dor no processo inflamatório da polpa, são eles, o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), neuropéptido Y (NP-Y), polipéptido intestinal vasoativo (VIP) entre outros (Mehboob et al 2021; Yan et al 2020; Saavedra 2017; Caviedes-Bucheli et al 2017).

A grande diferença entre a dor pulpar e a dor da maioria dos tecidos moles de outras partes do corpo, é que a polpa está localizada dentro de uma câmara rígida e inflexível, composta por esmalte, cemento e dentina. Em consequência, qualquer processo de inflamação e edema resulta em aumento da pressão intrapulpar com conseqüente redução do fluxo sanguíneo. As respostas a estes estímulos são instantâneas e contundentes, o que clinicamente caracterizam as dores primárias e bem localizadas. O manejo eficaz da dor odontogénica aguda requer uma compreensão profunda dos mecanismos da dor para prevenir e interromper o desenvolvimento de hiperalgesia (aumento de resposta a um estímulo nocivo), alodínia (redução do limiar a perceber como nocivo um estímulo anteriormente ineficaz) e dor espontânea (Khan e Diogenes 2021).

A polpa segue a orientação neurobiológica do modelo de dor nociceptiva, estímulos

nocivos como agressões físicas, químicas ou biológicas fazem disparar o processo sensorial da dor, e com isso ela adquire a capacidade de gerar estímulos neuroquímicos prolongados, o que favorece, entre outras reações, o aparecimento de dores referidas nas zonas adjacentes e à distância (Mehboob et al 2021).

Pacientes com histórico de transtornos de origem pulpar ou periapical são suscetíveis a dores referidas. Quanto maior a intensidade da dor e sua duração, mais favorecido é o aparecimento do fenómeno da dor referida de fonte pulpar e maior a sua dispersão topográfica. O estado inflamatório pulpar e a localização do dente causador, muitas vezes não correspondem às indicações do paciente devido a esta dispersão topográfica da dor referida, como demonstrado na figura 17, no anexo 1. Por isso, o extenso histórico odontológico clínico de tratamentos e desvitalizações desnecessárias em dentes hígidos ou, não acometidos por inflamação. Os dentes inflamados com polpa viva influenciam uma maior dispersão da dor, quando comparada com as repercussões a partir da polpa desvitalizada (Khan e Diogenes 2021; Mehboob et al 2021).

As dores podem ser sentidas noutra dente, contíguo ou antagonista, e em áreas distantes na face e cabeça, como demonstrado na figura 18, no anexo 1. Tais referências das dores normalmente ocorrem do mesmo lado da fonte, e o teste da provocação da dor seguida do bloqueio anestésico assegura diagnóstico preciso do dente envolvido (Fischer 2014)

Em determinadas condições, os tecidos pulpares lesados podem progredir de uma resposta inflamatória aguda para uma fase crónica e, com isso, suportar modificações que não evoluem para a restauração da normalidade e nem para a necrose. Assim, a sua evolução permanece cronicamente indefinida e suscetível a oscilações. Nesta condição, o indivíduo continua a apresentar resposta aos testes de vitalidade, embora em limiares menores e, frequentemente, desenvolve reabsorção radicular interna. As respostas dolorosas destas condições modificam-se para desconfortos mais moderados e mal localizados, podendo ainda se tornar completamente assintomático, mas sempre suscetível a qualquer fator desencadeador, como, por exemplo, traumatismo oclusal (Khan e Diogenes 2021; Mehboob et al 2021; Fischer 2014).

2.2.8. Dores sinusais

Os seios perinasais são extensões cheias de ar da parte respiratória da cavidade nasal dentro dos ossos da maxila, etmoide, esfenoide e frontal. São os seios frontais, que drenam através do ducto frontonasal para o infundíbulo, que se abre no hiato semilunar do meato nasal médio sendo inervados pelos ramos dos nervos supraorbitais. Os seios etmoidais compreendem diversas cavidades, as células etmoidais, que localizam-se entre a cavidade nasal e a órbita e são supridos pelos ramos dos nervos nasociliares. As células etmoidais anteriores drenam direta ou indiretamente para o meato médio do nariz através do infundíbulo. As células etmoidais médias abrem-se diretamente no meato nasal médio e são chamadas “células da bolha” porque formam a bolha etmoidal. As células posteriores abrem-se diretamente no meato superior do nariz. Já os seios esfenoidais estão no corpo do esfenoide, o que o torna uma estrutura frágil. O seio esfenoidal é suprido pelas artérias etmoidais posteriores e o nervo etmoidal posterior. E finalmente, os seios maxilares, que são os maiores dos seios perinasais, e ocupam os corpos das maxilas. Cada seio maxilar drena por uma abertura, o óstio maxilar, no interior do meato médio e o seu suprimento arterial deve-se aos ramos da artéria maxilar e ramos da artéria palatina maior. A inervação é proveniente de ramos do nervo maxilar. (Effat 2021).

A grande maioria das infecções sinusais origina-se na cavidade nasal, enquanto algumas podem originar-se na hipofaringe ou na raiz de um dente. A infecção também pode ser secundária a estímulos físico-químicos, como fratura traumática do seio perinasal, infecção do trato respiratório superior, inflamação alérgica e corpos estranhos ou águas residuais no seio perinasal. Outras doenças crônicas sistêmicas, a baixa imunidade ou até mesmo a desnutrição, podem influenciar a ocorrência e desenvolvimento das inflamações sinusais, como por exemplo a mais comum, rinosinusite (Xia et al 2022).

As mucosas da cavidade nasal e dos seios perinasais estão diretamente conectadas e bem próximas à abertura de cada cavidade dos seios perinasais, de modo que, a inflamação de uma cavidade pode influenciar todas as outras. Os óstios sinusais são estreitos e a mucosa inchada tende a bloquear as suas aberturas, causando distúrbios ventilatórios e de drenagem (Xia et al 2022). Além disto, os ápices dos molares e pré-molares superiores estão precisamente relacionados com o seio maxilar e frequentemente as suas raízes projetam-se para o interior da cavidade sinusal. Na presença de sinusite crônica ou aguda,

uma sensação de entorpecimento constante, pressão contínua ou desconforto e dor pode ser percebida nesses dentes (Effat 2021; Jayawardena e Chandra 2018).

A sensação de dor facial é mediada pela estimulação de nociceptores nas terminações nervosas dos três ramos do nervo trigêmio. No subnúcleo caudal, que é uma parte distinta da coluna cervical, onde os neurónios nociceptivos terminam numa “arborização” como emaranhamento de fibras nervosas, esta convergência de entradas nociceptivas aferentes de estruturas superficiais e profundas inervadas pelo nervo trigêmio explica a má localização e propagação da dor que muitas vezes tornadifícil o diagnóstico de dor facial. Como mais de 50% do córtex sensorial é representado pelo sistema trigêmio, a dor orofacial torna-se um tipo especial de dor (Effat 2021; Jayawardena, e Chandra 2018).

Variações anatômicas como desvio do septo nasal, hipertrofia dos cornetos nasais e do complexo ostiomeatal formam a base da anatomia regional das infeções, e os estímulos que acometem a mucosa nasal (irritantes, infecciosos, químicos, temperatura ou mecânicos) são também geradores de impulsos inflamatórios como a libertação de substância P na mucosa nasal, conduzindo ao extravasamento de plasma, vasodilatação, contração de musculatura lisa e hipersecreção. Este mecanismo é chamado de reflexo axonal (Xia et al 2022).

Foi realizada uma publicação muito importante em 1934, por James Costen que tornou evidente a relação entre as dores orofaciais e os seios perinasais. Costen expandiu as suas observações numa série de artigos e trabalhos. Os sintomas otoneurológicos (otalgia, perda auditiva, sensação de ouvido bloqueado, zumbido e vertigem) associados à DTM têm sido extensivamente estudados. O autor também atribuiu alguns sintomas de sinusite e a irritação da região do nervo auriculotemporal, como reflexos dolorosos causados ao longo dos ramos o nervo trigêmio, estas diversas relações anatômicas e neurológicas estão evidenciadas na figura 19, no anexo 1 (Costen 1934; Costen 1936; Effat 2021; Jayawardena e Chandra 2018).

2.2.9. Nevralgia Induzida por Cavitação Osteonecrótica (NICO)

A nevralgia induzida por cavitação osteonecrótica (NICO) é uma doença associada a lesões cavitárias na mandíbula e/ou maxila. Estas lesões, embora possam ser

assintomáticas durante seu desenvolvimento, sendo caracterizadas por necrose isquêmica do osso alveolar que se desenvolve silenciosamente, após estabelecida a inflamação é frequentemente categorizada por dor facial atípica, principalmente quando atingem os nervos (Grossmann et al 2012).

A osteonecrose é uma das doenças ósseas mais comuns em humanos, mas apenas recentemente foi identificada na região orofacial, em geral, derivada de traumatismos como a extração dentária, procedimentos endodónticos, hemorragia alveolar secundária, processo infeccioso bem como a toma de medicamentos que atuam nos osteoclastos, tais como os bifosfonatos (Muñoz Aguilar 2021). Outras causas são a osteoporose regional isquêmica e a necrose isquêmica. As dores apresentam características de intensidade e podem ser lancinantes, do tipo choque elétrico, de curta duração e às vezes caráter contínuo. Afeta mais mulheres do que homens, podendo desaparecer parcial ou totalmente após um bloqueio anestésico na área acometida pela dor. As áreas ósseas radiolúcidas podem ser detetadas, porém a sua identificação é difícil na maior parte dos casos. Para o diagnóstico podem ser utilizadas radiografias periapicais, ortopantomografias, tomografias (CBCT) e ressonâncias magnéticas, mas o *gold-standard* é a cintilografia óssea. A figura 20(a), no anexo 1 demonstra o esquema simplificado da lesão e a 20(b), no anexo 1, o seu aspecto real na mandíbula. Estudos atuais descrevem os distúrbios da coagulação do osso medular alveolar isquêmico como causa de NICO, podendo ser também o resultado de trombose com ou sem hipofibrinólise que produz a obstrução dos espaços vasculares, comprometendo o fluxo sanguíneo na região. A figura 21, no anexo 1, esquematiza os locais mais comuns de dor referida decorrente de NICO (Grossmann et al 2012; Sardella et al., 2009; Feinberg et al 2009).

2.3. Fatores Etiológicos e/ou desencadeantes da dor

Muitos são os fatores desencadeantes da dor, como já foi referido. A cronificação de uma dor aguda, causada por diversos fatores, reside no estado inflamatório do paciente e na alostase do seu organismo (processo que ocorre para alcançar a homeostase). Diversas condições, principalmente a inflamação sistêmica, afetam e podem permitir que a dor aguda se torne crônica, ou mesmo que dispare o gatilho de dores nevrálgicas, por exemplo. Além de todos os fatores causais físicos, já evidenciados, existem outros fatores etiológicos e desencadeantes (Cohen et al 2021).

2.3.1. Stress

Um agente estressor é aquele capaz de alterar o processo da homeostase, promovendo a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA). Como exemplos de agentes estressores temos fome, dor, calor/frio, ansiedade, medo, entre outros. Inicialmente provocará um estímulo nervoso que ao chegar ao cérebro, mais precisamente no hipotálamo, provocará a liberação da hormona libertadora de corticotropina (CRH) no núcleo paraventricular. A CRH atuará na adeno-hipófise estimulando a produção e secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e de β -endorfinas, sendo que o ACTH irá, através da circulação sanguínea, até o córtex adrenal estimular a secreção de glicocorticóides, principalmente cortisol ou corticosterona (Cohen 2021; Câmara-Souza et al 2020).

A regulação do eixo HPA é fornecida por um mecanismo de retroalimentação negativa (*feedback* negativo) pelos glicocorticóides, que atuam no hipotálamo, inibindo a continuidade da liberação de CRH, e na adeno-hipófise, inibindo a secreção de ACTH (Cohen 2021; Fischer et al 2014).

O *stress* é um fator de risco marcante para a homeostase metabólica, pois quando intenso e prolongado, sobrecarrega diversos órgãos e sistemas como o nervoso, o imunológico (facilitando infecções), o circulatório, as glândulas suprarrenais e todo o sistema endócrino. Esta condição de sobrecarga está associada a inúmeras disfunções e tem como consequências a fadiga física e mental, insônia, dores de cabeça, dores crônicas generalizadas, depressão, distonia neurovegetativa ou disautonomia (desarmonia entre os sistemas simpático e parassimpático), perda de micronutrientes, alterações de peso (gordura ou emagrecimento), enfraquecimento e queda de cabelo. A presença de *stress* contínuo pode ainda produzir um aumento da produção de radicais livres o que compromete a integridade das células aumentando a predisposição para o desenvolvimento de doenças degenerativas. Além disso, a diminuição da oxigenação nos tecidos, a acidificação do sangue e da matriz extra-celular, a intoxicação crônica e o desequilíbrio energético são também consequências reportadas na literatura (Cohen 2021; Colonna et al 2022; Emodi-Perlman et al 2021).

O sistema nervoso simpático (SNA) é simultaneamente ativado, para estimular a atividade necessária do momento. Com a ativação do SNA simpático existe a libertação de adrenalina e noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos e na medula adrenal. Os glicocorticóides (cortisol), em conjunto com as catecolaminas (adrenalina), provocam alterações metabólicas visando mobilizar e fornecer energia para o organismo, através de lipólise, da glicogenólise e da degradação de proteínas, dando a possibilidade ao corpo de restabelecer a harmonia no seu funcionamento. Além destes efeitos, ocorre a secreção de arginina, vasopressina (ADH), ocitocina, prolactina, hormona somatotrófica (SH) e hormona estimuladora da tiróide (TSH) que irão atuar promovendo o aumento da produção e secreção de ACTH e β -endorfinas na adeno-hipófise e no aumento da atividade metabólica geral (Cohen 2021; Emodi-Perlman et al 2021; Fischer 2014)

O mecanismo do *stress* pode ser dividido em etapas ou fases, de acordo com a clássica teoria de Selye, em que demonstra que existe um processo de adaptação do organismo diante estímulos persistentes e prolongados. O processo foi chamado de Síndrome de Adaptação Geral (SAG), mas popularizou-se em todo o mundo como *stress*. O processo constitui 3 fases de reações não específicas desencadeadas quando o organismo é exposto a um estímulo ameaçador à manutenção da homeostase (Selye 1959).

- Fase de Alarme: durante esta fase, que corresponde ao *stress* agudo, a suprarrenal secreta hormonas na corrente sanguínea. Há também estimulação do sistema autónomo simpático, podendo esgotar as catecolaminas e levar à fadiga quando em estágio crónico.
- Fase de Resistência: corresponde à cronicidade do *stress* com modificações severas no metabolismo geral do corpo. O principal gerador de respostas é a glândula adrenal, que secreta permanentemente glicocorticóides. Há aumento da atividade do córtex da suprarrenal, com tendências de atrofia do baço, de estruturas linfáticas, leucocitose, diminuição de eosinófilos e ulcerações. Caso o agente estressor permaneça, a fase também permanece, e os mecanismos de defesa começam a falhar.
- Fase de Exaustão: praticamente há o retorno à fase de alarme e as reações disseminam-se novamente, sendo que o seu carácter inicial protetor pode ir além das necessidades, causando efeitos indesejáveis, como doenças e até o óbito. A reação psicossomática ao *stress* pode ser considerada uma falha nos mecanismos de defesa

corporal e o alerta são traduzidos em sistemas somáticos, desencadeando alterações em vários tecidos do corpo (Selye 1959; Choi et al 2018).

2.3.2. Emoções e circuito de Papez

O processo de geração e resposta emocional expressa-se em alterações na fisiologia do corpo humano. Cada emoção tem um componente muscular, comportamental, bioquímico, e uma função de sobrevivência. As áreas relacionadas aos processos emocionais ocupam amplos territórios do encéfalo, destacando-se o hipotálamo, a área pré-frontal e o sistema límbico. A maioria dessas áreas está relacionada também com os processos primários, entre eles o processo da dor persistente ou crônica (Teixeira 1999; Choi et al 2018).

Em 1937, James Papez propôs uma teoria para explicar o processo da emoção. O mecanismo envolveria as estruturas límbicas, o hipotálamo e o tálamo, unidas por um circuito hoje conhecido como *Circuito de Papez*. Estas estruturas compreendem um mecanismo harmônico, que elabora o processo subjetivo central da emoção, e participa de sua expressão (Choi et al 2018).

Papez foi influenciado por experiências que sugerem que o hipotálamo desempenha um papel crítico nas emoções e pela noção de que elas têm um componente cognitivo e, portanto, a sua expressão subjetiva requer a participação do córtex. O circuito de Papez é atualmente conhecido por estar mais envolvido na consolidação da memória declarativa, de longo prazo e obtidas conscientemente (Choi et al 2018).

2.3.3. Distúrbios do Sono e Cefaleias

Até 90% dos pacientes com depressão possuem queixas de qualidade do sono, ao menos dois terços que passam por episódios depressivos sofrem de insônia. Na descrição das fases acometidas pelos distúrbios, evidencia-se problemas para iniciar o sono, despertares frequentes com dificuldade de manutenção do ciclo do sono, e despertares matinais (insônia tardia ou terminal). Muitos pacientes relatam sofrer destrestrês distúrbios. A hipersonia, dormir mais do que o comum ocorre em cerca de 15% dos pacientes. Os

problemas no sono podem aparecer como um sintoma de depressão ou efeito colateral do tratamento e seus medicamentos (Franzen e Buysse 2022).

A justificação para a relação entre dor crânio-cérvico-facial crônica e distúrbios do sono reside principalmente na comunicação neurológica entre o trigêmio e o SNC. Do gânglio trigeminal os neurónios aferentes primários seguem para o tronco encefálico e a maioria direciona-se para o Complexo nuclear sensorial trigeminal do tronco encefálico (VBSNC). Os aferentes de maior diâmetro que conduzem informações táteis ou proprioceativas terminam ao longo do VBNSC e ativam os neurónios mecanossensitivos de baixo limiar. Estes neurónios são ativados por temperatura, aquecimento ou arrefecimento, assim como estímulos nocivos orofaciais. Os terminais do nervo trigêmio liberam os neurosinalizadores excitatórios, como a substância P e o glutamato. Alguns destes neurónios carregados de péptidos inflamatórios fazem sinapses com outros neurónios do tronco encefálico que participam no circuito do sistema nervoso central (SNC), responsável pelos reflexos musculares e sistema nervoso autónomo, onde alteram as características da salivação, do funcionamento cardiovascular, e funções respiratórias, induzidos pela estimulação dos tecidos orofaciais, superficiais ou profundos. Considerando a proximidade com o núcleo da rafe, que comanda o sono e a vigília, tal estímulo da dor orofacial acaba por influenciar o sono, a consciência e o comportamento (Franzen e Buysse 2022; Lavigne e Sessle 2016).

2.3.4. Dor visceral referida

A dor referida visceral pode ocorrer em doenças das membranas que revestem os órgãos e as vísceras, como pleura e o peritoneu, assim como em lesões ou doenças das estruturas somáticas profundas (músculos, articulações, ligamentos e perióstio), podendo ser causada por espasmo ou distensão de vísceras ocas. A dor visceral é profunda e dolorosa, mal localizada e, frequentemente, referida a um ponto na pele. O mecanismo da dor referida, está relacionado com a convergências de impulso sensorial cutâneo e visceral em células do trato espinotalâmico na medula espinhal (Brobyn et al 2015).

A sua subclassificação como visceral referida significa a projeção da sensação dolorosa para estruturas fora do território daquela raiz nervosa que está projetando a dor, e todas as vísceras, incluindo os vasos sanguíneos que transmitem os seus sinais de dor para a medula espinhal pela via das fibras simpáticas (Finnerup et al 2016; Brobyn et al 2015).

Os nervos espinhais são formados a partir das raízes dorsal (sensitiva) e ventral (motora) que se projetam para fora da medula. Os músculos inervados por um único par de raízes motoras formam um miótomo, enquanto as regiões da pele inervada por um único par de raízes sensitivas formam um “dermatomo” (Chapman e Vierck 2017; Brobyn et al 2015).

