



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

A UTILIZAÇÃO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA NEURALGIA TRIGEMINAL: SCOPE REVISÃO

[The use of Cannabinoids in the treatment of Trigeminal Neuralgia: a scoping review]

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Stefanny Torres dos Santos

Orientador(es):

Dr. Pedro Jorge Gonçalves Pereira

Dra. Livia Mirelle Barbosa

Março 2024

A UTILIZAÇÃO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA NEURALGIA TRIGEMINAL: SCOPE REVISÃO

[The use of Cannabinoids in the treatment of Trigeminal Neuralgia: a scoping review]

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Stefanny Torres dos Santos

Orientador(es):

Dr. Pedro Jorge Gonçalves Pereira

Dra. Livia Mirelle Barbosa

Março 2024

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”

Martin Luther King

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu Deus grandioso que durante toda essa jornada sempre esteve ao meu lado me guiando, me dando força para continuar seguindo em frente. Ao meu querido pai e minha querida mãe, que me educaram e me amam incondicionalmente, essa conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Senhor, meu Pai eterno e motivo de meu viver, sem o qual nada teria sentido.

Ao Prof. Dr. Pedro Jorge Gonçalves Pereira, meu orientador, pelos ensinamentos, pela confiança no trabalho que desenvolvi, dedicação e apoio. Obrigado por muitas vezes ter-me dado à autonomia necessária para vencer obstáculos e acreditado no meu potencial.

A minha coorientadora e amiga Profa. Dra. Lívia Mirelle Barbosa, que foi peça fundamental na execução desse trabalho, sempre disposta e disponível a ajuda em cada etapa.

A Faculdade de Ciências da Saúde (FCS), na pessoa da sua Diretora, Profa. Dra. Sandra Gavinha pelo seu exemplo de trabalho e esforço contínuo. Admiração e respeito serão sentimentos perpetuados!

A todos os funcionários da UFP, em especial: Filipe, Lucia, Henrique, Tânia, Adelaide e Wanessa, agradeço de coração por todo apoio e por todos os momentos compartilhados.

A minha mãe Lindinalva, pela sua dedicação, por muitas vezes ter compreendido minha ausência, pelos ensinamentos a mim dados, por me amar incondicionalmente, por ter sido além de mãe, irmã, amiga.

Ao meu pai Josiel, por sempre ter sido um exemplo de amor, companheirismo, amigo, dedicado à família e que me ensinou e ensina a ser quem eu sou.

Aos meus irmãos, Leandro e Ricardo, que sempre acreditaram no meu potencial, sempre estiveram ao meu lado me ajudando, agradeço a verdadeira amizade existente entre nós, por me amarem, pelo carinho, cuidado e acima de tudo pelo apoio em todos os momentos.

A meu namorado e amigo Shamsul, alguém que me apoiou, incentivou, acreditou sempre no meu potencial e esteve comigo durante essa jornada. Companheiro e pessoa sem a qual jamais esse trabalho teria iniciado e muito menos concluído.

Aos meus queridos amigos João Luiz, Lorena, Paulo e Raissa, amigos que tornaram meus dias mais leves, mais divertidos e contribuíram de uma forma incalculável na realização desse sonho. Amigos que posso contar a qualquer momento, em qualquer circunstância.

As minhas amigas, Danielle, Gisela, Tainá, Yohanne e meu amigo Rogério que tornaram essa jornada mais leve e com os quais aprendi muito além da Medicina dentária, aprendi sobre a vida.

As minhas amigas, Adriana Coutinho, Adriana Magalhães e Nathaly que mesmo distante foram e são um exemplo de apoio, amizade e companheirismo.

E a todos aqueles que, por descuido, não citei nominalmente, mas sintam-se lembrados e importantes.