Dessa forma, o dermatomo pode ser definido como o território inervado pela raiz dorsal de um nervo espinal. Cada território recebe o nome de acordo com o nervo espinal que o inerva. São oito raízes nervosas para as sete vértebras cervicais, doze raízes para as doze vértebras torácicas, cinco lombares e cinco sacrais também com somente uma raiz nervosa espinal inervando áreas específicas da pele. As áreas cutâneas que correspondem às várias vísceras coincidem com a distribuição segmentar das fibras sensitivas somáticas que têm origem nos mesmos segmentos medulares das fibras. Admite-se que cada víscera tem uma área referida específica através de seu dermatomo medular. A dor é percebida pelas fibras aferentes do sistema nervoso entre T1-T2 a L3-L4 (Finnerup et al 2016; Brobyn et al 2015).

Os receptores de dor visceral compartilham as mesmas vias sensoriais que os órgãos somáticos utilizam, para transmitir a informação sensorial. As convergências dos estímulos viscerais e cutâneos podem ser observadas a partir de diversos órgãos internos, como demonstrado na figura 22, no anexo 1, sendo esta condição encontrada em pacientes que desenvolvem doença isquêmica cardíaca aguda. O enfarte do miocárdio é a necrose de uma porção do músculo cardíaco provocada pela falta de irrigação sanguínea que leva os nutrientes e oxigênio ao coração, e a dor referida é sentida no braço, ombro, pescoço e mandíbula (Brobyn et al 2015).

2.4. Abordagens Diagnósticas e Terapêuticas

Embora o tratamento da dor baseado nos seus mecanismos seja o ideal, identificar os mecanismos por trás da dor pode ser desafiante ou impossível na prática clínica, por isso o tratamento é tipicamente baseado em sintomas ou com base em doenças (Cohen et al 2021; Woolf et al 1998).

Em 2019, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA publicou um documento sobre as melhores práticas de gestão da dor, resumido no painel abaixo (Cohen et al 2021; Department of Health and Human services 2019). São elas:

- 1) Desenvolvimento de um plano de tratamento que inclua o estabelecimento de um diagnóstico, e resultados mensuráveis que se centrem em melhorias na qualidade de vida;
- 2) Ênfase numa abordagem individualizada e centrada no doente, o que chamamos hoje de visão integrativa;
- 3) Abordagem multidisciplinar com terapias restauradoras, farmacoterapia, intervenções processuais da dor, alterações de hábitos, tratamentos comportamentais e terapias complementares e integrativas.
- 4) Tratamentos mais seguros e menos invasivos, como autocuidado (perda de peso, melhora na alimentação) devem ser realizados antes dos tratamentos mais invasivos.
- 5) O tratamento deve ser adaptado ao paciente e o diagnóstico, como exemplo, não administrar opioides a paciente jovens, pois possuem maior propensão à tolerância.
- 6) Os cuidados devem basear-se no modelo biopsicossocial
- 7) Derrubar as barreiras que existem no acesso ao tratamento, como questões financeiras, estigma, preconceito etc. (US Department of Health and Human Services, 2019).

2.4.1. Métodos diagnósticos

Muitas opções de diagnóstico podem ser abordadas para o entendimento preciso da dor, métodos de imagens, exames séricos, eletroencefalograma, polissonografia, entre outros, e todos com a sua especificidade diante do quadro e da evolução do paciente na investigação da dor. A tomografia computadorizada por feixe de *cone-beam* (CBCT) é uma excelente opção para estudos iniciais da dor, para a visualização das estruturas ósseas, articulares, sinusais, posicionamento da coluna cervical, dentes e o seu sistema de suporte periodontal. A Ressonância traz vantagens para a visualização detalhada de tecidos moles, assim como regiões inflamadas. Mais recentemente a investigação pode contar com uma ferramenta de localização e estudo da temperatura corporal mediante captação da radiação infravermelha que emana do corpo do paciente, como demonstrado

na figura 23, no anexo 1 (Brioschi et al 2022; Schwartz et al 2021; Faria et al 2021).

2.4.2. Gestão terapêutica

Uma série de medicamentos integram a série de possibilidades no tratamento da dor. A dor neuropática e não-neuropática são tratadas com várias classes de medicamentos não opiáceos. Para a dor neuropática, antidepressivos, analgésicos e medicamentos antiepiléticos são medicamentos de primeira escolha. Entre as diferentes classes de antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos (por exemplo, o cloreto de nortriptilina e o cloreto de amitriptilina e inibidores de recaptação da serotonina e norepinefrina (por exemplo, cloreto de duloxetina e hidrocloreto de venlafaxina), são indicados (Department of Health. Government of Western Australia; Finnerup et al 2015).

Os fármacos antiepiléticos, particularmente a gabapentina e a pregabalina, provaram a sua eficácia no tratamento de várias condições de dor neuropáticas, incluindo nevralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética e lesão da medula espinhal (Department of Health. Government of Western Australia; Finnerup et al 2015).

Apesar de indicações específicas para a dor neuropática, os antidepressivos analgésicos (por exemplo, o cloreto de nortriptilina, o cloreto de amitriptilina, o cloreto duloxetina, o cloreto milnacipano) e os fármacos anti-epiléticos (por exemplo, gabapentina, pregabalina) estabeleceram eficácia para a fibromialgia, que possui componentes emocionais importantes (Macfarlane 2017).

Topicamente há a opção da lidocaína tópica e da capsaicina em concentrações elevadas, aplicadas com massagem podem reduzir a alodínia e a dor espontânea que acompanham frequentemente as condições neuropáticas (Cohen et al 2021; Department of Health. Government of Western Australia, acessado em 15 de maio de 2020; Derry et al 2017).

Para a dor não-neuropática, os AINEs tópicos e orais são considerados tratamentos de primeira linha, osteoartrite e outras doenças crônicas inflamatórias (como a tendinite) (Yabuki et al 2019).

Os músculos esqueléticos compõem os maiores sistemas de órgãos do corpo, e embora os relaxantes musculares tenham demonstrado ser eficazes para a dor aguda nas costas, há pouca evidência para dores crônicas cervicais (Chou et al 2017).

Entre os vários relaxantes musculares, há poucas evidências para a eficácia das benzodiazepinas, que podem causar dependência física e aumentar o risco de complicações relacionadas com opióides, principalmente em pacientes jovens (Yarborough et al 2019).

Atualmente, os opióides não são mais considerados um tratamento de primeira linha para qualquer tipo de dor crônica, por causa de sua tolerância e não de sua eficácia, e muitas diretrizes não os recomendam em algumas populações como indivíduos jovens com dor não relacionada ao cancro, única situação em que poderia se considerar a administração neste grupo. Pois apesar de estar entre os medicamentos mais eficazes para a dor crônica associada à lesão do tecido nervoso ou não nervoso em curto e médio prazo, os fatores de risco para o abuso de opioides em paciente com menos de 30 anos merece muita atenção (Rosenberg et al 2018; Brummett et al 2017; Klimas et al 2019).

Além de abuso e dependência, os riscos menos conhecidos da terapia crônica com opióides incluem imunossupressão, apneia do sono, osteoporose, alterações hormonais, incluindo redução da fertilidade e disfunção sexual, e aumento do risco de infarto do miocárdio (Baldini et al 2012).

2.4.3. Tratamento intervectivo não cirúrgico

As intervenções não cirúrgicas aumentaram substancialmente nas últimas duas décadas. Procedimentos minimamente invasivos podem ser usados para a dor neuropática (injeções epidurais de esteróides), dor nociceptiva (ablação de radiofrequência), e algumas condições de dor nociplásicas (por exemplo, injeções de esteroides para distúrbios temporomandibulares), embora tendam a ser menos eficazes para indivíduos cuja patologia primária é a sensibilização central (Genc et al 2012).

Tais procedimentos podem ser utilizados para diagnóstico, como bloqueios de regiões, para fins terapêuticos, e para facilitar outros tratamentos (por exemplo, bloqueios simpáticos para permitir a mobilidade na fisioterapia para o síndrome regional da dor).

Os candidatos ideais para os procedimentos são aqueles com uma patologia consistente com padrões de distribuição da dor neuroanatômica, e indivíduos sem psicopatologia (Cohen et al 2014).

2.4.4. Tratamento cirúrgico

Uma ampla gama de técnicas operatórias é usada para tratar a dor cervical da coluna vertebral, incluindo a sua descompressão, discectomia, fusão e artroplastia de disco, com os resultados clínicos destes tratamentos a serem misturados. Numa revisão sistemática que incluiu 19 ensaios controlados aleatórios, provas de baixa qualidade apoiaram a descompressão cirúrgica para a hérnia discal lombar em comparação com o tratamento não operatório para melhorias na dor no seguimento de 6 meses e função no seguimento de 1 ano (Chen et al 2018). No entanto, uma revisão sistemática relatou evidências de baixa qualidade para melhorias funcionais em 2 anos após a descompressão da coluna vertebral, em comparação com a gestão não cirúrgica (Zaina et al 2016).

Para a dor no pescoço com e sem radiculopatia ou mielopatia, as evidências de baixa qualidade não mostraram diferenças significativas entre cirurgia e cuidados conservadores (reabilitação ou fisioterapia) (Van Middelkoop et al 2013).

Duas opções cirúrgicas para a doença do disco cervical, incluindo a hérnia, são discectomia cervical anterior, com ou sem fusão, e artroplastia de disco. Num ensaio aleatório e duplo-cego, 109 pacientes com um disco cervical de um só nível foram atribuídos para receber artroplastia disco, discectomia cervical anterior e fusão, ou apenas discectomia. Com dois anos de seguimento, não se observaram diferenças significativas na dor no pescoço, na dor no braço ou na qualidade de vida (Vleggeert-Lankamp et al 2019).

A neuroestimulação na medula espinhal, no córtex motor e na estimulação do cérebro, contituem uma opção de tratamento e fornecem a modulação elétrica do sistema nervoso. A técnica de neuroestimulação mais utilizada é a estimulação da medula espinhal, que envolve o lugar percutâneo dos elétrodos no espaço epidural. As análises sistemáticas apoiam o uso da estimulação da medula espinhal para várias condições crónicas de dor neuropática, tais como síndrome complexo da dor regional (Duarte et al 2020).

2.4.5. Tratamentos Integrativos

A medicina integrativa combina tratamentos complementares e alternativos com intervenções psicológicas e fisiológicas numa abordagem holística da saúde (Williams et al 2020; Coulter et al 2019).

De acordo com um inquérito realizado em 2007, quase 4 em cada 10 adultos americanos já naquela época, usavam tratamentos complementares (além da medicina tradicional) e alternativos (em vez da medicina tradicional), sendo a dor a indicação mais comum (Barnes et al 2008). A Terapia Neural está inserida nesta linha de tratamento, integrativo (Fischer 2014).

2.4.6. Perspetivas

Uma área crucial da investigação é identificar os fatores que causam a transição da dor aguda para a dor crónica, e prevenir o seu desenvolvimento. Esta investigação elucidaria de que forma os fatores de risco para a dor crónica neurofisiologicamente influenciam a percepção da dor, o processamento da medula espinhal, e a interpretação e modulação da dor no cérebro (Chapman et al 2017).

Os avanços na neurociência comportamental, técnicas de neuroimagem funcional aumentadas fisiologicamente e estudos de associação em todo o genoma estão a melhorar a individualização de fenótipos clínicos que podem impulsionar o desenvolvimento de estratégias específicas de alívio e conforto (Lee et al. 2020; Richebé et al 2018).

O campo da epigenética está a expandir o conhecimento sobre como a experiência individual e o ambiente conduzem a mudanças na expressão genética e podem alterar a função nas regiões do SNC implicadas na cronificação da dor (Descalzi et al 2015).

3. A Terapia Neural

A terapia neural é um sistema de reequilíbrio do sistema nervoso autónomo (SNA) para criar um estado de homeostase no sistema nervoso em todas as suas divisões, atingindo a resolução de processos de disfunção ou doença no organismo. Tanto o trauma físico como emocional, as cirurgias, doenças agudas ou crónicas, bloqueios teciduais causados por cicatrizes, e outras condições inflamatórias têm os seus efeitos sobre o SNA tornando-o

disfuncional na sua função de gestão da alostase e manutenção da saúde do organismo. Quando está alterado, o SNA é considerado bloqueado, em disautonomia. O indivíduo pode assim ficar preso em reações que parecem fadiga, dor e inflamação ou até mesmo padrões de dominância do sistema nervoso simpático (respostas ao *stress* de “luta e fuga”) e incapacidade de curar processos que naturalmente seriam resolvidos pelo seu sistema imunológico e endócrino. Receber terapia neural é como “efetuar uma espécie de *reset*” no circuito elétrico que se encontra em processo de “curto-circuito”. Na terapia neural, o anestésico local cloridrato de procaína é injetado na área de bloqueio (cicatriz, pontogatilho, dor local ou referida, etc.) para libertar ou reiniciar o SNA, além de fragmentar de forma direta as moléculas das citocinas e cininas envolvidas na sinalização da dor e inflamação. Normalmente, há um alívio rápido, e sensação de euforia, ganho de energia, liberação emocional e eliminação de toxinas armazenadas há muito tempo. O corpo passa de um estado bloqueado para um estado de homeostase. Como consequência, existe uma melhoria associada no fluxo e comunicação entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso sem interferência e sem efeitos colaterais (Reuter et al 2017; Yalcin et al 2017; Karakan e Nazlikul 2015; Weinschenk, 2012).

Atualmente, a terapia neural é amplamente praticada pela comunidade médica na Europa e principalmente na América Latina. Na Rússia e Leste europeu também é bem desenvolvida e praticada. (Reuter et al 2017; Fischer et al 2015; Kasch 2015; Levine et al 1985; Speransky 1943).

A TN é utilizada não só pela sua potência nos efeitos do bloqueio nervoso, mas também pelos seus efeitos anti-inflamatórios, que modulam sistematicamente os processos neuroplásticos da sensibilização periférica, a potenciação pós-sináptica a longo prazo e as disfunções patológicas do sistema nervoso autônomo (Hollmann e Durieux 2000; Cassuto et al 2006).

Um dos alvos da TN para que o tratamento seja bem-sucedido, é a aplicação nos campo de interferências, isto é, áreas de inflamação crônica subclínica, frequentemente localizada em cicatrizes, fraturas, dentes, seios e intestinos, fora do respetivo segmento anatómico. (Huneke e Huneke 1928; Dosch e Dosch 2007; Beltran Molano et al 2014; Saha et al 2014; Haller et al 2018).

3.1. O conceito de Campos de Interferência

Um campo de interferência, ou campo interferente, é uma irritação tecidual com potencial para causar a desestabilização (disautonomia) do sistema nervoso autónomo (SNA), no local da irritação e/ou sistemicamente. A descoberta dos campos de interferência ocorreu em 1940 pelos irmãos Huneke, Ferdinand e Walter, os pais da terapia neural. Essa descoberta ocorreu após 15 anos de estudos e experimentos de ambos os irmãos no uso terapêutico da procaína (Kidd 2005; Pischinger 1991; Huneke 1989).

Os campos de interferência podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, e a sua localização não coincide necessariamente com a localização da disautonomia. A redução patológica ou o aumento no potencial de repouso da membrana celular leva a um limiar reduzido de excitação dentro do tecido afetado. O limiar mais baixo cria excitação crónica de baixo grau, metabolismo intracelular prejudicado, troca iónica reduzida, e incapacidade de manter um potencial de repouso normal. Com isso, surge uma situação de instabilidade neurofisiológica crónica (Kidd 2005; Huneke 1989; Dosch 1984).

Os potenciais anormais de repouso da membrana celular e as mudanças resultantes na temperatura da pele podem ser facilmente medidos, isto é, o potencial de repouso geralmente é menor do que o normal no local de um campo de interferência, e a temperatura da pele é geralmente mais alta do que a da pele circundante, facilmente observada com uma câmara termográfica (Brobyn et al 2015; Kidd 2005).

As vísceras podem ser afetadas, principalmente após cirurgias de forma local e direta (devido à incisão e cicatriz diretamente na sua estrutura), assim como de forma distante e indireta, pela disfunção somática através do reflexo somatovisceral. Os campos de interferência visceral podem ser a causa de dores inexplicáveis e espasmos musculares ou somáticos (um reflexo viscerosomático) e encontram-se geralmente no mesmo lado do corpo que os sintomas. Entretanto, os sinais e sintomas podem ser bilaterais e por vezes até contralaterais, do outro lado do campo (Kidd 2005; Pischinger 1991; Speransky 1943).

Os campos interferentes podem incluir cicatrizes de qualquer tipo, sejam decorrentes de trauma ou cirurgia, focos dentários (inamatórios, infecciosos e traumáticos), órgãos e vísceras com funcionamento comprometido (disbiose intestinal, pneumonia, refluxo,

úlceras gástricas, esteatose hepática etc.), áreas de inflamação em geral na pele (brincos, piercings, picadura de mosquito, borbulhas etc.) (Chung e LaRiccia 2015; Kidd 2005; Bryan 1999).

Os sinais e sintomas de um campo interferente pode variar muito em intensidade, gerando comichão local, sensibilidade profunda, ou até permanecer assintomático. Podem desenvolver-se localmente, ou exacerbar essa condição de disautonomia para toda a região anatómica adjacente podendo ainda manifestar-se em partes distantes do corpo (Kidd 2005; Huneke 1989).

Vários mecanismos encontrados no SNA ilustram este fenômeno, como as dores referidas descritas anteriormente, como uma patologia visceral que leva à dor cervical, ou compensação mecânica como a dor na anca em alguém com discrepância no comprimento dos membros. É com estes princípios que se pode compreender o mecanismo de ação da Terapia Neural e a razão pela qual pode ser uma terapia eficaz e muito consistente no tratamento da dor crônica (Kidd Robert 2005; Brobyn et al 2015). Por este motivo foi elucidada ao longo desta revisão narrativa a fisiopatologia da dor em diversos tipos de dores crônicas crânio-cérvico-faciais, para que o entendimento do funcionamento da terapia neural se torne mais claro e perceptível (Brobyn et al 2015).

3.2. Perspetiva Histórica

A Terapia Neural é um tratamento praticado há décadas, a completar já o seu centenário, na Europa, Brasil e América Latina, contudo continua a ser relativamente desconhecida em todo o resto do mundo. Em 1903, Cathelin relatou o uso de cocaína na anestesia epidural e pouco depois, em 1905, Einhorn descobriu a novocaína (procaína). De 1906 a 1925, vários investigadores relataram a utilidade da Novocaína aplicada localmente fora do domínio da anestesia pura. Speiss em 1906 relatou uma melhoria na cura e cicatrização da ferida com a infiltração regional de novocaína (Haller et al 2018; Weinschenk 2012).

Em 1906 Vichnevski relatou os efeitos anti-inflamatórios da Novocaína e em 1925 Leriche realizou o primeiro bloqueio do gânglio estrelado chamando-o de "faca sem sangue do cirurgião". Foi só em 1926 que Ferdinand Huneke, o pai da terapia neural moderna, reportou pela primeira vez o uso de procaína intravenosa no tratamento de

enxaquecas crónicas. Então, em 1928, Ferdinand Huneke e o seu irmão Walter publicaram "Unknown Remote Effects of Local Anesthesia", inaugurando assim o agora clássico entendimento da Terapia Neural, tendo em 1940 sido introduzida a teoria sobre o conceito de campos interferentes (Haller et al 2018; Brobyn et al 2015; Dosch 1984).

Ao longo dos 40 anos seguintes, muitos médicos e dentistas publicaram sobre a eficácia desta modalidade, e em 1965, Pischinger conseguiu fornecer provas objetivas da "reação relâmpago" de Huneke, ou "reação em segundos" através da hematologia e iodometria. Este trabalho crítico afirma que o SNA depende de um sistema de sinapses omnipresentes, que utilizam o fluído extracelular ou "matriz" como um meio de transmissão a capilares e nervos, em oposição a uma sinapse clássica. A matriz fornece informações às células e mantém-nas saudáveis e equilibradas. Uma rutura no ambiente conduzirá à inflamação, à instabilidade e, naturalmente, às doenças crónicas (Brobyn 2015; Kidd. 2005; Haller et al 2018).

O conceito mais importante na terapia neural e sua capacidade de encontrar sucesso no tratamento de doenças crónicas é o facto de existir uma contínua troca de informações entre cada célula do corpo humano através da rede neurovegetativa. Em 1964, Peter Dosch publicou o primeiro manual sobre terapia neural baseado no trabalho de Huneke. Em 1991, os fisiologistas celulares alemães Neher e Sakmann ganharam o Prémio Nobel da Medicina pelo seu feito no fabrico de fluído intersticial visível (matriz), além da medição do seu fluxo de iões, uma transmissão de mensagens entre células na regulação dos impulsos, dando um contributo importante para a melhor compreensão do estado neurovegetativo (Dosch 1984; Beltran Molano et al 2014; Brobyn 2015).

Na década de 1980, o médico PHD alemão Dietrich Klinghardt emigrou para os Estados Unidos onde inaugurou a formação para a primeira geração de médicos americanos em terapia neural. Com ele, trouxe o necessário conhecimento e experiência alemã. Mais tarde, e se uniu à quiroprata Louisa Williams. Em 2005, o médico canadiano Robert Kidd publicou o primeiro livro original em inglês sobre terapia neural projetado para o clínico que pretende um meio rápido e relativamente indolor de integrar o material na sua prática (Dosch 1984; Brobyn et al 2015).

Hoje, existem diversas linhas de prática da terapia neural, com uma tendência mais individualizada e humanizada, na qual se encaixa no âmbito da medicina integrativa e sua

visão de conexão entre o físico, mental, emocional e espiritual (Tobón et al 2021).

3.3. Mecanismo de ação

A Terapia Neural possui mecanismos de ação múltiplos em sequência. O Cloridrato de procaína, enquanto molécula íntegra na matriz extra-celular, tem diversas atuações no sistema, assim como os seus metabolitos após a degradação pelas enzimas pseudocolinesterase ou butirilcolinesterase. Este anestésico tem a capacidade de iniciar a sua ação alterando o potencial local de repouso da membrana plasmática das células nervosas e das células do tecido local onde é injetada. Isso aumenta muito o potencial de repouso da membrana, tornando o nervo menos propenso a desencadear um impulso mesmo que receba mais estímulos em seguida (Lirk et al 2014; Kidd 2005; Joyce et al 2001).

Devido aos distúrbios locais, como a inflamação, este potencial de repouso da membrana reduz-se para aproximadamente 45 mV. O limiar inferior cria excitação crônica de baixa qualidade, deficiência intracelular do metabolismo de troca iônica, e incapacidade persistente de manter um potencial de repouso normal, resultando em instabilidade neurofisiológica. Este processo torna a célula nervosa mais suscetível à estimulação crônica, e à morte celular (Bendtsen 2003; Sillevis e Shamus 2020).

Aumentar este potencial de membrana em repouso tem um grande valor terapêutico ao interromper a cascata de eventos inflamatórios que levam à manutenção da dor crônica. Na figura 24, no anexo 1, observa-se num gráfico a alteração do potencial de repouso de células saudáveis e células doentes antes e após a aplicação da procaína (Dosch 1995; Fleckenstein et al 2018; Sillevis e Shamus 2020). Isto pode ser conseguido através da terapia segmentar onde um anestésico local é introduzido nos ramos cutâneos dos nervos autônomos mais profundos aumentando o seu potencial de repouso e período refratário. (Sillevis e Shamus 2020). Por esses efeitos a terapia neural tem sido proposta para tratar distúrbios do SNA (Fleckenstein et al 2018; Sillevis e Shamus 2020).

A procaína modula a resposta inflamatória e a atividade do sistema nervoso simpático, reduzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, fragmentando suas moléculas presentes no tecido e na circulação sanguínea, inibindo a transdução do sinal através de

recetores acoplados de proteínas G e recetores muscarínicos m1/m3, pela libertação de mediadores de neutrófilos polimorfonucleares, pela eliminação de radicais livres (efeito antioxidante) e pelo aumento dos níveis locais de endocanabinóides ao inibir a expressão da hidrolase de ácidos gordos. Com isto a perfusão local aumenta consideravelmente bem como alívio da tensão dentro do tecido fascial e muscular. (Egli et al 2015; Maccarrone et al 2001; Tracey 2002; Pfister 2009; Haller et al 2018).

Os benefícios da libertação emocional, também presentes na TN, podem ser explicados pela Teoria Polivagal de Porges (Porges 2001). Além das reações de “luta e congelamento”, que são mediadas pelo sistema nervoso simpático e parassimpático (vago dorsal não mielinizado), Porges assume que um segundo modo parassimpático (vago ventral mielinizado) promove a secreção de oxitocina, melhora a comunicação social, tem efeitos auto-calmantes/relaxantes e inibe a excitação simpático-adrenal em ambientes seguros, onde não há necessidade de alerta (Pfister e Mister 2009; Porges 2001).

Os metabolitos da procaína são o dietilaminoetanol (DEAE) que atua como um anti-inflamatório inibindo a hidrolase de amida de ácido gordo, causando um aumento nos níveis de endocanabinóides, além do aumento nas funções cognitivas. O segundo metabólito é o ácido para-aminobenzóico (PABA) que atua como anti-histamínico, estabilizador do endotélio dos vasos sanguíneos e das membranas celulares devido à ligação do éster com a ceramida (Reuter et al 2017; Fuzaylov et al 2015; Kidd 2015; Yung et al 2009).

Embora a terapia neural seja vista principalmente como uma modalidade de alívio da dor, devido a todos os efeitos anteriormente descritos, existem estudos para apoiar o seu uso noutras patologias de difícil tratamento como a a doença de Alzheimer, Parkinson, fechamento de escaras, e prevenção do cancro secundário (Weinschenk 2012; Brobyn et al 2015).

Ao longo dos anos, foram propostos os seguintes modelos fisiopatológicos para explicar a notável eficácia de TN:

- 1) Teoria do sistema nervoso: a doença leva a alterações no potencial de membrana das células nervosas e a sua condutividade levando à sinalização desorganizada/caótica dos nervos aferentes e eferentes. A perda da polarização da membrana conduz ao metabolismo celular anormal e conseqüente acumulação de resíduos metabólicos e

acidose perturbando ainda mais o potencial da membrana. O anestésico local restaura o potencial da membrana celular em repouso e o funcionamento da bomba de iões, conduzindo à função celular normal (Frank 1999; Brobyn et al 2015).

2) Sistema de Continuidade Fascial: O sistema fascial foi conceptualizado como uma camada de tecido que envolve continuamente órgãos, músculos, articulações, ligamentos e tendões. Uma cicatriz pode causar um defeito de fáscia para além da condutividade elétrica. Isto, por sua vez, produz uma nova rutura ao longo do plano fascial. Ao restaurar os potenciais da membrana celular com anestésico local, a tração na fáscia é reduzida. (Brobyn et al 2015).

3) Teoria do sistema terrestre (matriz): baseada no trabalho de Pischinger que considera que existe um sistema complexo de proteoglicanos e glicosaminoglicanos dentro da matriz ou no espaço extracelular. Esta complexa rede de conectividade é responsável pela regulação de todo o sistema. Alterações no ambiente químico, físico ou iónico devido a interferências no sistema, como uma cicatriz, levarão a uma interrupção imediata em todo o sistema. O anestésico local pode neutralizar electricamente uma interferência dentro de uma pequena parte da matriz, conduzindo a uma regulação imediata de toda a matriz, curando assim a dor crónica ou a doença (Pischinger 2007; Molano et al 2014). Este modelo em particular está a emergir como a explicação mais popular entre os especialistas na área (Brobyn et al 2015).

4) Teoria do Sistema Linfático: Na década de 1970, o trabalho de Fleckenstein revelou um efeito dilatador linfático secundário à novacaína. A doença que conduz a espasmos linfáticos crónicos pode ser tratada através da dilatação de vasos linfáticos por anestésicos locais. O subsequente aumento do fluxo restaura todo o sistema linfático (Brobyn et al 2015).

3.4. Indicações e Contraindicações

As indicações para tratamento com terapia neural são basicamente quaisquer doenças e dores, contudo, as principais indicações são:

- As situações agudas como inflamações de qualquer etiologia, migrâneas e

cefaleias tensionais, osteoartrite e osteoartrose, dor pós-operatória, síndromes de compressão radicular, infecções agudas, surdez aguda, tinnitus, edemas, entre outros (Sillevis e Shamus 2020; Oettmeier et al 2019; Haller et al 2018; Fleckenstein et al 2018; Li et al 2016; Brobyn et al 2015; Weinschenck 2012).

- Dores crônicas, como dores articulares e do sistema muscular, compressões radiculares, todos os tipos de nevralgias, hérnias discais, pontos-gatilho, bruxismo e disfunções temporo-mandibulares, entre outros. (Sillevis e Shamus 2020; Oettmeier et al 2019; Haller et al 2018; Fleckenstein et al 2018; Li et al 2016; Brobyn et al 2015; Weinschenck 2012).
- Inflamações crônicas como doenças autoimunes, lúpus eritematosos, artrite reumatóide, psoríase, artrite psoriática, escleroderma, neurodermatites, esclerose múltipla, doença de Crohn, colite ulcerativa, distúrbios gastroesofágicos, doenças reumáticas, herpes entre outros (Sillevis e Shamus 2020; Oettmeier et al 2019; Haller et al 2018; Fleckenstein et al 2018; Li et al 2016; Brobyn et al 2015; Weinschenck 2012).
- Outras situações como, desordens circulatórias periféricas, hipertensão, constipação, dismenorréia, acidose, osteoporose, terapia coadjuvante no tratamento oncológico, pré e pós-operatório e neuroproteção do SNC (Sillevis e Shamus 2020; Oettmeier et al 2019; Haller et al 2018; Fleckenstein et al 2018; Li et al 2016; Brobyn et al 2015; Weinschenck 2012).

Os efeitos alcançados são relaxantes, antidepressivos e ansiolíticos de longo prazo sendo frequentemente observados quando aplicados de forma intravenosa (IV). Nesta via, observa-se um aumento do fluxo sanguíneo para as zonas cerebrais paralímbicas anteriores e a amígdala cerebral promovendo uma regulação positiva da dopamina, norepinefrina, serotonina, glutamato, entre outros. Por estas razões, a procaína é considerada útil para estudar e tratar o sistema límbico e as emoções. Estudos recentes apontaram que a injeção de procaína na área tegmental ventral é capaz de suprimir temporariamente a resposta condicionada ao medo em ratos atuando nos ritmos theta do hipocampo que estão relacionados à excitação, atenção e ciclo circadiano, principalmente no sono (Reuter et al 2017; Worlitscheck 2012; Weinschen 2010; Berg 2004).

As contra-indicações da terapia neural são bastante reduzidas. Contudo, deve ser levado em consideração as situações de bradicardia intensa, pois haverá vasodilatação por alguns minutos após a aplicação. A hipersensibilidade à PABA, e à procaína, as situações de

neurose, psicose, tuberculose ativa, doenças psiquiátricas que não a depressão são também consideradas contra-indicações para esta terapia (Oettmeier et al 2019; Brobyn et al 2015; Kidd 2015).

3.5. Reações Adversas e Efeitos Secundários

Os efeitos adversos ou secundários da terapia neural são previsíveis pelo que o paciente deve ser devidamente informado antes das sessões. Normalmente são efeitos decorrentes da alteração neurovegetativa da alostase de um organismo inflamado que ao desintoxicar pode desencadear um agravamento ou mal-estar temporário. A terapia neural, contudo, não agrava definitivamente nenhuma situação dolorosa, ou doença, mas pode dar-se o caso de nos primeiros dias após a terapia existir uma mudança significativa no funcionamento do sistema nervoso autónomo. Alguma reação vagal também pode ser esperada, e para tais condições o profissional deve estar sempre bem treinado e capacitado para reverter (Oettmeier et al 2019; Brobyn et al 2015; Kidd 2015).

Os riscos da TN são os mesmos que estariam presentes em qualquer procedimento que envolva o uso de anestésico local, como hemorragia ou infeção. O risco de reação vasovagal ao anestésico é uma possibilidade. Quando aplicada em cicatrizes, dependendo da sua localização, podem existir outros riscos, da responsabilidade do profissional, como possível perfuração do implante mamário no caso de cicatrizes de cirurgia mamária, possível pneumotórax no caso de cicatrizes ou dermatómos realizadas na superfície da parede torácica, ou interferência elétrica no dispositivo pacemaker quando aplicada numa cicatriz realizada para a sua instalação. A infiltração na cicatriz ou no segmento também pode ser bastante dolorosa, especialmente em áreas particularmente ativas no que diz respeito à interferência disautomómica. Eventos como dor devido às injeções, queixas vegetativas e turbulências emocionais que normalmente costumam durar minutos ou horas durante um máximo de dois dias podem ocorrer, porém, costumam ser considerados como insignificantes pelos pacientes (Marlock et al 2015; Brobyn et al 2015).

As alergias são raras, por ser utilizada procaína sem conservantes e sulfitos, contudo, podem ocorrer reações de carácter neurovegetativo semelhantes à alergia, principalmente em pacientes que apresentem alta reatividade prévia ou eosinofilia (Oettmeier et al 2019;

Brobyn et al 2015; Kidd 2015).

Existe alguma preocupação na literatura com cancro ativo, uma vez que o fluxo linfático pode aumentar como resultado da terapia neural e, portanto, aumentar também o risco de metástase. No entanto, tal reação foi descartada pela comprovação dos benefícios da procaína no auxílio ao tratamento oncológico como citoprotetor (Li et al 2021; Egli et al 2015; Park et al 2013; Frank 1999; Brobyn 2015). Além disso, a terapia neural pode ter pouco efeito em doentes com défices nutricionais graves e doenças em fase final (Brobyn et al 2015; Egli et al 2015).

Outros efeitos adversos são interessantes, pois são no âmbito da liberação emocional, e totalmente involuntários, imprevisíveis e de impossíveis de controlar. Há pacientes que não relatam eventos emocionais distintos, mas são surpreendidos por sentimentos pós-tratamento de felicidade, confiança e prazer de viver recuperados. Podemos observar que os pacientes tratados com injeções de procaína relataram diferentes resultados psicofisiológicos seguidos das melhorias na dor e nos sintomas crónicos, e até melhorias no funcionamento diário e qualidade de vida mental (Haller et al 2018; Fischer 2014).

Melhorias no funcionamento diário e no bem-estar fizeram com que os pacientes se sentissem mais jovens e melhorassem a sua qualidade de vida. As injeções de TN também desencadeiam estados alterados de consciência, por estimular a liberação de dimetiltriptamina (DMT), por vezes acompanhados do aparecimento de memórias e libertação de emoções. Estes processos de recordação e libertação permitem que os pacientes vivenciem as suas memórias mais do ponto de vista de um observador distante, ajudando-os a reavaliar e reintegrar as mesmas num novo contexto emocional. Este resultado leva ao alívio emocional, à resignificação cognitiva (entendimento das experiências já vividas por um outro ponto de vista, mais construtivo e conectado à realidade), à redução da dor e ao empoderamento (Haller et al 2018; Brobyn et al 2015; Egli et al 2015).

3.5. Técnica

A procaína é utilizada na sua forma simples, pura de cloridrato de procaína, sem conservantes e com concentrações entre 0,5 e 2%. A substância é comercializada em algumas farmácias, fornecida pronta para injetar e apresentada em ampolas ou garrafas

na cor âmbar, porque a procaína é fotossensível. Todas as vias de aplicações podem ser realizadas com estas concentrações, o importante é calcular a quantidade em mg a ser injetada, para que a dose se mantenha segura. A dosagem de 50-100 mg de Procaína-HCl é muito segura, calculando-se um máximo de 10mg/ kg de peso do paciente e sendo esta proporção ainda bem distante da dose tóxica (Reuter et al 2017; Brobyn et al 2015; Kidd 2015; Huneke 1989; Dosch 1995; Speransky 1943).

O anestésico puro em baixas concentrações, ou diluído numa solução injetável de fisiológico pode ser aplicado de forma segmentar, em pápulas (epiderme), intradérmica, intramuscular, ganglionar (gânglios nervosos), linfática (gânglios linfáticos), endovenosa, e outros campos interferentes. De seguida, serão abordadas as aplicações mais direcionadas às situações de dor incluídas no âmbito deste trabalho, e de acordo com a atuação da medicina dentária (Reuter et al 2017; Brobyn et al 2015; Kidd 2015)

3.5.1. Terapia segmentar

A terapia segmentar envolve três possíveis formas de aplicação e visa atingir locais específicos de acordo com a distribuição nervosa a partir dos nervos terminais na pele (segmentos). A primeira é a aplicação na pele a partir dos dermatómos relacionados com os nervos que queremos trabalhar. A segunda é diretamente sobre o local dorido, considerando o músculo, o ponto-gatilho, a articulação, feridas, cicatrizes, etc. A terceira é nos troncos e gânglios nervosos referentes ao local da dor (troncal simpático e gânglios) (Kidd 2015; Huneke 1989; Dosch 1995; Speransky 1943).

Pode ser realizada através da criação de bolhas epidérmicas (também conhecidas como pápulas) na pele, como mostra a figura 25, no anexo 1, separados por poucos centímetros, numa área específica para atingir campos de interferência num dado órgão, representado pelos dermatómos. A intenção destas aplicações é atingir órgãos e vísceras através do reflexo viscerocutâneo, ou tecidos mais distantes, através do tratamento dos seus nervos sensitivos terminais periféricos, que se conectarão através de sinapses aos nervos posicionados mais internamente e que apresentam a inflamação. A localização da injeção por pápulas também pode ser exatamente sobre a região do órgão, ou tecido onde há a dor. Por ser uma camada muito delgada o volume aplicado é pequeno, como 0,5-0,7 cc a

cada centímetro da cicatriz ou lesão. Esta aplicação tende a ser um pouco dolorosa (Weinschenk 2012; Brobyn et al 2015; Dosch 1979).

As aplicações também podem ser feitas na zona intradérmica (abaixo da epiderme, no tecido conjuntivo propriamente dito), um pouco mais profundamente. A injeção intradérmica, mantém a inclinação da agulha entre 10 e 20 graus na inserção, até se formar uma bolha (diferente de pápula), sendo uma técnica menos dolorosa, porém também menos eficaz a depender do objetivo. Note-se que as cicatrizes podem ter de ser injetadas até 5 a 6 ocasiões diferentes antes de o campo de interferência ser permanentemente levantado e libertado (Brobyn et al 2015). As cicatrizes devem ser infiltradas intradermicamente na junção da derme com tecido subcutâneo (Reuter et al 2017; Brobyn et al 2015; Kidd 2015; Huneke 1989; Dosch 1995; Speransky 1943).

A outra região para a terapia segmentar ser realizada é diretamente no tronco simpático e seus gânglios, que inervam o tecido a ser tratado, como a cadeia paravertebral, o gânglio ciliar, gânglio de Gasser (trigêmio), gânglio esfenopalatino, gânglio estrelado, gânglio cervical superior, entre outros (Huneke 1989; Dosch 1995).

Caso não haja melhora significativa após estas aplicações, o terapeuta já deve efetuar uma pesquisa por campos interferentes. Além disso, devemos sempre suspeitar de cicatrizes que se encontram na mesma região segmentar da coluna vertebral onde há dor, principalmente se estiver inflamada e sensível, se for queimadura, se tiver sensação de comichão ou formigueiro, pois é anormal e está a provocar uma irritação no corpo de alguma forma (Huneke 1989; Dosch 1995; Helms 1995; Brobyn et al 2015).

A técnica de injeção em gânglios neurais permite-nos reestabelecer a saúde elétrica e quebrar o círculo vicioso da dor em raízes nervosas, e todas as áreas atingidas por aqueles nervos que entram e saem do gânglio nervoso, como exemplo, dores orofaciais e dentárias de difícil tratamento podem ser rapidamente cessadas com aplicações nos gânglios esfenopalatino e supremo (cervical superior) e estrelado (cervical inferior) (Brobyn et al 2015).

3.5.2. Terapia com infusão

A infusão pode ser realizada em pequenos volumes, principalmente no início do tratamento, para verificar o nível de inflamação e disautonomia do paciente. Preconiza-

se de 5 a 8 ml de cloridrato de procaína a uma concentração de até 1%. Após o acompanhamento do resultado do paciente pode programar-se a infusão com volumes maiores, diluídos em bolsas de soro de 100 ml a 500 ml. Lembrando que 8 ml, a 1% já são possíveis reações emocionais de catarse, choro em pranto, pânico, medo, euforia etc. com a revelação de memórias inconscientes. Após essa primeira aplicação endovenosa pode ser programada a primeira sessão de infusão em maiores volumes (Reuter et al 2017; Kidd 2015; Brobyn et al 2015; Dosch 1995; Helms 1995; Huneke 1989).