RESUMO

A nevralgia trigeminal (NT) é uma patologia caracteriza por dor intensa, do tipo paroxística, ou seja, que se manifesta como ataques súbitos e de forma intermitente, na região orofacial inervada pelos ramos do nervo trigêmio. Os episódios de dor em geral ocorrem de forma espontânea, porém podem ser desencadeados por estímulos que inócuos para a maioria dos indivíduos, como por exemplo o toque de um dedo em uma área específica da face ou mesmo tarefas habituais, como maquiar, escovar os dentes, mastigar e até falar. O conhecimento limitado sobre a etiologia e patofisiologia da nevralgia do trigêmio faz com que o seu tratamento continue sendo um grande desafio para os profissionais de saúde. O diagnóstico precoce e preciso da NT é fundamental para o sucesso das intervenções terapêuticas e pode reduzir ou eliminar os episódios de dor. A terapia farmacológica normalmente é a primeira opção, porém deve ser individualizada e de acordo com as particularidades e condições gerais do paciente. Alguns estudos evidenciaram a efetividade dos canabinoides, seja na promoção da analgesia em dores crônicas de diversas etiologias, principalmente para as de origem neuropáticas associadas a diabetes, vírus da imunodeficiência humana, esclerose múltipla, artrite reumatoide grave e fibromialgia. Eles também apresentaram resultados satisfatórios para controle das dores de origem oncológica, pós-traumáticas, pós-cirúrgicas, dor neuropáticas e neuropatias periféricas. Durante a última década, o interesse pela canábis na medicina e medicina dentária tem aumentado, e vários países, incluindo os Estados Unidos e o Canadá, produziram sua própria legislação sobre a mesma e os medicamentos à base de canábis. Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão de scopo da literatura disponível, levando em consideração a eficácia, indicações e doses empregadas dos canabinoides na NT. As bases de dados utilizadas foram Pubmed, ScienceDirect e LILACS. Foram incluídos artigos nas línguas Inglesa, Portuguesa e Espanhola, sem restrição de ano. Um total de 70 artigos relevantes foram identificados, no entanto após a exclusão de duplicatas, 49 artigos foram selecionados para avaliação do título e foram submetidos à leitura. Após triagem, 5 artigos de texto completo foram avaliados. Um artigo foi excluído por ser uma revisão da literatura e quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão para extração de dados e avaliação. Os estudos analisados evidenciam o potencial terapêutico dos no manejo da NT e de outras formas de dor neuropática. Eles enfatizam a eficácia dos canabinoides cannabinoides tanto sintéticos, como o natural, na mitigação da sensibilidade à dor em pacientes diagnosticados com esclerose múltipla e síndrome da dor pós-acidente vascular cerebral com NT associada. Embora sugiram que os canabinoides possam representar uma alternativa para casos de dor neuropática refratária, dentre outras a NT, aos tratamentos convencionais. Evidências científica sobre esse agente terapêutico ainda é insuficiente, apesar de alguns estudos apontarem benefícios. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos para elevar o nível de evidência acerca dos benefícios desse tratamento, para compreender completamente seus efeitos a longo prazo e estabelecer as melhores práticas de dosagem e segurança.

Palavras-chave: Nevralgia trigeminal, canabinoides.