Dependendo do nível inflamatório do paciente, assim como intensidade de dor, ou gravidade da doença, pode ser adicionado 10 ml de bicarbonato de sódio a 8,4% em 500 ml, para que o pH seja alcalinizado mais rapidamente, e permita uma entrada mais rápida da procaína nas células. A procaína e o bicarbonato serão diluídos numa solução transportadora de 100 a 500 ml. Já a solução isotônica de cloreto de sódio, utilizada rotineiramente há muitos anos, pode ser trocada por uma solução eletrolítica similar para prevenir a hipernatremia. A infusão ocorre por aproximadamente 30-60 minutos. Acrescentando até 300 mg de Procaína-HCl e 10 ml de bicarbonato de sódio (8,4%), a infusão de Procaína-Base será titulada até atingir o efeito terapêutico desejado (Reuter et al 2017; Kidd 2015; Brobyn et al 2015; Dosch 1995; Helms 1995; Huneke 1989).

Para uma pessoa com peso normal, a dosagem máxima, mantendo a segurança, é de 10 mg/kg. Em pacientes com fatores de risco cardiovascular, recomendamos o uso de técnica de vigilância (ECG, oximetria) para dosagens acima de 300 mg de Procaína-HCl. É aconselhável garantir um período de observação pós-tratamento de 30 minutos. Além disso, é aconselhável evitar conduzir por cerca de uma hora após o tratamento. Devido à estabilidade da mistura Procaine-Base, ela deve ser usada num período de duas horas devido à degradação progressiva e fotossensibilidade da Procaina (Vinyes 2022; Reuter et al 2017; Kidd 2015; Brobyn et al 2015; Dosch 1995; Helms 1995; Huneke 1989).

Normalmente, após quatro a seis infusões, os pacientes relatam um humor muito melhor e melhoria da condição geral com uma redução eficaz das dores. Se houver uma reação positiva ao tratamento (os chamados “responsivos”, em aproximadamente, 80% dos pacientes), é aconselhável, especialmente em doenças crônicas, continuar com uma terapia de longo prazo usando a dosagem útil durante intervalos mais longos como uma

a duas vezes por mês (Reuter et al 2017; Kidd 2015; Brobyn et al 2015; Dosch 1995; Helms 1995; Huneke 1989).

3.5.3. Fenómenos esperados

Independentemente da técnica utilizada para aplicar a terapia neural, as respostas ao tratamento poderão ser diferentes. Na literatura encontram-se descritos os seguintes tipos de resposta, e é importante que o profissional esteja capacitado para compreender e conduzir tais reações, esperadas e muito comuns (Huneke e Huneke 1928; Speransky 1950; Fischer 2010; Brobyn et al 2015; Weinschenk et al 2010; Haller et al 2018):

- 1) Fenómeno de Huneke: reação relâmpago onde há um alívio imediato completo dos sintomas por mais de 20 horas.
- 2) "Knallkipf" ou "Cabeça Explosiva" onde existe uma sensação limitada de calor a explodir na cabeça durante vários minutos após a injeção, vermelhidão dos ombros para cima.
- 3) Euforia emocional pela qual uma catarse emocional segue a injeção. A resposta pode ser chorar, soluço, raiva ou medo. É geralmente associado a uma cicatriz que tem uma ligação emocional com o paciente.
- 4) Reação tardia em que os sintomas desapareceram após 16-20 horas. Especialmente comum em reações envolvendo asma.
- 5) Fenómeno inverso pelo qual os sintomas pioram durante cerca de 24-48 horas e depois resolvem.
- 6) Fenómeno de reação pelo qual os sintomas do paciente são agravados por várias horas ou dias, seguido do retorno dos sintomas originais, o que indica que existem outros campos de interferência ativos que precisam de ser identificados e tratados (Huneke e Huneke 1928; Speransky 1950; Fischer 2010; Brobyn et al 2015; Weinschenk et al 2010; Haller et al 2018).

3.5.4. Aplicações das técnicas

Um estudo-piloto foi realizado e publicado em 2016 por Weinschenk et al, para investigar

se as injeções de anestésicos locais na região faríngea reduzem a sensibilidade na região muscular do trapézio em doentes com dor cervical crônica resistente à terapêutica. Os dados obtidos apoiam a hipótese dos campos de interferência da terapia neural, que mapeia e prova a existência destes campos perturbados que interferem em locais distantes, porém com relações neurológicas ou teciduais, alterando a realidade de doenças crônicas “intratáveis”. Na figura 26, no anexo 1, em (a) observa-se a amígdala e o pilar amigdalino, mapeado pelo dentista Ernest Adler, como ponto de referência no músculo trapézio, tal como evidenciado na figura 26(b). A figura 27, no anexo 1, revela outras relações de pontos de referência em campos de interferência na cervical alta e baixa (Weinschenk et al 2012).

Neste estudo, de Weinschenk, os doentes com cervicálgia crônica e pontos dolorosos do pescoço (NRPs) positivos foram tratados com procaína em injeções faríngeas submucosas no véu palatino, anteriormente conhecido como "injeção nas amígdalas" (Marca e Fischer 2010). Nesta técnica foram injetados 0,5 ml de de procaína a 1%, sem aditivos (Steigerwald Inc., Darmstadt, Alemanha) e utilizando uma agulha de 0,6 × de 60 mm. Todos os 17 pacientes foram tratados bilateralmente, totalizando 34 injeções no véu palatino. A técnica de injeção seguiu as instruções padronizadas (Marca e Fischer 2010).

As diferenças em NRP C7 antes e depois do tratamento são claras. Após o tratamento, foi encontrada uma redução média de sensibilidade de 72% no lado direito (média 0,35 vs. 1,24) e 59% no lado esquerdo (média 0,59 vs. 1,34). A diferença pré e pós-terapêutica na sensibilidade média foi significativa em ambos os lados da região muscular trapezoidal ($p < 0,01$), pois para além do IP médio (intensidade da dor 1), o número de NRPs positivos (pontos dolorosos) também diminuiu significativamente (Weinschenk et al 2010).

A Terapia Neural quando aplicada no véu palatino revelou uma redução significativa da sensibilidade da região muscular trapezoide imediatamente após as injeções (Weinschenk et al 2010).

Há estreita ligação entre a região faríngea e a região cervical inferior. Sessle et al. descreveu uma convergência neuroanatômica direta do nervo trigeminal e da região cervical na medula espinhal dorsal como uma possível razão para a dor cervical (Manni

et al 1975; Sessle et al 1986; Weinschenk et al 2012). Manni et al especificou uma influência direta do trigémio nos músculos extensores do pescoço. Outros autores descreveram uma estreita ligação entre o trigémio e a região cervical em animais e seres humanos (Zeredo et al 2003; Morch et al 2007; Weinschenk et al 2012). Como não existem neurónios eferentes no corno dorsal, estas descobertas sugerem um possível arco reflexo entre os neurónios do trigémio e as fibras sensoriais eferentes (antidromos) dos músculos do pescoço (Weinschenk et al 2010).

Uma correlação clínica entre a irritação faríngea e sensibilidade no pescoço foi relatada por Uehleke et al (Uehleke et al 2006; Weinschenk 2010) com base em relatos anteriores do dentista Ernest Adler na década de 1970 (Langer e Weinschenk 2010).

A injeção no véu palatino é um procedimento frequentemente realizado na terapia neural. A utilização deste local de injeção para o tratamento de distúrbios distantes do local, por exemplo, doenças músculo-esqueléticas (Schmidt et al 2010). Se a irritação trigeminal ou glossofaríngea pode ser interrompida por injeções de procaína, assim é possível aliviar a dor a longo prazo, ou definitivamente. A figura 28, no anexo 1, exemplifica uma técnica alternativa para a aplicação externa de forma a atingir o mesmo nervo glossofaríngeo. Nesta aplicação também acedemos de forma próxima o gânglio supremo, um dos mais importantes para a medicina dentária. Este gânglio, supremo ou cervical superior, atenua e resolve as dores odontológicas crónicas, sejam de elementos dentários, periodonto e nevralgias, principalmente na mandíbula e terço inferior da face. A figura 29, no anexo 1, demonstra a aplicação no gânglio supremo (Weinschenk et al 2010; Dosch 1995).

Para as dores da cabeça, cefaleias, migrâneas, dores de apertamento dentário e bruxismo, assim como dores de outras disfunções temporo-mandibulares, podemos utilizar a injeção de procaína nos pontos-gatilho dos músculos mastigatórios e outros do sistema estomatognático afetados pela tensão muscular. Nas figuras 30 e 31, ambas no anexo 1, demonstra-se a aplicação no músculo temporal e no occipito-frontal, com intuito de atingir os nervos occipitais. Importante ressaltar que as aplicações também servem para diagnósticos, principalmente se a fonte dolorosa, ou funcionalmente desequilibrada, estiver distante do local a ser “levemente anestesiado” pela procaína (Dosch 1995; Fischer 2014; Huneke, 1989; Langer e Weinschenk 2010).

Para qualquer questão relacionada com o trigémio, como vimos, muito envolvido nas

diversas dores que acometem a região crânio-cérvico-facial, como as nevralgias, dores dentárias, pulpares e disfunções temporo-mandibulares, a aplicação é realizada através da chanfradura entre os processos condilar e coronóide da mandíbula, como mostra a figura 32, no anexo 1. Nesta técnica deve ser utilizada uma agulha mais longa para atingir a saída dos nervos logo abaixo dos forâmenes redondo (V2) e oval (V3), de onde saem os nervos divididos logo após o gânglio semilunar, que repousa dentro do crânio (Dosch 1995; Fischer 2014; Huneke 1989; Langer e Weinschenk 2010).

Para as dores mais relacionadas com a somatização emocional, ansiedade, medo, depressão, taquicardia, dispneia, distúrbios do sono, assim como dores tensionais cervicais e da região do tórax, utiliza-se muito a aplicação no gânglio estrelado. Na figura 33, no anexo 1, está demonstrada a técnica, sempre com necessidade de aspiração prévia, e claro, muita destreza do profissional (Dosch 1995; Fischer 2014; Huneke 1989).

Para as dores referidas no ouvido que advém de disfunções temporo-mandibulares, além de tinnitus e surdez repentina, a aplicação no processo mastóideu é eficaz para diagnóstico da origem destes problemas, e para tratamento. A região pósteromedial ao sistema articular é extremamente vascularizada e inervada sofrendo facilmente com as inflamações, e com os agravamentos decorrentes de questões emocionais, musculares, parafuncionais, entre outros. A figura 34, no anexo 1, demonstra a aplicação na região para reequilibrar esse local e este sistema (Dosch 1995; Fischer 2014; Huneke 1989; Langer e Weinschenk 2010; Adler 1974).

As aplicações em elementos dentários, osso alveolar, e outras estruturas intra-orais são efetuadas mais localmente de acordo com a necessidade diagnóstica e com a região da dor. A figura 35, no anexo 1, demonstra a aplicação nos elementos, por vestibular e por palatino, e por este mesmo acesso, no fundo de vestibulo em região de pré-molares e molares superiores tratam-se os seios maxilares. Quando na avaliação dos elementos dentários são identificadas lesões ou traumas de fraturas, é possível associar a causa à existência de campos de interferência. Os campos interferentes podem permanecer assintomáticos por um tempo determinado, ou sintomáticos desde o princípio do distúrbio. Nesta situação, a aplicação de procaína nos elementos e locais acometidos deve ser feita para a verificação do comportamento da dor em outros pontos, ou regiões do

corpo. Caso a dor de outros locais desapareça, estaremos diante de um campo interferente ativo, à distância. Caso a dor não desapareça, não é este o elemento interferente na saúde e fisiologia daquele local com dor. A figura 36, no anexo 1, demonstra uma aplicação no elemento dentário 28 que se encontra inflamado. É comum após a aplicação da procaína nos elementos oitavos inflamados, haver a eliminação da dor em região do músculo temporal, local comum de dor referida destes elementos. Neste caso, a TN é uma importante ferramenta para evitar tratamentos desnecessários em elementos que demonstram sinais, relatados pelo paciente, sem evidenciar imagens ou características indicativas de uma inflamação pulpar ou periodontal. Pois, na realidade, as dores podem ser o reflexo de uma dor referida, condição que confunde muitas vezes os médicos dentistas. (Dosch 1995; Langer e Weinschenk 2010; Adler 1974).

III. CONCLUSÕES

A dor crónica é extremamente comum, determina uma queda relevante na qualidade de vida do doente, e o obriga a utilizar diariamente quantidades significativas de medicamentos para voltar a praticar sua rotina habitual. Com tempo, o doente vai ficando cada vez menos sociável, disposto, e determinado a cumprir suas metas de vida. Os síndromes dolorosos resistentes a tratamentos ou que agravam com os próprios efeitos adversos do tratamento médico requerem ainda mais tratamentos, até que o comportamento vai se adequando às restrições, atingindo o ponto da depressão, e tragicamente podendo chegar ao suicídio, puramente pelo desespero em eliminar a dor.

A dor crónica da cabeça e pescoço, ou crânio-cérvico-facial, como foi detalhadamente exposta pode ser revertida rapidamente com a terapia neural, independentemente do tempo de cronicidade, pois a terapia reverte as consequências da inflamação devolvendo paulatinamente a homeostase ideal daquele organismo. Mesmo que a fisiopatologia da dor seja de difícil diagnóstico e tratamento, a terapia neural promove o restabelecimento do funcionamento das células nervosas, da matriz extra-celular de todo o tecido conjuntivo corporal, da tonicidade muscular, da tonicidade endotelial, do formato das hemácias, dos acúmulos de detritos e placas de ateromas nos vasos, além de realizar a desinfecção de microrganismos em disbiose, a promoção destas cascatas de reações que vão aliviando todos os sinais e sintomas da dor, ou da doença e promovem ao paciente uma esperança de cura real, e melhor, de poder ter um organismo, mente e corpo, conectados com a saúde e bem-estar.

A terapia neural é uma técnica vantajosa por ser segura e de grande eficácia no tratamento da dor crânio-cérvico-facial. A substância utilizada, cloridrato de procaína, é metabolizada pelo plasma rapidamente sem passar pelo fígado; o que a torna uma excelente opção de tratamento. Muito útil para um diagnóstico correto e preciso, assim como no tratamento de todos os tipos de dores neurogénicas. É comum a necessidade de poucas sessões para atenuar e eliminar as disfunções crónicas, independentemente do tempo em que perduram no paciente. Além disso harmoniza a alostase e os danos causados pelos efeitos colaterais dos medicamentos rapidamente a um baixíssimo custo operacional.

Neste centenário de existência da terapia neural é de grande notoriedade e visibilidade que seus efeitos garantem satisfação do paciente e do profissional, por persistir por muito mais tempo do que o esperado, levando em consideração o tempo de duração da ação do anestésico local. Isso nos confirma que a injeção do anestésico local procaína, de forma apropriada pode não somente quebrar o círculo vicioso da dor, mas devolver a qualidade de vida que todos nós merecemos definitivamente. Também nos mostra que há muitas soluções menos tóxicas para uma vida sem dor.

IV. BIBLIOGRAFIA

Adler, E. (1974) *Erkrankungen durch Störfelder im Trigeminusbereich*. Heidelberg, Verlag für Medizin E. Fischer.

Arnold, M. et al. (2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia: an international journal of headache*; 38(1):1-211.

Bahekar, A.A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J., Arora, R. (2007). A prevalência e incidência de doença cardíaca coronária é significativamente aumentada na periodontite: uma meta-análise. *Am Heart J*.154:830–7.

Barnes, P.M., Bloom. B., Nahin. R.L. (2007). Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States. *Natl Health Stat Report* 2008; 12: 1–23.

Baron, R. e Jänig W. (2003) Dor simpaticamente mantida. In: Bountra C, Muglani R, Schmidt W, editores. *Dor*. Nova York: Marcel Dekker Inc. pág. 309-20.

Baron, R. e Jänig W. (1998). Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des Sympathikus. *Anästhesist*. 47:4–23.

Barop, H. (2011) *Lehrbuch und Atlas der Neuraltherapie nach Huneke*. Stuttgart: Hipócrates.

Bartsch, T. e Goadsby, P.J.; (2002) "A estimulação do nervo occipital maior induz o aumento da excitabilidade central da entrada aferente dural". *Cérebro*, vol. 125, no. 7, pp. 1496-1509.

Bartsch, T. e Goadsby, P.J. (2003). "O complexo trigeminocervical e enxaqueca: conceitos atuais e síntese,"*Relatórios Atuais de Dor e Cefaleia*, vol. 7, não. 5, pp. 371-376.

Beltran Molano, M.L., Pinilla Bonilla, L.B., Beltran Dussan, E.H., Vasquez Londono, C.A. (2014). Correlação anátomo-funcional entre zonas da cabeça e canais e pontos de acupuntura: uma análise comparativa sob a ótica da neurologia. *terapia. Medicina complementar e alternativa baseada em evidências: eCAM.*; 2014:836392.

Bendtsen, L. (2003). Sensibilização Central e Periférica em Cefaleias do Tipo Tension. *Current Headache Reports*, 2, 460-465.

Benoliel, R., Heir, G.M., Eliav, E. (2015). Neuropathic orofacial pain. In: Sharav Y, Benoliel R, editors. *Orofacial pain and headache*. 2nd ed. Chicago, Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc.

Benoliel, R., Kahn, J., Eliav, E. (2012). Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Dis*; 18(4):317–332. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01883.x.

Bienfait, M. (1995). *Os desequilíbrios estáticos*. São Paulo: Summus.

Bitiniene, D.; Zamaliauskiene, R.; Kubilius, R.; Leketas, M.; Gailius, T.; Smirnovaite, K. (2018) Quality of life in patients with temporomandibular disorders. A systematic review. *Stomatologija*, 20, 3–9. [PubMed]

Bot, S.D. et al. (2005). Incidência e prevalência de queixas de o pescoço e a extremidade superior na prática geral. *Ann Rheum*; 64:118–123.

Bracci, A., Lobbezoo, F., Häggman-Henrikson, B., Colonna, A., Nykänen, L., Pollis, M. (2022).

International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology (INFORM). Current Knowledge and Future Perspectives on Awake Bruxism Assessment: Expert Consensus Recommendations. *Journal of clinical medicine*, 11(17), 5083.

Brindle, M., Nelson, G., Lobo, D.N., Ljungqvist, O., Gustafsson, U.O. (2020) Recommendations from the ERAS® Society for standards for the development of enhanced recovery after surgery guidelines. 4: 157–63.

Brioschi, M. L., Dalmaso Neto, C., Toledo, M., Neves, E. B., Vargas, J. V. C., & Teixeira, M. J. (2022). Infrared Image Method for Possible COVID-19 Detection Through Febrile and Subfebrile People Screening.

Brutcher, R.E., Kurihara, C., Bicket, M.C., et al. (2019) Compounded topical pain creams to treat localized chronic pain: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2019; 170: 309–18.

Brobyn, T.L., Chung, M.K., LaRiccia, P.J. (2015) Terapia Neural: uma mudança de jogo negligenciada para pacientes que sofrem de dor crônica? *J Dor Relev* 4: 184. doi:10.4172/21670846.1000184

Bron, C. (2007). Confiabilidade entre avaliadores da palpação do miocárdio pontos-gatilho fasciais em três músculos do ombro. *J Man Manip Ther*; 15:203–215.

Brummett, C.M., Waljee, J.F., Goesling, J., et al. (2017). New persistent opioid use after minor and major surgical procedures in US adults. *JAMA Surg*; 152: e170504.

Byrn, C., Borenstein, P., & Linder, L.E. (1991). Tratamento da dor no pescoço e ombro em pacientes com síndrome de chicote com injeções intracutâneas de água estéril. *Acta Anesthesiol Scand*, 35(1), 52-53. doi:10.1111/j.1399-6576.1991.tb03240.x

Câmara-Souza, M.B.; Carvalho, A.G.; Figueredo, O.M.C.; Bracci, A.; Manfredini, D.; Rodrigues Garcia, R.C.M. (2020) Awake bruxism frequency and psychosocial factors in college preparatory students. *Cranio* 2020, 14, 1–7.