ABSTRAT

Trigeminal neuralgia (TN) is a condition characterised by intense, paroxysmal pain, i.e. sudden, intermittent attacks in the orofacial region innervated by the branches of the trigeminal nerve. Episodes of pain generally occur spontaneously, but can be triggered by stimuli that are innocuous to most individuals, such as the touch of a finger on a specific area of the face or even habitual tasks such as putting on make-up, brushing teeth, chewing and even talking. The limited knowledge about the aetiology and pathophysiology of trigeminal neuralgia means that its treatment remains a major challenge for health professionals. Early and accurate diagnosis of TN is fundamental to the success of therapeutic interventions and can reduce or eliminate pain episodes. Pharmacological therapy is usually the first option, but it must be individualised and tailored to the patient's particularities and general condition. Some studies have shown the effectiveness of cannabinoids in promoting analgesia in chronic pain of various etiologies, especially neuropathic pain associated with diabetes, human immunodeficiency virus, multiple sclerosis, severe rheumatoid arthritis and fibromyalgia. They have also shown satisfactory results for controlling pain of oncological origin, post-traumatic pain, post-surgical pain, neuropathic pain and peripheral neuropathies. Over the last decade, interest in cannabis in medicine and dentistry has increased, and several countries, including the United States and Canada, have produced their own legislation on it and cannabis-based medicines. This study aimed to carry out a scoping review of the available literature, taking into account the efficacy, indications and doses used of cannabinoids in the NT. The databases used were Pubmed, ScienceDirect and LILACS. Articles were included in English, Portuguese and Spanish, with no year restriction. A total of 70 relevant articles were identified, however after excluding duplicates, 49 articles were selected for title evaluation and were submitted for reading. After screening, 5 full-text articles were evaluated. One article was excluded because it was a literature review and three studies met the eligibility criteria and were included in the review for data extraction and evaluation. The studies analysed highlight the therapeutic potential of cannabinoids in the management of TN and other forms of neuropathic pain. They emphasise the efficacy of both synthetic and natural cannabinoids in mitigating pain sensitivity in patients diagnosed with multiple sclerosis and post-stroke pain syndrome with associated TN. Although they suggest that cannabinoids may represent an alternative for cases of neuropathic pain that are refractory to conventional treatments, among others NT. Scientific evidence on this therapeutic agent is still insufficient, although some studies have shown benefits. However, more clinical trials are needed to raise the level of evidence about the benefits of this treatment, to fully understand its long-term effects and to establish the best dosage and safety practices.

Keywords: Trigeminal neuralgia, cannabinoids.

ÍNDICE GERAL

I- INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos	2
II - DESENVOLVIMENTO	5
1. Dor	5
2. NEURALGIA TRIGEMINAL	15
2.1 Conceito e etiopatogenia da nevralgia do trigêmio	15
2.2 Nervo trigêmeo	15
2.3 Classificação da nevralgia trigeminal	17
2.4 Diagnóstico diferencial	19
2.5 Tratamento	20
1. CANABINOIDES.....	25
3.1 Classificação dos canabinoides	28
3.2 Mecanismos de ação	29
3.3 Receptores canabinoides	30
3.4 Legislação	32
III –RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
IV- CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS:	42
ANEXOS	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.....	4
Figura 2: Mecanismo da nocicepção da dor.....	10
Figura 3. Escala Visual Analógica (EVA).....	13
Figura 4. Escala Numérica (NRS).....	13
Figura 5. Escala de Faces.....	14
Figura 6. Nervo trigêmeo.....	16
Figura 7. Classificação dos canabinoides.....	25
Figura 8. Receptores canabinoides CB1 e CB2 e sua distribuição no corpo humano.....	30

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da nevralgia Trigeminal.....	17
Quadro 2. Diagnóstico diferencial.....	19
Quadro 3. Diretrizes de tratamento da NT segundo Academia Europeia de Neurologia.....	24
Quadro 4. Resumo das evidências para a utilização médica da canábis e dos canabinoides.....	26
Quadro 5. Canábis e canabinoides para uso médico.....	34
Quadro 6. Principais características dos estudos selecionados.....	39

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I – Estratégia de pesquisa bibliográfica.....47

ABREVIATURAS:

AVC - Acidente Vascular Cerebral

C. Sativa - Canábis Sativa

CB1 e CB2 - receptores canabinoides

CBD - Canabidiol

CBG - Canabigerol

CBM - Medicamento à base de canábis

CBN - Canabinol

CPFG - Departamento de Crime, Policiamento e Grupo de Bombeiros

EM - Esclerose múltipla

EUA - Estados Unidos da América

EVA - Escala Visual Analógica

GMC - Conselho Geral Medicina

NOP - Dor orofacial neuropática

NRS - Escala Numérica

NT - Nevralgia trigeminal

PAG - periaquedutal

RVM - Medula ventromedial rostral

SNC - Sistema Nervoso Central

SUNA - ataques de cefaleias de curta duração neuralgiformes unilaterais com sintomas autonómicos cranianos

SUNCT - ataques de cefaleias unilaterais neuralgiformes de curta duração com injeção e lacrimejamento da conjuntiva.