Cassuto, J., Sinclair, R., Bonderovic, M. (2006). Propriedades anti-inflamatórias dos anestésicos locais e suas implicações clínicas atuais e potenciais. *Acta Anesthesiol Scand*. 2006;50(3):265–82.

Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., et al. (2014) Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin*; 4: 676–86.

Seminowicz, D.A., Wideman, T.H., Naso, L., et al. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*; 31: 7540–50.

Caviedes-Bucheli, J., Gomez-Sosa, J., Azuero-Holguin, M., Ormeño-Gomez, M., Pinto-Pascual, V., and Munoz, H. (2017). “Angiogenic mechanisms of human dental pulp and their relationship with substance P expression in response to occlusal trauma,” *International Endodontic Journal*, vol. 50, no. 4, pp. 339–351.

Ceci, L.; Fonseca, V. (2005). Análise das alterações baropodométricas através do uso de aparelhos da ortopedia funcional dos maxilares. *Revista FisiMagazine*, Londrina, v. 2, n. 5, p. 26-28, jan.

- Cesmebasi, A.; Muhleman, M.A.; Hulsberg P. et al. (2015). "Neuralgia occipital: considerações anatômicas" *Anatomia Clínica*, vol. 28, não. 1, pp. 101-108.
- Chapman, C.R., Vierck, C.J. (2017). The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *J Pain*; 18: 359.e1–38.
- Chen, X. F., He, P., Xu, K. H., Jin, Y. H., Chen, Y., Wang, B., Hu, X., Qi, L., Wang, M. W., & Li, J. (2022). Disrupted Spontaneous Neural Activity and Its Interaction With Pain and Emotion in Temporomandibular Disorders. *Frontiers in neuroscience*, 16, 941244. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941244>
- Chen, B.L., Guo, J.B., Zhang, H.W. et al. (2018). Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*; 32: 146–60.
- Choi, S. H., Kim, Y. B., Paek, S. H., & Cho, Z. H. (2019). Papez circuit observed by in vivo human brain with 7.0 T MRI super-resolution track density imaging and track tracing. *Frontiers in neuroanatomy*, 13, 17.
- Chou, R., Deyo, R., Friedly, J. et al. (2017). Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*; 166: 480–92.
- Chung, M.K., LaRiccia, P.J. (2015) Tratamento bem-sucedido de náuseas e vômitos crônicos relacionados a piercings e tatuagens com intervenções de medicina integrativa *Holist Nurs Pract*. 29: 33-6.
- Clauw, D.J., Essex, M.N., Pitman, V., Jones, K.D. (2019). Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*; 131: 185–98.
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082-2097.
- Cohen, S.P., Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*; 348: f7656.
- Cohen, S.P., Hayek, S., Semenov, Y., et al. (2014). Epidural steroid injections, conservative treatment, or combination treatment for cervical radicular pain: a multicenter, randomized, comparative- effectiveness study. *Anesthesiology*; 121: 1045–55.
- Colonna, A.; Cerritelli, L.; Lombardo, L.; Vicini, C.; Marchese-Ragona, R.; Guarda-Nardini, L.; Manfredini, D. (2022). Temporal relationship between sleep-time masseter muscle activity and apnea-hypopnea events: A pilot study. *J. Oral Rehabil.* 49, 47–53. [CrossRef]
- Colquit T. (1987). The sleep wear syndrome. *J Prosthet Dent St Louis.* 57(1): 33-41.
- Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Dia M, van Zundert J. (2009). Medicina intervencionista da dor baseada em evidências de acordo com diagnósticos clínicos. 3. Dor facial idiopática persistente. *Prática da Dor*;9:443–8.
- Cornely, C.; Fischer, M.; Ingianni, G.; e Isenmann, S. (2010). "Grande neuralgia do nervo occipital causada por contato arterial patológico: tratamento por descompressão cirúrgica", *Dor de cabeça: e Journal of Head and Face Pain*, vol. 51, no. 4, pp. 609-616.

Costen, J.B. (1936). Neuralgias and ear symptoms associated with disturbed functional of the TMJ. *JAMA*; 107:252-4.

Costen, J.B. (1934). A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of temporomandibular joint. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*; 43:1-11.

Coulter, I.D., Crawford, C., Vernon, H., et al. (2019). Manipulation and mobilization for treating chronic nonspecific neck pain: a systematic review and meta-analysis for an appropriateness panel. *Pain Physician*; 22: E55–70.

Crucchi, G., Biasiotta, A., Di Rezze, S., et al. (2009). Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009;143(3):186–191. doi:10.1016/j.pain.2008.12.026.

Crucchi, G., Bonamico, L. H., & Zakrzewska, J. M. (2010). Cranial neuralgias. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 97, pp. 663-678). Elsevier.

Crucchi, G., Di Stefano, G., & Truini, A. (2020). Trigeminal neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 754-762.

Curatolo, M., & Svetlicic, G. (2002). Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 16(4), 507-519.

Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., et al. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1001–06.

Dao, T.T.T., Lund, J.P., Lavigne, G.J. (1994) Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with miofascial pain of the masticatory muscles. *J Orofac Pain*; 8: 350-6.

Deer, T.R., Pope, J.E., Hayek, S.M., et al. (2017). The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*; 20: 96–132.

Deloitte Access Economics. (2020). The cost of pain in Australia. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/au/>.

Derry, S., Rice, A.S., Cole, P., Tan, T., Moore, R.A. (2017). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD007393.

Derry, S., Wiffen, P.J., Moore, R.A., Quinlan, J. (2014). Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; CD010958.

Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2021). Orally administered NSAIDs—general characteristics and usage in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis—a narrative review. *Pharmaceuticals*, 14(3), 219.

Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E.J., Zachariou, V., Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends Neurosci*; 38: 237–46.

Di Bonaventura, M.D., Sadosky, A., Concialdi, K., et al. (2017). The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey. *J Pain Res*; 10: 2525–38.

Di Stefano, G., Yuan, J.H., Cruccu, G., Waxman, S.G., Dib-Hajj, S.D., Truini, A. (2020). Familial trigeminal neuralgia — a systematic clinical study with a genomic screen of the neuronal electrogenisome. *Cephalalgia*; 40:767-77.

Dosch, P. (1984). *Manual of neural therapy according to Huneke*. 1st English ed. (translation of 11th German ed., revised). Lindsay A, translator. Heidelberg, Germany: Karl F. Haug Publishers. Part 1-B-4, The successes of neural therapy and statistics; p. 85-7.

Dosch, Peter. (1995). *Lehrburch der Neuraltherapie nach Huneke*. English / Manual of neural therapy according to Huneke/J. Peter Dosch, Matthias Dosch. - 2nd ed./translator, Ruth Gutberiet. p.; em. Rev. and updated translation of: *Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke (Regulationstherapie mit Lokalanasthetika)*.

Dosch P. (1994). *Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke*. 14a edição. Heidelberg: Haug.

Dosch P, Dosch M. (2007). *Manual de terapia neural de acordo com Huneke*. Nova York: Georg Thieme.

Duarte, R.V., Nevitt, S., McNicol, E., et al. (2020). Systematic review and metaanalysis of placebo/sham controlled randomised trials of spinal cord stimulation for neuropathic pain. *Pain*; 161: 24–35.

Ducic, I.; Moriarty, M. e Al-Attar, A. (2009). "Variações anatômicas dos nervos occipitais: implicações para o tratamento de dores de cabeça crônicas", *Cirurgia Plástica e Reconstructiva*, vol. 123, no. 3, pp. 859-863.

Egli, S. et al. (2015). Resultados a longo prazo dos anestésicos locais terapêuticos (terapia neural) em 280 pacientes com dor crônica refratária. *BMC Complemento Altern Med*;15:200.

Elbarbary, M., Oren, A., Goldberg, M., Freeman, B. V., Mock, D., Tenenbaum, H. C., & Azarpazhooh, A. (2022). Masticatory myofascial pain syndrome: implications for endodontists. *Journal of endodontics*, 48(1), 55-69.

Effat, K. G. (2021). A comparative clinical and radiographic study on patients with chronic facial pain with and without temporomandibular disorder presenting to an otolaryngology clinic. *CRANIO®*, 39(1), 5-11.

Ellis, S.G. (2001). Incomplete tooth fracture - proposal for a new definition. *Br Dent J*; 190(8): 424-8.

Emodi-Perlman, A.; Manfredini, D.; Shalev, T.; Bracci, A.; Frideman-Rubin, P.; Eli, I. (2021). Psychosocial and Behavioral Factors in Awake Bruxism-Self-Report versus Ecological Momentary Assessment. *J. Clin. Med.*, 10, 4447. [CrossRef]

England, J.D. (1999). “Neuropatias de aprisionamento”, *Opinião Atual em Neurologia*, vol. 12, não. 5, pp. 597-602.

Grossmann, E., Thales, C., Grossmann, T.K. e Bérzin, F. (2012). Neuralgia --inducing cavitation osteonecrosis. *Rev Dor. São Paulo*, 2012 abr-jun; 13(2):156-64.

Faria, I. S. S., Amaral, R. S., Paula, L. V. D., & Salles, P. V. (2021). O uso da termografia como método auxiliar diagnóstico em dores orofaciais: estudo de caso. *Revista CEFAC*, 23.

Fauci, A.S., Kasper, D.L., Braunwal, E., Hauser, S.L, Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.acesmedicine.com> Copyright The McGrawHill Companies, Inc.

Feinberg, L.S., Stephan, R.B., Fogarty, K.P., et al. (2009). Resolution of cavitation osteonecrosis through neuromodulation technique, a novel form of intention-based therapy: a clinical case study. *J Altern Complement Med*; 15(1):25-33.

Finnerup, N.B., Haroutounian, S., Kamerman, P., et al. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*; 157: 1599–606.

Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*; 14: 162–73.

Fischbach, F., Lehmann, T.N., Ricke, J. et al. (2003). Vascular compression in glossopharyngeal neuralgia: demonstration by high-resolution MRI at 3 Tesla. *Neuroradiology* 45: 810–811.

Fischer, L., Barop, H., Maxion Bergemann, S. (2005) Avaliação de Tecnologia em Saúde (HTA) Neuraltherapie nach Huneke. Avaliação do programa Komplementärmedizin (PEK) des Schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit.

Fischer, L., Ludin, S.M., Thommen, D., Hausammann, R. (2010). Antrag auf Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung betreffend die Leistung Störfeld-Therapie (Neuraltherapie nach Huneke) e das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit.

Fischer L. (2014). Neuraltherapie. Neurofisiologia, Injektionstechnik und Therapievorschläge. (4. Aufl.). Estugarda: Haug.

Fischer, L., Ludin, S.M., Puente de la Vega, K., Sturzenegger, M. (2015) Neuralgia of the glossopharyngeal nerve in a patient with posttonsillectomy scarring: recovery after local infiltration of procaine- case report and pathophysiologic discussion. *Case Rep Neurol Med*: 560546.

Fleckenstein, J., König, M., & Banzer, W. (2018). Terapia neural da fascite plantar crônica de um atleta: relato de caso e revisão da literatura. *J Med Case Rep*, 12(1), 233. doi:10.1186/s13256-018-1770-4

Fitzcharles, M., Cohen, S.P., Clauw, D.J., et al. (2021). Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*; 397: 2098–110.

Francis, M., Subramanian, K., Sankari, S.L., et al. (2017). Herpes zoster with post herpetic neuralgia involving the right maxillary branch of trigeminal nerve: a case report and review of literature. *J Clin Diagn Res*;11(1): ZD40–ZD42. doi:10.7860/JCDR/2017/22590.9237.

Frank, B. (1999). Terapia Neural. *Terapias Complementares em Medicina Física e Reabilitação* 10: 573-582.

- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2022). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Fuzaylov, G., Kelly, T.I., Blin, C., Dunaev, A., Dylewski, M.I., et al. (2015). Post-operative pain control for burn reconstructive surgery in a resource-restricted country with subcutaneous infusion of local anesthetics through a soaker catheter to the surgical site: Preliminary results. *Burns* 41: 1811-1815.
- Graven-Nielsen, T., Babenko, V., Svensson, P., et al. (1998). A dor muscular induzida experimentalmente induz hipoalgesia em tecidos profundos heterotópicos, mas não em tecidos profundos homotópicos. *Brain Res* 787: 203-210.
- Gebhart, G.F., Schmidt, R.F. (2013). *Encyclopedia of Pain*. (2013). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_200665
- Genc, H., Nacir, B., Duyur Cakit, B., Saracoglu, M., Erdem, H.R. (2012). The effects of coexisting fibromyalgia syndrome on pain intensity, disability, and treatment outcome in patients with chronic lateral epicondylitis. *Pain Med*; 13: 270–80.
- Gielecki, S. (2008). “Cordão espinhal e nervos espinhais: anatomia macroscópica”, em *Anatomia de Gray: e Bases Anatômicas da Prática Clínica*, S. Standring, Ed., Elsevier, Amsterdã, Holanda, 41a edição.
- Glick, D. H. (1962). Locating referred pulpal pains. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 15(5), 613-623.
- Glyn-Jones, S.; Palmer, A.J.; Agricola, R.; Price, A.J.; Vincent, T.L.; Weinans, H.; Carr, A.J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet*, 386, 376–387.
- Gómez-Paz, A., Drucker-Colín, R., Milán-Aldaco, D., Palomero-Rivero, M. and Ambriz-Tututi, M. (2018). “Intrastratial chromospheres’ transplant reduces nociception in hemiparkinsonian rats,” *Neuroscience*, vol. 387, pp. 123–134).
- Gronseth, G., Cruccu, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K. & Zakrzewska, J. M. (2008). Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*, 71(15), 1183-1190.
- Haller, H., Saha, F. J., Ebner, B., Kowoll, A., Anheyer, D., Dobos, G. & Choi, K. E. (2018). Emotional release and physical symptom improvement: a qualitative analysis of self-reported outcomes and mechanisms in patients treated with neural therapy. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 1-9.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*;38(1): 1–211. doi:10.1177/0333102417738202.
- Helms, J.M. (1995) *Acupuncture Energetics: A Clinical Approach for Physicians*. Berkeley, Editores de Acupuntura Médica.
- Hoheisel, U., Unger, T., Mense, S. (2005). O possível papel do NÃO-Via cGMP na nocicepção: ação espinhal e supraespinhal diferente de bloqueadores enzimáticos em neurônios do corno dorsal de ratos. *Dor* 117: 358–367.

Hoheisel, U., Mense, S., Simons, D.G., Yu, X.M. (1993). Aparecimento de novos campos receptivos em neurônios do corno dorsal de ratos após estimulação nociva do músculo esquelético: Um modelo para referência de dor muscular? *Neurosci Lett* 153: 9-12.

Hollmann, M.W., Durieux, M.E. (2000). Anestésicos locais e a resposta inflamatória: uma nova indicação terapêutica? *Anesthesiologia*;93(3):858–75.

Holmberg, S.A., Thelin, A.G. (2006). Consulta de atenção primária, internação hospitalar, licença médica e pensão por invalidez por dor cervical e lombar: um estudo de coorte prospectivo de 12 anos em uma população rural. *BMC Desordem Musculoesquelética*;7:66.

Huneke, F., Huneke, W. (1928). Efeitos remotos desconhecidos de anestésicos locais. *Med Welt*; 27:1013–4.

Huneke, F. (1989). *Das Sekundenphänomen in der Neuraltherapie*. 6a edição. Heidelberg: Haug.

Ismail, F.; Eisenburger, M.; Lange, K.; Schneller, T.; Schwabe, L.; Stempel, J.; Stiesch, M. (2016). Identification of psychological comorbidity in TMD-patients. *Cranio*, 34, 182–187. [CrossRef] [PubMed]

Jänig, W. (2006). *A Ação Integrativa do Sistema Nervoso Autônomo*. Nova York: Cambridge University Press.

Jayawardena A.D.L, Chandra R. (2018). Headaches and facial pain in rhinology. *Am J Rhinol Allergy*; 32:12–15.

Joos, S., Musselmann, B., Szecsenyi, J. (2011). Integração da medicina complementar e alternativa nas práticas familiares na Alemanha: resultados de uma pesquisa nacional. *Complemento baseado em Evid Alternat Med*; 2011:495813.

Jornal Dor (2020). Publicação da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - Ano XVIII - 2º Trimestre- edição 74, 11-8.

Joyce, P.I., Atcheson, R., Marcus, R.J., Heffernan, A.M., Rowbotham, D.J., & Lambert, D.G. (2001). Interação de agentes anestésicos locais com o transportador endógeno de norepinefrina em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. *Neurosci Lett*, 305(3), 161-164. doi:10.1016/s0304-3940(01)01822-5.

Karakan, M., Nazlikul, H. (2015) The conditions accompanying chronic nonspecific lower back pain. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* 9: 25-29.

Kasch, H. (2015) The scavenger effect of a defined procaine base mixture. Presentation German pain congress. German.

Kawasaki, A. (1999). Fisiologia, avaliação e distúrbios da pupila. *Opinião atual em oftalmologia*, 10, 394-400.

Kern, U., Martin, C., Scheicher, S. & Muller, H. (2003). Tratamento da dor fantasma com toxina botulínica A. Um estudo piloto. *Schmerz*, 17(2), 117-124. doi:10.1007/ s00482-003- 0202-5

- Khan, A. A. & Diogenes, A. (2021). Pharmacological management of acute endodontic pain. *Drugs*, 81(14), 1627-1643.
- Kidd, R. (2005) *Terapia Neural: Neurofisiologia Aplicada e Outros Tópicos*. Atualizar. Distribuição personalizada.
- Klasser, G.D., Ahmed, A.S. (2014). How to manage acute herpes zoster affecting trigeminal nerves. *J Can Dent Assoc*;80: e42.
- Klimas, J., Gorfinkel, L., Fairbairn, N., et al. (2019). Strategies to identify patient risks of prescription opioid addiction when initiating opioids for pain: a systematic review. *JAMA Netw Open*; 2: e193365.
- Ko, H.C.; Choi, J.G. e Son, B.C. (2018). “Dor trigeminal hemifacial referida de neuralgia occipital devido à compressão do nervo occipital maior pela artéria occipital”, *Journal of Neurological Surgery Parte A: Neurocirurgia da Europa Central*, vol. 79, no. 5, pp. 442-446, 2018
- Langer, H., Weinschenk, S. (2010). *Die Nacken-Reflexpunkte (Adler-Langer-Punkte) der Halswirbelsäule*; em Weinschenk S (Hrsg): *Handbuch Neuraltherapie*. München, Elsevier Urban & Fischer, pp 340-348.
- Lapolla, W., Di Giorgio, C., Haitz, K., et al. (2011). Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study. *Arch Dermatol*;147(8):901–907. doi:10.1001/archdermatol.81.
- Lavigne, G. J., & Sessle, B. J. (2016). The neurobiology of orofacial pain and sleep and their interactions. *Journal of Dental Research*, 95(10), 1109-1116.
- Lee, C.I. e Son, B.C. (2019). “Dor referida trigeminal V2 da neuralgia occipital crônica causada pelo aprisionamento do nervo occipital maior”, *Jornal indiano de neurocirurgia*, vol. 8, não. 1, pp. 76–80.
- Lee, I.S., Necka, E.A., Atlas, L.Y. (2020). Distinguishing pain from nociception, salience, and arousal: how autonomic nervous system activity can improve neuroimaging tests of specificity. *Neuroimage*; 204: 116254.
- Levine, J.D., Moskowitz, M.A., Basbaum, A.I. (1985) The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol* 135: 843-847.
- Li, P., Zhuo, M. (1998). Sinapses glutamatérgicas silenciosas e nocicepção na medula espinhal de mamíferos. *Natureza* 393: 695-698, 1998.
- Li, D. T. S., & Leung, Y. Y. (2021). Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics*, 11(3), 459.
- Lirk, P., Picardi, S. & Hollmann, MW (2014). Anestésicos locais: 10 fundamentos. *Eur J Anesthesiol*, 31(11), 575-585. doi:10.1097/EJA.000000000000137
- List, T.; Jensen, R.H. (2017). Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*, 37, 692–704. [CrossRef] [PubMed]
- Liu, R., Kurihara, C., Tsai, H.T. et al. (2017). Classification and treatment of chronic neck pain: a longitudinal cohort study. *Reg Anesth Pain Med*; 42: 52–61.

Lobbezoo, F.; Ahlberg, J.; Wetselaar, P.; Glaros, A.G.; Kato, T.; Santiago, V.; Winocur, E.; De Laat, A.; de Leeuw, R.; Koyano, K.; et al. (2018). International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J. Oral Rehabil.* 2018, 45, 837–844. [PubMed]

Loewenfeld, I., & Newsome, D. (1971). Mecânica da íris I. Influência do tamanho da pupila na dinâmica dos movimentos pupilares. *American Journal of Ophthalmology*, 71(1), 347-362.

Lomas, J., Gurgenci, T., Jackson, C., & Campbell, D. (2018). Temporomandibular dysfunction. *Australian journal of general practice*, 47(4), 212–215. <https://doi.org/10.31128/AFP-10-17-4375>

Lovell, B. (2015). Trigeminal herpes zoster: early recognition and treatment are crucial. *BMJ Case Rep*;2015. pii: bcr2014208673. doi:10.1136/bcr-2014-208673.

Maccarrone, M., De Petrocellis, L., Bari, M., Fezza, F., Salvati, S., Di Marzo, V., Finazzi-Agro, A. (2001). O lipopolissacarídeo diminui a expressão da amida hidrolase de ácidos graxos e aumenta os níveis de anandamida em linfócitos periféricos humanos. *Arch Biochem Biophys.* 393(2):321–8.

Macfarlane, G.J., Kronisch, C., Dean, L.E., et al. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*; 76: 318–28.

Maciel, R. (2015). *Dor orofacial crônica: diagnóstico por termografia infravermelha* / Roberto Maciel. 1. ed. Ribeirão Preto, SP: Livraria Tota Editora.

Maguire, A., Craig, M., Craighead, A., Chan, A., Cusumano, J., Hing, S., Donaghue, K. (2007). O teste do nervo autônomo prevê o desenvolvimento de complicações. *Diabetes Care*, 30(1), 77-82.

Maini, K., & Dua, A. (2021). Temporomandibular joint syndrome. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

Manfredini, D.; Ahlberg, J.; Lobbezoo, F. (2021). Bruxism definition: Past, present, and future—What should a prosthodontist know? *J. Prosthet. Dent.* [CrossRef]

Mantyh, P. W., Clohisy, D. R., Koltzenburg, M., & Hunt, S. P. (2002). Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 201-209.

Marca, H., Fischer, G. (2010). Injektion an den Waldeyer- Rachenring (Tonsilla palatina); em Weinschenk S (Hrsg): *Handbuch Neuraltherapie*. München, Elsevier Urban & Fischer, pp 678-684.

Marlock, G., Weiss, H., Young, C., Soth, M. (2015). *O manual de psicoterapia corporal e psicologia somática*. Berkeley: North Atlantic Books.

Mehboob, R., Hassan, S., Gilani, S. A., Hassan, A., Tanvir, I., Waseem, H., & Hanif, A. (2021). Enhanced neurokinin-1 receptor expression is associated with human dental pulp inflammation and pain severity. *Biomed Research International*.

Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Mecanismos da dor. *Uma nova teoria* *Ciência*; 150: 971-9.

- Mense, S. (2010). How do muscle lesions such as latent and active trigger points influence central nociceptive neurons? *Journal of Musculoskeletal Pain*, 18(4), 348-353.
- Molano, M.L.B., Bonilla, L.B.P., Dusan, E.H.B. (2014). Correlação anátomo-funcional entre zonas da cabeça e canais e pontos de acupuntura: uma análise comparativa na perspectiva da terapia neural. *Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências*, Volume, 12 páginas.
- Molina, O.F., Peixoto, M.G., Eid, N.L.M., Aquilino, R.N., Rank, R.C.I.C. (2011). Headache and Bruxing Behavior Types in Craniomandibular Disorders (Cmds) Patients. *Rev Neurocienc*; 19:449-57.
- Morch, C.D., et al (2007). Convergência de lesões cutâneas, musculo- aferentes esqueléticos, durais e viscerais em neurônios nociceptivos no primeiro corno dorsal cervical. *Eur J Neurosci*;26:142–154.
- Mosser, S.W.; Guyuron, B.; Janis J.E. e Rohrich, R.J. (2004). "(e anatomia do nervo occipital maior: implicações para a etiologia das enxaquecas)" *Cirurgia Plástica e Reconstructiva*, vol. 113, no. 2, pp. 693-697, 2004.
- Muñoz Aguilar, A. R. (2021). Manejo Quirúrgico de la Osteonecrosis Mandibular en pacientes tratados con Bifosfonatos (Bachelor's thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad Piloto de Odontología).
- Nagamatsu-Sakaguchi, C., Minakuchi, H, Clark, G.T., Kuboki, T. (2008). Relationship Between the Frequency of Sleep Bruxism and the Prevalence of Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorders in an Adolescent Population. *Int J Prosthodont*; 21:292-8.
- Natsis, K., Baraliakos, X., Appell, H.J., Tsikaras, P., Gigis, I. e Koebke, J. (2006). "(e curso do nervo occipital maior na região suboccipital: uma proposta para definir pontos de referência para anestesia local em pacientes com neuralgia occipital," *Anatomia Clínica*, vol. 19, não. 4, pp. 332-336.
- Oettmeier, R., Reuter, U., Bonilla, L.B.P. (2019) The Procaine-Base-Infusion: 20 Years of Experience of an Alternative Use with Several Therapeutical Effects. *J Altern Complement Integr Med* 5: 061.
- Oggier, W. (2007). Volkswirtschaftliche Kosten chronischer Schmerzen in der Schweiz – eine erste Annäherung. *Schweiz Aerztezeitung*;88:1265–9.
- OMS. (2003) O fardo das condições musculoesqueléticas no início do novo milênio. Representante Técnico do Órgão Mundial da Saúde Ser; 919:1–218.
- Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., Lin, C. S. Y., Friedlander, M. L., Cassidy, J. & Kiernan, M. C. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*, 63(6), 419-437.
- Pantoja, L.L.Q.; de Toledo, I.P.; Pupo, Y.M.; Porporatti, A.L.; De Luca Canto, G.; Zwir, L.F.; Guerra, E.N.S. (2019). Prevalence of degenerative joint disease of the temporomandibular joint: A systematic review. *Clin. Oral Investig*, 23, 2475–2488.
- Patel, A., Kassam, A., Horowitz, M. et al. (2002). Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: analysis of 217 cases. *Neurosurgery* 50: 705–710.

Pennisi, E., Cruccu, G., Manfredi, M., & Palladini, G. (1991). Histometric study of myelinated fibers in the human trigeminal nerve. *Journal of the neurological sciences*, 105(1), 22-28.

Peterson-Felix, S., Curatolo, M. (2002). Neuroplasticidade – um fator importante na dor aguda e crônica. *Swiss Med Wkly*;132:273–8.

Piovesan, E.; Kowacs, P.; Tatsui, C.; Lange, M.; Ribas L. e Werneck, L. (2001). “Dor referida após estimulação dolorosa do nervo occipital maior em humanos: evidência de convergência de aferências cervicais em núcleos trigeminal”, *Cefalalgia*, vol. 21, não. 2, pp. 107-109.

Pischinger, A. (1991) *Matrix and matrix regulation: basis for a holistic theory in medicine*. English ed. Heine H, editor; MacLean N, translator. Brussels, Belgium: Haug International. Testing the initial state and autonomic asymmetry; p. 145-63.

Pischinger, A. (2007). *A Matriz Extracelular e Regulação do Solo: Bases para uma Medicina Biológica Holística*. North Atlantic Books, Berkeley, Califórnia, EUA.

Pfister M, Fischer L. (2009). Die Behandlung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms der oberen Extremität mit wiederholter Lokalanästhesie des Ganglion stellatum. *Praxis*. 2009;98:247–57.

Porges, S.W. (2001). A teoria polivagal: substratos filogenéticos de um sistema nervoso social. *Revista Internacional de Psicofisiologia*; 42(2):123–46.

Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., et al. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*;23. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. Online ahead of print. » <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Rasmussen, B. K. (1996). Migraine and tension-type headache are separate disorders. *Cephalalgia*, 16(4), 217-219.

Resende, C.; Rocha, L.; Paiva, R.P.; Cavalcanti, C.D.S.; Almeida, E.O.; Roncalli, A.G.; Barbosa, G.A.S. (2020). Relationship between anxiety, quality of life, and sociodemographic characteristics and temporomandibular disorder. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*, 129, 125–132. [CrossRef] [PubMed]

Reuter, U.R.M., Oettmeier, R. and Nazlikul, H. (2017) Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use. *Clin Res Open Access* 4(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2469-6714.127>

Richebé, P., Capdevila, X., Rivat, C. (2018). Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*; 129: 590–607.

Ricker, G. (1924). *Pathologie als Naturwissenschaft – Relationspathologie*. Berlin: Springer; 1924.

- Rosenberg, J.M., Bilka, B.M., Wilson, S.M., Spevak, C. (2018). Opioid therapy for chronic pain: overview of the 2017 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Pain Med*; 19: 928–41
- Ruiz, M.; Porta-Etessam, J.; Garcia-Ptacek, S.; De la Cruz, C.; Cuadrado M.L. e Guerrero, A.L. (2016). “Neuralgia auriculotemporal: relato de oito novos casos: tabela 1”, *Remédio para dor*, vol. 17, não. 9, pp. 1744-1748.
- Rushton, J.G., Stevens, J.C., Miller, R.H. (1981). Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol* 38: 201–205.
- Saavedra-Hernández, M., Castro-Sánchez, A.M., Cuesta-Vargas, A.I., Cleland, J.A., Fernández-de-las-Peñas, C., Arroyo-Morales, M. (2012). The contribution of previous episodes of pain, pain intensity, physical impairment, and pain-related fear to disability in patients with chronic mechanical neck pain. *Am J Phys Med Rehabil*; 91: 1070–76.
- Saavedra, F.M. (2017). Avaliação da Expressão de Substância P, Receptores Nk1 e Citotoxicidade em Cultura de Fibroblastos após o Contato com Cimentos Endodônticos, Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, SP, <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/331940>.
- Saha, F.J., Wander, R. (2014). O campo de interferência atuando como gatilho neuromodulador em todos os níveis. *Dt Ztschr f Akup*; 57(2):6–9.
- Sampaio, M. (2002). Desvios posturais relacionados com as má-oclusões dentárias. *Revista Terapia Manual*, Londrina, v. 1, n. 2, p. 29-31, out./dez.
- Santos, V. (2022). "Células da glia"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/celulas-glia.htm>.
- Sardella, A., Demarosi, F., Barbieri, C., et al. (2009) An up-to-date view on persistent idiopathic facial pain. *Minerva Stomatol*; 58(6):289-99.
- Schiffman, E.; Ohrbach, R.; Truelove, E.; Look, J.; Anderson, G.; Goulet, J.-P.; List, T.; Svensson, P.; Gonzalez, Y.; Lobbezoo, F.; et al. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *J. Oral Facial Pain Headache*, 28, 6–27.
- Schmidt, M., et al. (2010). Pode irritações crônicas do trigêmeo nervo na causa distúrbios musculoesqueléticos? *Forsch Komplementmed*; 17:149–153.
- Schwartz, R. G., Brioschi, M. L., O’Young, B., Getson, P., Bernton, T., Zhang, H. Y. & Habibi, B. (2021). The American Academy of Thermology Guidelines for Neuro-Musculoskeletal 2021: Infrared Medical Thermology & Sympathetic Skin Response (SSR) Studies. *Pan American Journal of Medical Thermology*, 1-13.
- Selye, H. (1959). *Stress, a tensão da vida*. São Paulo: Ibrasa – Instituição Brasileira de Difusão Cultural.
- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., & Stone, L. S. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *Journal of Neuroscience*, 31(20), 7540-7550.
- Sena, M.F.; Mesquita, K.S.; Santos, F.R.; Silva, F.W.; Serrano, K.V. (2013). Prevalence of

temporomandibular dysfunction in children and adolescents. *Rev. Paul. Pediatr*, 31, 538–545. [CrossRef] [PubMed]

Sillevis, R., & Shamus, E., Filho, O.M. (2020). The effects of neural therapy using 1% procaine injections on pain and autonomic nervous system in patients with neck pain. *J Rehab Pract Res*, 1(2), 111.

Simons, D.G., Travell, JG, Simons L. (1999). *Miofascial Dor e Disfunção: O Manual do Trigger Point; Vol. 1. A Metade Superior do Corpo*. Williams e Wilkins, Filadélfia.

Smolen, J.S. (2004). Combatendo o fardo das condições musculoesqueléticas. *Ann Rheum Dis*; 63:329.

Soh, K.B. (1999). The glossopharyngeal nerve, glossopharyngeal neuralgia and the Eagle's syndrome – current concepts and management. *Singapore Med J* 40: 659–665.

Son, B.C. e Choi, J.G. (2017). "Dor hemifacial e distúrbio hemisensorial referido de neuralgia occipital causada por contato vascular patológico do nervo occipital maior", *Relatos de Casos em Medicina Neurológica*, Artigo ID 3827369, 5 páginas, 2017.

Spahr, N., Hodkinson, D., Jolly, K., Williams, S., Howard, M., Thacker, M. (2017). Distinguishing between nociceptive and neuropathic components in chronic low back pain using behavioural evaluation and sensory examination. *Musculoskelet Sci Pract* 2017; 27: 40–48.

Speciali, J.G. e Gonçalves, D.A.G. (2005). "Neuralgia auriculotemporal," *Relatórios Atuais de Dor e Cefaleia*, vol. 9, não. 4, pp. 277–280.

Speransky, A.D. (1950). *Grundlage einer Theorie der Medizin*. Berlin, Sängers: Ins Deutsche übertragen von KR Roques.

Speransky, A.D. (1943). *A basis for the theory of medicine*. 2nd English ed. Dutt CP, translator. New York (NY): International Publishers; Chapter 3, The cortex; p. 39-54.

Suter, M.R., Wen, Y.R., Decosterd, I. et al. (2007). As células gliais controlam a dor? *Neurônio Glia Biol* 3: 255-268, 2007.

Tanaka, E.; Detamore, M.S.; Mercuri, L.G. (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: Etiology, diagnosis, and treatment. *J. Dent. Res*, 87, 296–307.)

Teixeira, M.J. (1999). Fisiopatologia da dor neuropática. *Rev. Med.*, São Paulo, v. 78 (2 pt.1), p.53-84.

Teixeira, M. J., & de Siqueira, S. R. D. (2003). Neuralgias do segmento facial. *JBA, J. Bras. ATM Oclusão Dor Orofac*, 101-10.

Tenser, R.B., Truini, A., Cruccu, G. (2016). A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*; 87(22):2385–2386. doi:10.1212/WNL.0000000000003415.

Tepper, S. J. (2018). Cranial neuralgias. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(4), 1157-1178.

Tobón, A. C. N., Montes, M. C. G., Pacheco, F. H. M., Muñoz-Sellart, M., & Vinyes, D. (2021). Improving the Quality of Life of Patients with Headache Treated with Neural Therapy. *MEDICA REVIEW. International Medical Humanities Review*, 9(1), 13-28.

Toh, A.Q.J.; Chan, J.L.H.; Leung, Y.Y. (2021). Mandibular asymmetry as a possible etiopathologic factor in temporomandibular disorder: A prospective cohort of 134 patients. *Clin. Oral Investig.* [CrossRef] [PubMed]

Tracey, K.J. (2002). O reflexo inflamatório. *Nature*. 420:853–9.

Travell, J., Rinzler, S.H. (1952). A gênese miofascial da dor. *Postgrad Med* 11: 425-434.

Tubbs, R.S; Salter, E.G.; Wellons J.C.; Blount J.P. e Oakes, W.J. (2007). "Marcos para a identificação dos nervos cutâneos das regiões occipital e nugal". *Anatomia Clínica*, vol. 20. 3, pp. 235-238.

Uehleke, B., et al. (2006). Associações entre irritação crônica de amígdalas, endurecimento de áreas de tecido conjuntivo e braquialgia parestésica noturna (em alemão). *Forsch Komplementmed*; 13:220–226.

US Department of Health and Human Services. (2020). Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations. <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/pain/reports/index.html>.

Usunoff, K. G., Popratiloff, A., Schmitt, O., & Wree, A. (2006). Functional neuroanatomy of the pain system (pp. 1-49). Springer Berlin Heidelberg.

Valesan, L.F.; Da-Cas, C.D.; Reus, J.C.; Denardin, A.C.S.; Garanhani, R.R.; Bonotto, D.; Januzzi, E.; de Souza, B.D.M. (2021). Prevalence of temporomandibular joint disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* [CrossRef] [PubMed]

Van Middelkoop, M., Rubinstein, S.M., Ostelo, R., et al. (2013). Surgery versus conservative care for neck pain: a systematic review. *Eur Spine J*; 22: 87–95.

Vinyes, D., Muñoz-Sellart, M., & Caballero, T. G. (2022). Local anesthetics as a therapeutic tool for post COVID-19 patients: A case report. *Medicine*, 101(28), e29358.

Vleggeert-Lankamp CLA, Janssen TMH, van Zwet E, et al. (2019). The NECK trial: effectiveness of anterior cervical discectomy with or without interbody fusion and arthroplasty in the treatment of cervical disc herniation; a double-blinded randomized controlled trial. *Spine J*; 19: 965–75.

Wang, X.D.; Zhang, J.N.; Gan, Y.H.; Zhou, Y.H. (2015). Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J. Dent. Res*, 94, 666–673.

Watanabe, K., Tubbs, R.S., Satoh, S. et al. (2016). “Dor no canal auditivo profundo isolado: possível papel do ramo auricular do nervo vago- Ilustrações de caso com correlação cadavérica”, *Neurocirurgia Mundial*, vol. 96, pp. 293-301.

Weinschenk, S. (2010). *Handbook of Neural Therapy-Diagnostics and Treatment with local Anesthetics*. German. Urban and Fischer Jena.

Weinschenk, S. (2012). Terapia neural – uma revisão da terapia uso peutico de anestésicos locais. *Acupunct Rel Ther* 2012; 4:25–29.

Wolfe, F., et al. (1990). The American College of Rheumatology Critérios de 1990 para a classificação da fibromialgia. Relatório do Comitê de Critérios Multicêntrico. *Arthritis Rheum*; 33:160–172.

Woolf, C.J., Bennett, G.J., Doherty, M., et al. (1998). Towards a mechanism- based classification of pain? *Pain*; 77: 227–29.

Xia, S., Liang, T., & Li, F. (2022). Nose and Paranasal Sinus Diseases. In *Radiology of Infectious and Inflammatory Diseases-Volume 2* (pp. 191-252). Springer, Singapore.

Yabuki, S., Ip, A.K.K., Tam, C.K., et al. (2019) Evidence-based recommendations on the pharmacological management of osteoarthritis and chronic low back pain: an Asian consensus. *Asian J Anesthesiol*; 57: 37–54.

Yalcin Bahat, P., Aslan Cetin B, Nazkul H (2017) Neural therapy treatment in endometriosis. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* Volume 11: 2-18.

Yan, K., Lin, Q, Tang, K., et al. (2020). “Substance P participates in periodontitis by upregulating HIF-1 α and RANKL/OPG ratio,” *BMC Oral Health*, vol. 20, no. 1, p. 27, 2020

ANEXOS

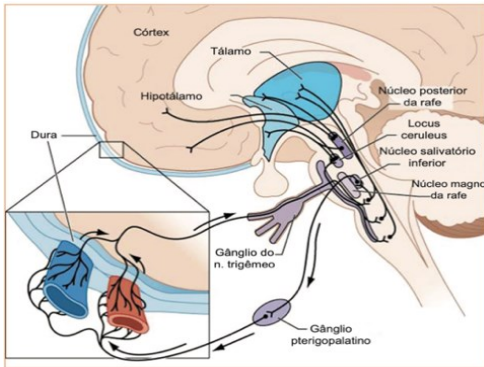


Figura 2 - Uma teoria recorrente na literatura considera que as crises de enxaqueca começam no nervo trigêmeo, o qual desencadeia uma sequência de estímulos que afetam os vasos meníngeos. A ativação teria origem em estímulos de naturezas diferentes (hormonal, emocional entre outros) e, como consequência, a liberação de neuropeptídeos vasoativos, a dilatação desses vasos resulta em inflamação e dor. Adaptado de Fauci A.S., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e. 2008.

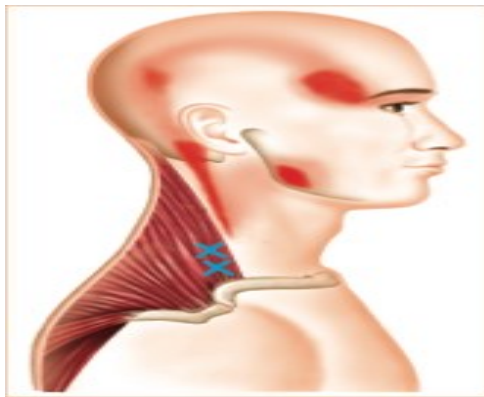


Figura 3 - Padrão de dor referida a partir do músculo trapézio: O Ponto-Gatilho está localizado na região interscapular marcado a azul. As dores referidas são encontradas nas regiões: cervical, temporal e sua porção pósterolateral, no pescoço, atrás do pavilhão auricular e no no ângulo da mandíbula. Este ponto de disparo é considerado o mais frequente no corpo. Podem ser formadas, entre outras origens, desde disfunções posturais, como a postura da cabeça para a anterior – uma posição que desenvolve repercussões biomecânicas no ombro superior. Adaptado de Maciel et al 2015.

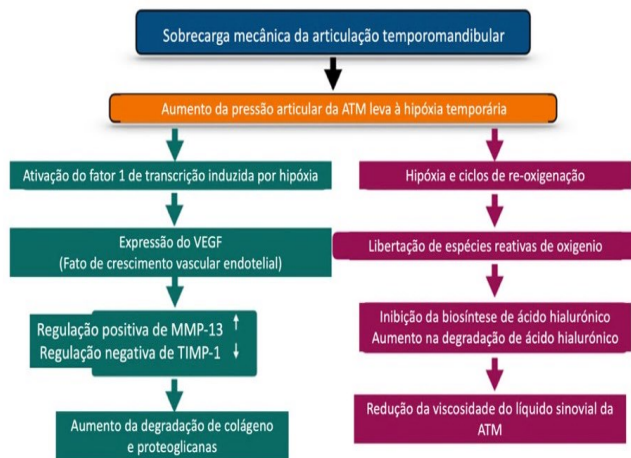


Figura 4 - Alterações esquemáticas que ocorrem na ATM sobrecarregada, levando à remodelação da matriz extracelular, bem como ao aumento do atrito dentro do ATM com base na literatura. A metaloproteínase MMP-13; TIMP-1 - inibidor de tecidos da matriz metaloproteínases-1, ATM-articulação temporomandibular, VEGF - fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de Derwich et al 2021.

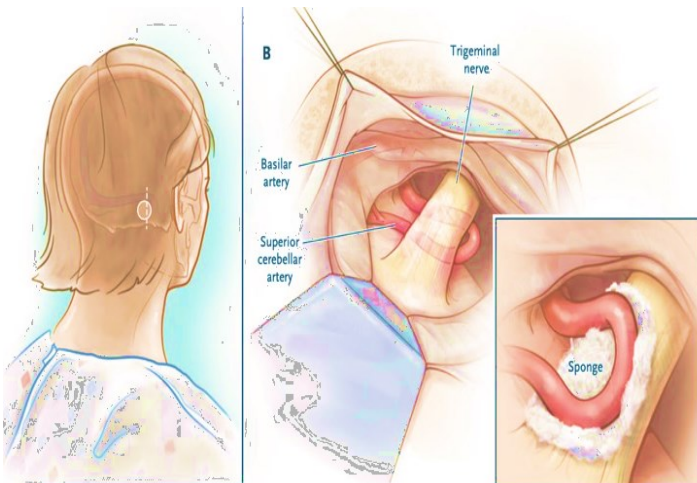


Figura 5 - Na descompressão microvascular, após a craniotomia, o neurocirurgião corta a dura mãe, desloca o hemisfério cerebelar, e utiliza a microscopia para visualizar a emergência dos nervos da porção ventral da ponte. O vaso que comprime a raiz do nervo trigêmeo é identificado e realocado, e uma pequena esponja é instalada para manter a artéria separada da raiz nervosa. Adaptado de Cruccu, Di Stefano e Truini 2020.

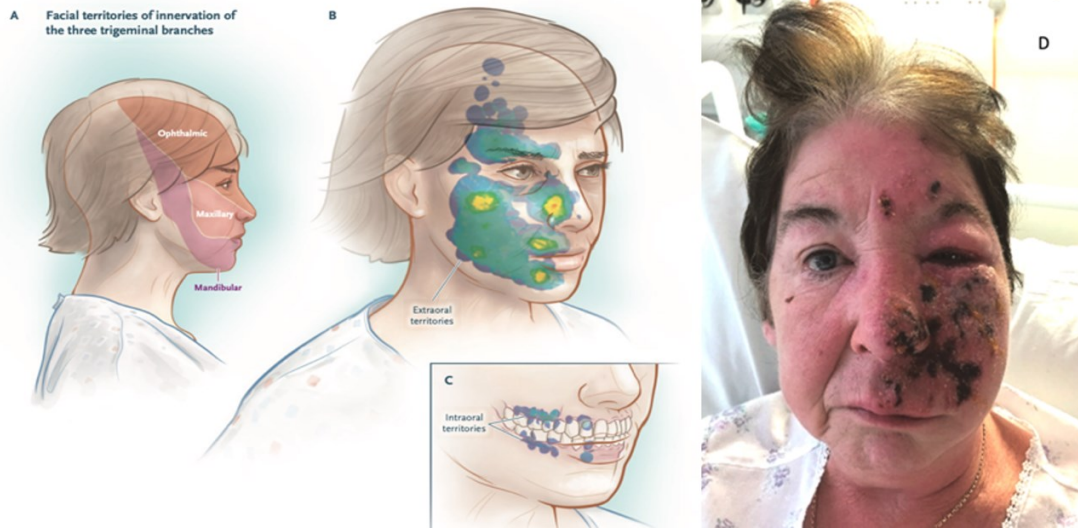


Figura 6 – Territórios de inervação do nervo trigeminal e distribuição dos miótomos e zonas de gatilho. A mostra os dermatômos e miótomos do nervo trigêmio. B e C mostram a distribuição da zona de gatilho no rosto e na boca, respectivamente, com base em dados de 120 pacientes com nevrálgia trigeminal clássica que foram vistos no Centro de Dor Neuropática da Universidade Sapienza, em Roma, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019. A análise foi realizada com um software dedicado que permitiu a definição de zona de gatilho nos territórios extraorais e intraorais. As cores representam o número de pacientes que reportam uma zona de gatilho em cada região; este número varia de 2 pacientes (lavanda acinzentada, como nos pontos mais altos do Painel B) a 28 pacientes (laranja). Devido à dificuldade dos pacientes em identificar uma região de zona de gatilho circunscrita na boca, o número de zonas de zonas de gatilho no território intraoral é menor do que o número de pacientes que relataram que falar ou mastigar foi a principal manobra do gatilho. Em (D) Neuropatia trigeminal dolorosa atribuída a herpes zoster. Adaptado de Cruccu, Di Stefano, & Truini 2020; Tepper 2018.

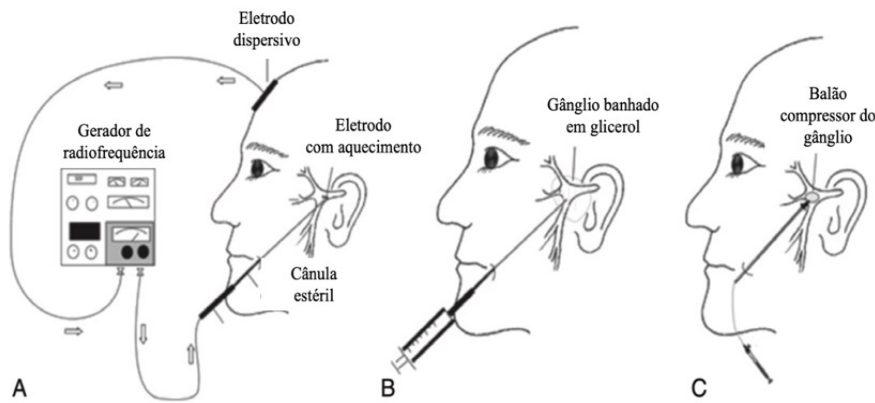


Figura 7 - Lesões percutâneas. Depois de uma agulha ser introduzida através do foramen oval sob controlo radiográfico na cave de Meckel, podem ser realizados diversos procedimentos. Uma lesão pode ser feita usando correntes que geram temperaturas entre 60 e 80°C (A), o gânglio pode ser banhado em glicerol (B), ou comprimido por um cateter Foley (C). (Cortesia MacParland; modificado de Zakrzewska, 2006, com permissão). Adaptado de Cruccu et al 2011.

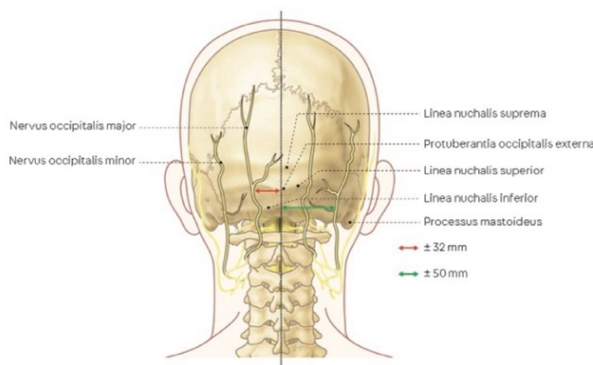


Figura 8 - Anatomia dos nervos occipitais. Adaptado de Tepper 2018.

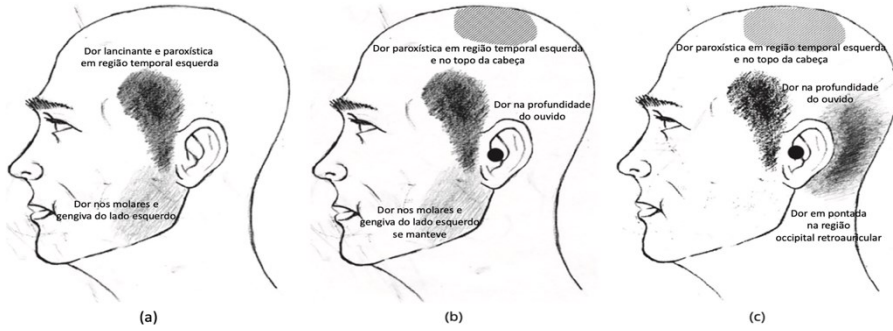


Figura 9 - Dor trigeminal referida a partir de neuralgia occipital ocorrida antes da neuralgia occipital. Caso reportado na *Neurological Medicine*, 2020. Adaptado de Son 2020.

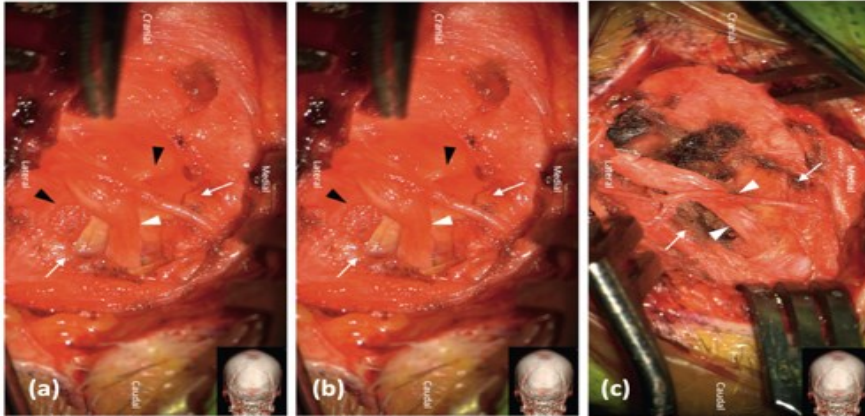


Figura 10 - Cirurgia de reparação e liberação do nervo occipital maior efetuada num caso de neuralgia trigeminal facial referida a partir de neuralgia occipital ocorrida muito tempo antes da neuralgia occipital. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020. Adaptada de Son 2020.

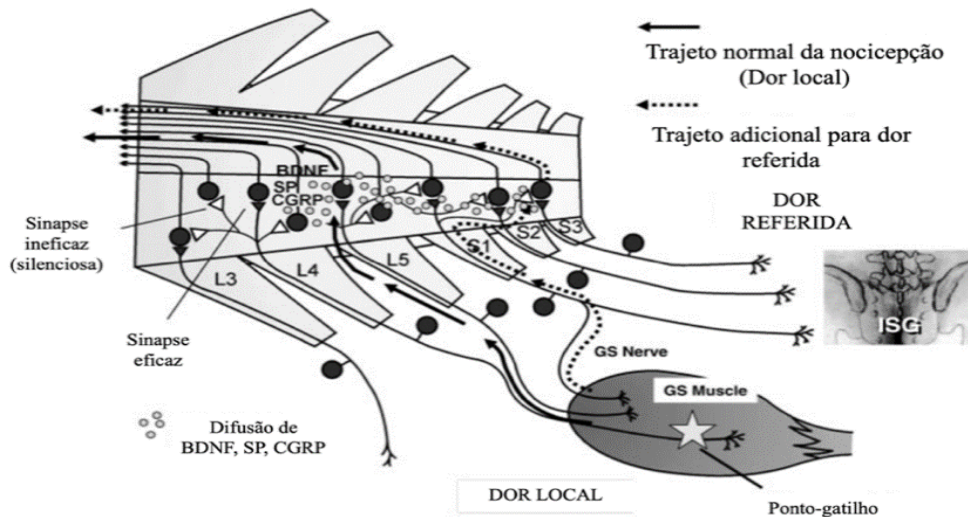


Figura 11 - Explicação hipotética da referência da dor por desmascarar ligações sinápticas. O modelo neuroanatómico mostrado na Figura 2 explica a dor na articulação sacroilíaca referida (remota) a partir de um ponto-gatilho no músculo gastrocnêmio-soleo, GS, que tem ligações eficazes (triângulos cheios de preto) com neurónios nos segmentos L5 e S1 que mediam a dor local a partir do ponto-gatilho. Os ramos das fibras aferentes do GS formam ligações ineficazes (silenciosas) com neurónios nos segmentos S2 e S3 (triângulos abertos em branco). Tipicamente, a excitação dos nociceptores no ponto-gatilho evoca apenas potenciais sinápticos subliminares nos neurónios S2 e S3 que não excitam as células. Se o ponto-gatilho ativar o GS e excitar um subconjunto especial de fibras nociceptivas, os terminais pré-sinápticos em L5 e as células gliais circundantes libertam substâncias sensibilizantes, tais como fator neurotrófico derivado do cérebro, substância P e peptídeo relacionado com a calcitonina (CGRP). As substâncias difundem-se em sinapses ineficazes em S2 e S3 e tornam eficazes as sinapses anteriormente ineficazes. Agora, a entrada do ponto de disparo no GS pode excitar os neurónios S2 e S3. Quando isto ocorre, o paciente sente dor (referenciada ou remota) na articulação sacroilíaca. Adaptado de Mense 2010.

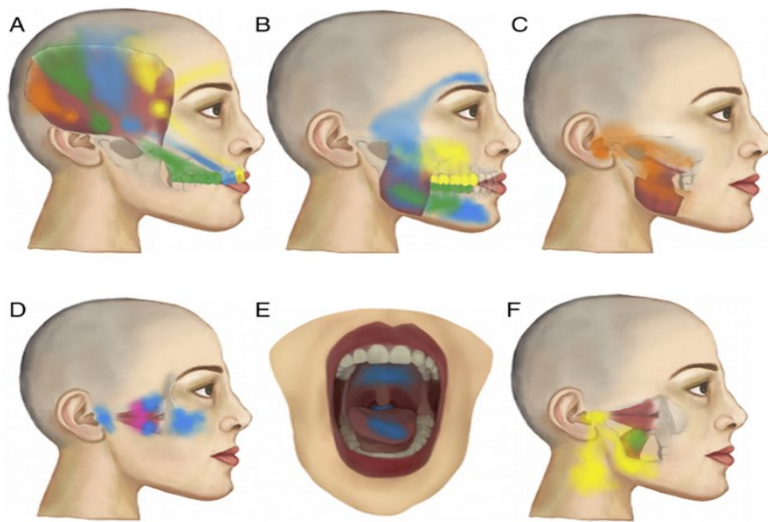


Figura 12 - Padrões de encaminhamento da dor. (A) Os padrões de alvo temporal: o temporal geralmente refere dor na maxila, sobrancelhas e articulações temporomandibulares. Também pode apresentar dores de cabeça temporais ou hipersensibilidade maxilar. (B) Os padrões de alvo da porção superficial do masseter: dor nas sobrancelhas, maxila, mandíbula anterior e dentes posteriores superiores/inferiores. (C) Padrões alvo da porção profunda do masseter: comumente se refere à dor nas orelhas e na articulação temporomandibular. (D e E) Os padrões alvo do pterigóideo medial: o pterigóideo medial comumente refere dores (D) extraoralmente ao seio maxilar, articulação temporomandibular, e atrás dos olhos e (E) intraoralmente na parte posterior da boca, na língua e no palato duro. (F) Os padrões de alvo do pterigóideo lateral: o pterigóideo lateral comumente refere-se à dor profunda dentro da orelha e nas áreas retromandibulares. Adaptado de Elbarbary, M. et al 2022.

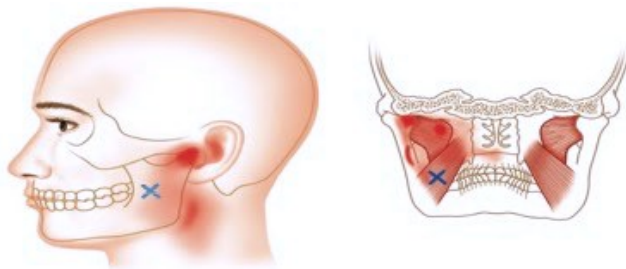


Figura 13 - Os sintomas causados por PG ativos no músculo pterigóideo medial são dor de garganta, dificuldade na deglutição e abertura da mandíbula dolorosa e moderadamente restringida. Pode também referir dores vagas para a língua, palato duro, atrás da ATM e na parte profunda do ouvido. Adaptado de Maciel et al 2015.

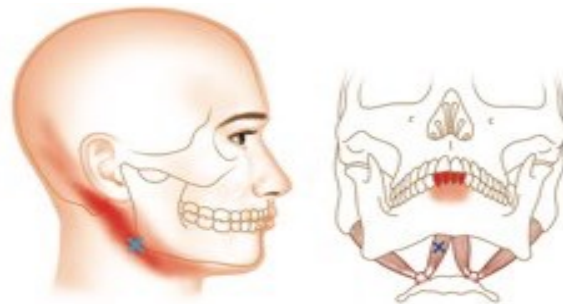


Figura 14 - Os pontos-gatilho que surgem a partir dos músculos digástricos em seus ventres posteriores: os sintomas são referidos para a parte superior do músculo esternocleidomastóideo, à frente da garganta, e na região occipital: às vezes, ventre anterior do digástrico anteriores referem dor para os incisivos inferiores, para o rebordo alveolar e língua e um pouco acima do mento, no nível da linha média. Adaptado de Maciel et al 2015.

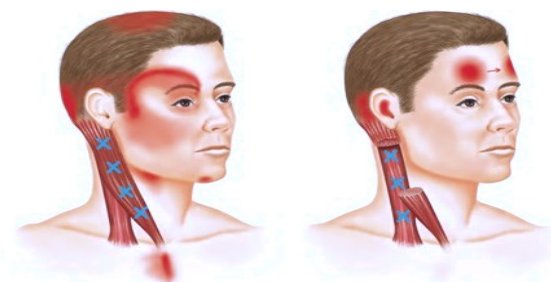


Figura 15 - Padrão das dores referidas a partir do músculo esternocleidomastóideo, porções externa e clavicular: os pontos-gatilho são múltiplos e encontram-se ao longo do ventre muscular. As dores referidas são encontradas na área do vértex occipital parte de trás da cabeça), face, olho, garganta e distalmente ao esterno. Os fenômenos autônomos são relacionados com olhos, ouvidos e vertigens. Adaptado de Maciel et al 2015.

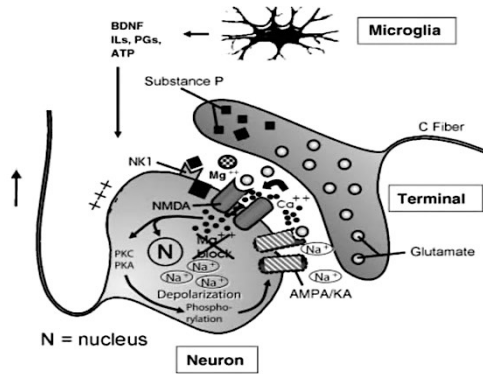


Figura 16 - Esquema de alguns dos mecanismos envolvidos na sensibilização central. À direita, é mostrado um terminal pré-sináptico de uma fibra aferente muscular nociceptiva que contacta um neurônio pós-sináptico. O topo da figura mostra uma célula microglial que contacta um neurônio pós-sináptico. O topo da figura mostra uma célula microglial que libera vários agentes que podem sensibilizar o neurônio. Adaptado de Mense, S. 2010.

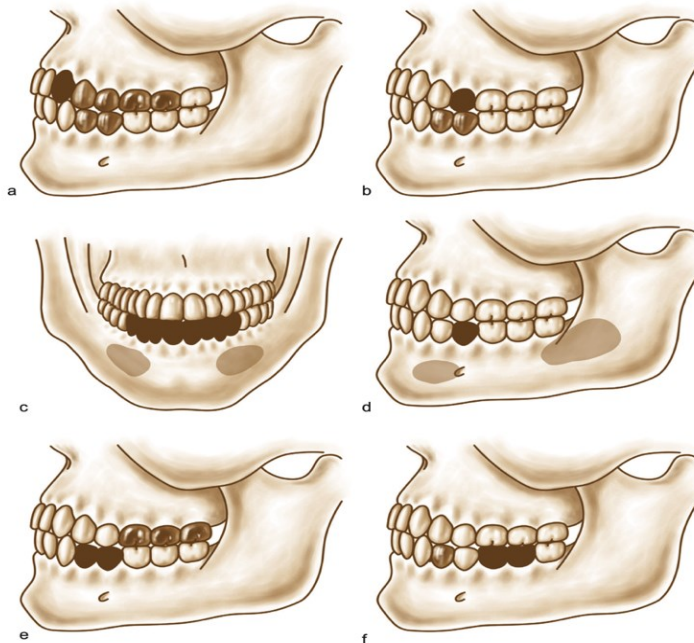


Figura 17 - Desenho demonstrativo de dores de fontes pulpares referidas a outros dentes e áreas próximas. O dente marcado em preto é o dente inflamado, responsável pela origem da dor, e os dentes marcados em castanho-claro, representam o local das dores referidas. Referências das dores: (a) O canino pode referir dor para os primeiros ou segundos pré-molares e/ou para o primeiro ou segundo molar e, para os primeiros e/ou segundo pré-molares inferiores; (b) Os pré-molares superiores podem referir dor para os pré-molares inferiores, e o inverso também pode ocorrer; (c) Os incisivos inferiores, canino e primeiro pré-molar podem referir dor para a área mentoniana; (d) O segundo pré-molar inferior pode referir dor na área mentoniana; (e) Os primeiros ou os segundos pré-molares inferiores também podem referir dor para os molares superiores; (f) Os molares inferiores podem referir dor para áreas anteriores aos pré-molares inferiores. Fonte de Glick DH, 1962. Adaptado de Ingle, J.I. and Dudley H. G. 2002.

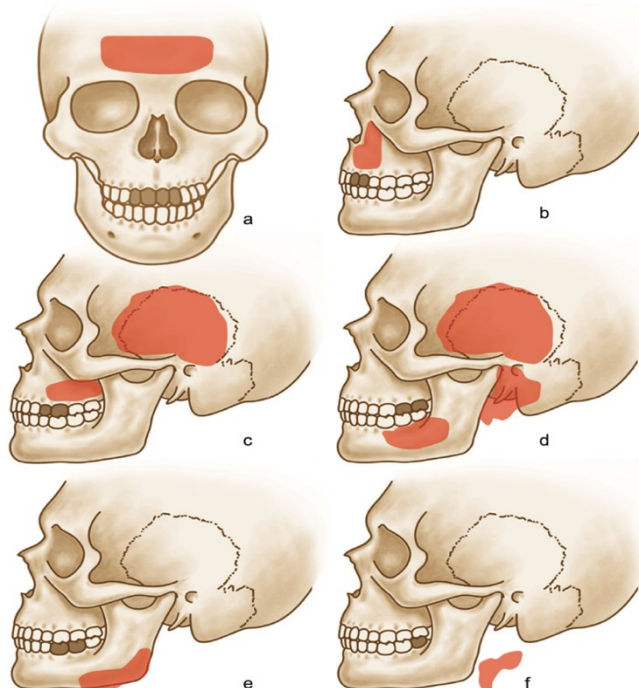


Figura 18 - Dores referidas de fontes pulpares para estruturas distantes do dente envolvido. Os dentes marcados em preto são os responsáveis pela origem da dor e, em vermelho, as áreas das dores referidas. Referências das dores (a) Os incisivos superiores podem referir dores para a área frontal; (b) O canino e primeiro pré-molar podem referir dores para a área nasolabial e para a órbita; (c) O segundo pré-molar e o primeiro molar superiores podem referir dores para maxila e de volta para a região temporal; (d) Os segundos e terceiros molares superiores podem referir dor mandibular na área molar e, ocasionalmente, para o ouvido; (e) Os primeiros e segundos molares inferiores geralmente referem dor para o ouvido e para o ângulo da mandíbula; (f) O terceiro molar inferior pode referir dor para o ouvido e, ocasionalmente, para a área superior da laringe. Adaptado de Glick DH, 1962. Adaptado de Ingle, J.I. and Dudley H. G. 2002.

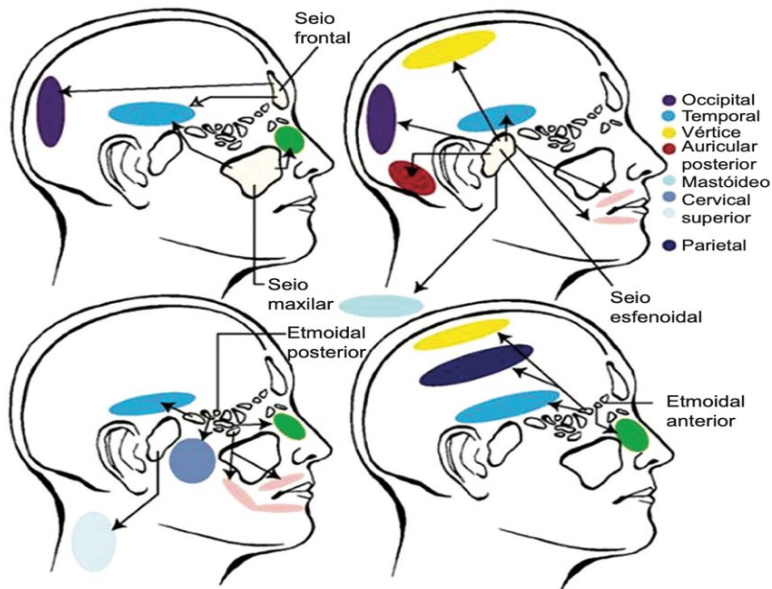


Figura 19 - Dores orofaciais referidas a partir dos seios perinasais. As áreas de referência das dores estão assinaladas por cores diferentes e as fontes correspondentes, listadas à direita. Adaptado de Maciel, R. et al 2015

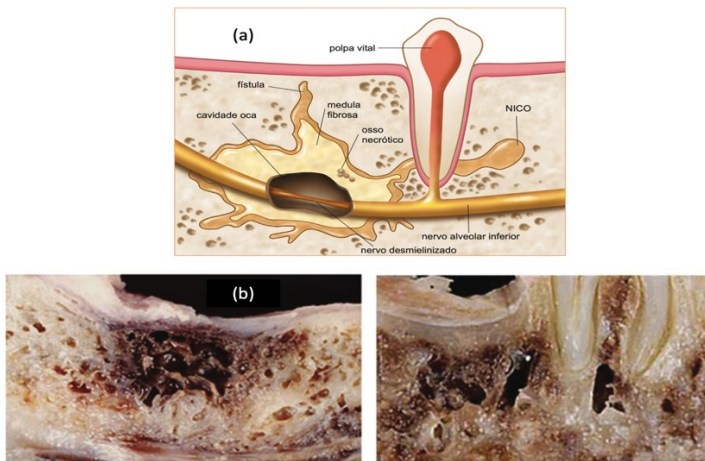


Figura 20 - Mecanismo da NICO. (a) demonstra o esquema de como o nervo pode ser atingido pela lesão de necrose. (b) Fotografia da lesão necrótica no osso decorrente de distúrbios da coagulação da medula óssea alveolar isquêmica e/ou trombose com obstrução dos espaços vasculares e comprometimento nutricional da área. Adaptado de Maciel et al 2015.

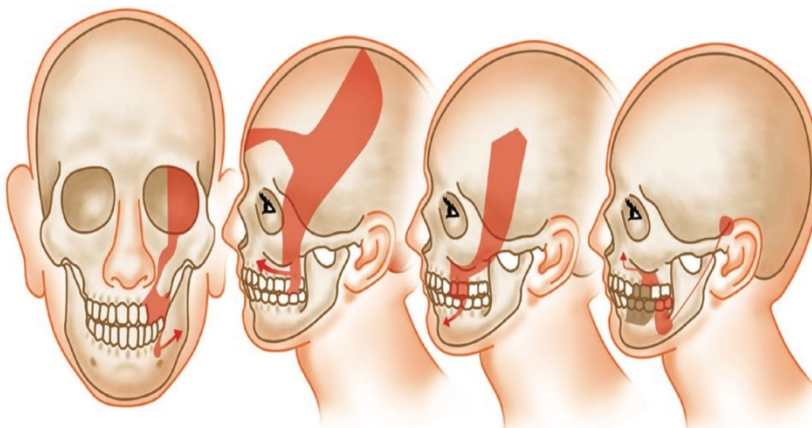


Figura 21 - Áreas de referências de dores orofaciais a partir da NICO. Adaptado de Maciel et al 2015.

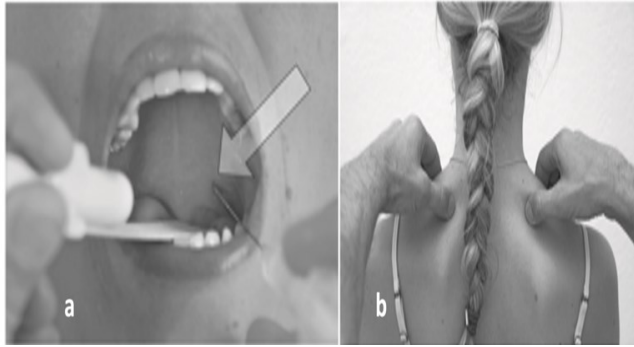


Figura 26 - Técnica de injeção de procaína na região faríngea esquerda. Em (a) a ponta da seta aponta para o local da injeção na mucosa do véu palatino. Ao lado, lateral à ponta da seta, está o ponto de entrada do foramen palatino maior, onde aplica-se no gânglio esfenopalatino. Adaptado de Weinschenk et al 2012). A figura 24(b) demonstra a palpação da região NRP C7, ponto correspondente ao acuponto jianjing, da Vesícula Biliar 21, ou VB21, em acupuntura) que possui relação neurológica com os pilares palatinos. (Langer e Weinschenk 2010). Adaptado de Weinschenk 2010.

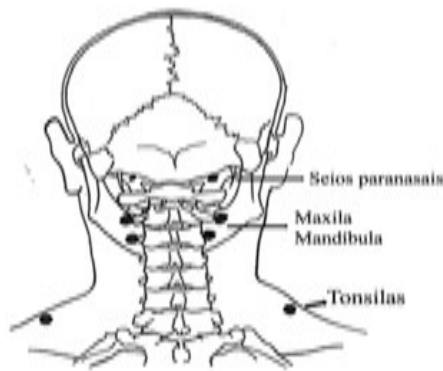


Figura 27 - Pontos de hiperalgesia sensíveis à pressão. Desordens gerais devido à campos de interferência na área trigeminal. Adaptado Dosch 1995.

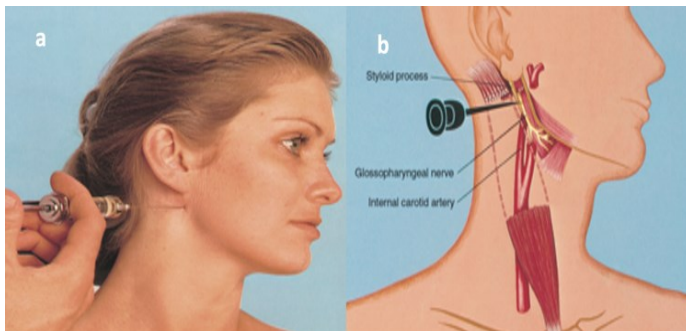


Figura 28 – (a) Aplicação no nervo glossofaríngeo em outra perspectiva, muito útil quando o paciente tem amigdalite, ou trismo, dificuldade em abrir a boca. (b) Desenho esquematizado do local da aplicação. Este nervo acaba por ser atingido também quando se aplica no gânglio cervical superior, ou supremo. Adaptado de Dosch 1995.

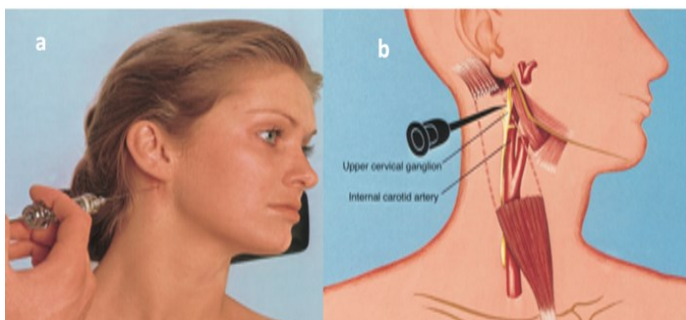


Figura 29- (a) Demonstração de aplicação no gânglio supremo, ou cervical superior. (b) Tratamento de dores odontológicas da mandíbula e ATM, sinusais, nevralgias crânio-cérvico-faciais. Adaptado Dosch 1995.



Figura 30 - Bloqueio infiltrativo do músculo temporal: a inserção da agulha segue paralela ao eixo horizontal condilar, levemente acima do contorno da chanfradura sigmoide. O alvo é o ventre muscular, em média de 10 mm adiante do côndilo. Tal técnica auxilia nos pontos-gatilho, em miôtomos, no tratamento de bruxismo e outros distúrbios que possuam o músculo temporal como referência distal. Adaptado de Dosch 1995.



Figura 31 - Bloqueio infiltrativo no nervo occipital maior, para o tratamento de nevralgias como a descrita anteriormente nesta revisão, occipital com sintomatologia trigeminal. Todas as aplicações são realizadas primeiramente como teste diagnóstico diferencial na identificação ou confirmação de fontes de dor e correlação com dor referida. Adaptado de Dosch 1995.



Figura 32- Aplicação próxima ao gânglio trigeminal (gasseriano ou semilunar) para o tratamento de todas as questões relacionadas às nevralgias e hipersensibilidade decorrentes na distribuição local dos nervos, assim como nervos que se conectam na base onde se relacionam (ponte) ou no trajeto. Adaptado Dosch 1995.

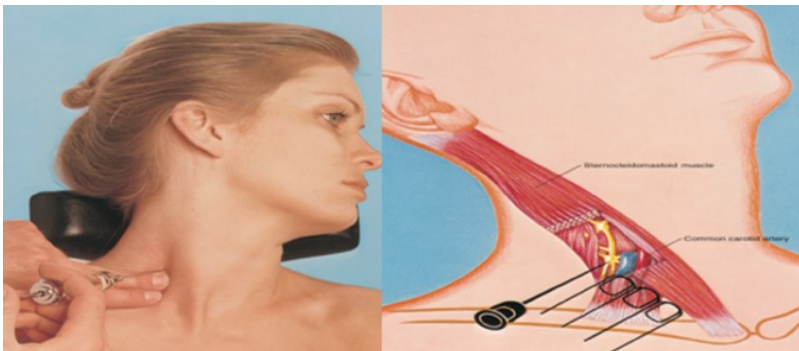


Figura 33 - Uma das aplicações mais realizadas na terapia neural, o gânglio estrelado, ou cervical inferior, que atua nas extremidades superiores, coração, pulmão, além de influenciar também algumas nevralgias e dores de difícil tratamento em região de face, como a paralisia facial. Adaptado Dosch 1995.

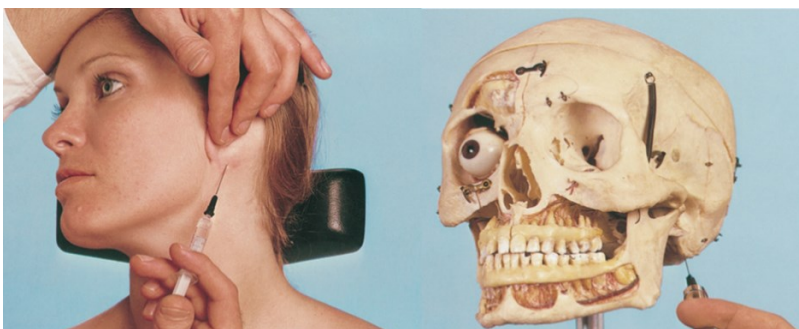


Figura 34 - A aplicação no processo mastóide auxilia em dores no ouvido e principalmente para diagnóstico diferencial de otalgias decorrentes de desordens temporomandibulares. Adaptado Dosch 1995.



Figura 35 - Aplicações nos elementos dentários. As aplicações para efeito de diagnóstico devem ser aplicadas em fundo de vestibulo, referentes aos terços apicais, médio e cervicais da raiz, por vestibular e palatina/ lingual. Adaptado Dosch 1995.

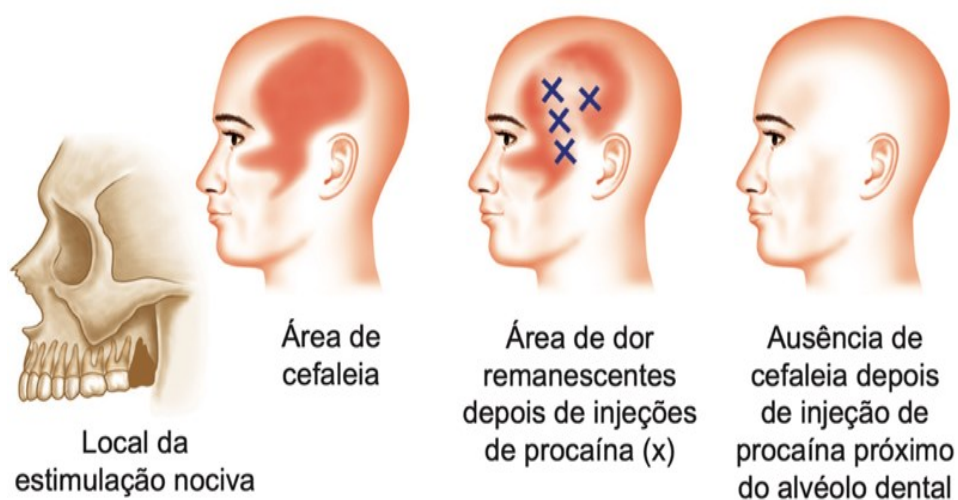


Figura 36 - Ampla área de dor referida desenvolvida a partir de terceiro molar superior. A infiltração anestésica (com procaína) na área da dor referida provoca alívio apenas no local das injeções. A dor referida foi completamente eliminada pela injeção no local de estímulos nocivos primários (terceiro molar) (Modificado de Wolff HG. *Headache and other head pain*. New York: Oxford University Press; 1950). Adaptado Maciel et al 2015.