THC/ Δ^9 -THC/D9-THC - Tetrahydrocannabinol

V2 - Ramo maxilar do nervo trigémeo

V3 - Ramo mandibular do nervo trigémeo

I - INTRODUÇÃO:

A nevralgia do trigêmeo (NT) é a mais grave e a mais comum das nevralgias faciais, caracteriza-se por uma dor semelhante a um choque elétrico ou lancinante (ou seja, aguda, cortante), restrita a um ou mais ramos do nervo trigêmeo. Na maioria dos casos, a dor está localizada na distribuição das ramificações maxilares (V2) ou mandibulares (V3) do nervo (Neville, 2016).

Nos Estados Unidos, a incidência relatada de NT é de quatro a cinco casos em uma população de 100 mil pessoas, a cada ano. No entanto, dados provenientes da Europa relataram taxas de incidência muito mais elevadas, de 26,8 a 28,9 a cada 100 mil pessoas. Percentuais de 2% a 4% ocorrem em pacientes com esclerose múltipla (EM); por outro lado, cerca de 2% a 4% dos pacientes com EM poderão desenvolver nevralgia do trigêmeo (Neville, 2016).

Na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleia (IHS, 2018), a dor causada por uma lesão ou doença do nervo trigêmeo é categorizada em NT e neuropatia trigeminal dolorosa. A NT é subdividida em três tipos principais de acordo com a origem da dor: clássica, idiopática ou secundária.

Esta dor é 400 vezes mais comum na EM do que na população em geral. Pensa-se que resulta da transmissão efática de impulsos nervosos em áreas de desmielinização perto da zona de entrada do nervo trigêmeo (Jensen, 1982).

O tratamento da NT é baseado no controle da dor e para tal existem alguns métodos de tratamento medicamentosos que já foram consagrados na literatura como antiepiléticos, antiespasmódicos, lidocaína, além da cirurgia. Atualmente, a utilização de canabinoides tem sido sugerida como uma alternativa de tratamento para pacientes que não apresentam resultados satisfatórios na remissão da dor (Fiani, 2020).

A canábis é geralmente reconhecida como uma planta natural que é fumada ou ingerida para fins recreativos. No entanto, a utilização de canábis medicinal e de canabinoides aumentou em todo o mundo nos últimos anos, e atualmente assiste-se à sua produção sintética sob múltiplas formas (Grossman, 2022).

A canábis contém mais de 500 compostos, dos quais mais de 100 são classificados como Canabinoides. Dois canabinoides são de grande interesse médico: o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC é o principal componente ativo da canábis, que

contribui para as suas propriedades psicoactivas e analgésicas. O CBD também tem impacto na dor e apresenta propriedades anti-inflamatórias (Mücke, 2018).

Atualmente, os canabinoides proporcionam vários benefícios terapêuticos para o tratamento de várias condições clínicas, como náuseas/vómitos induzidos pela quimioterapia, espasticidade muscular, doença de Alzheimer, distúrbios alimentares e glaucoma (Abebe, 2019). Existe um entusiasmo e uma controvérsia considerável sobre o papel dos canabinoides na medicina da dor, tendo sido sugerida a sua utilização como potencial tratamento da neuropatia do trigémeo (Liang, 2004).

Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão de scope da literatura disponível, investigando a eficácia, indicações e protocolos terapêuticos empregados dos canabinoides na NT.

1. Materiais e métodos

1.1 Fontes de informação e pesquisa

A pesquisa foi efectuada nas bases de dados electrónicas *MEDLINE* via *PubMeb*, *Science Direct* e *LILACS* em 13 de fevereiro 2024 com os termos adequados a base de dados.

PubMed:

"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannabinoids"[All Fields] OR "cannabinoid"[All Fields] OR ("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinolic"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinols"[All Fields]) OR ("cannabinol"[MeSH Terms] OR "cannabinol"[All Fields] OR "cannabinolic"[All Fields] OR "cannabinols"[All Fields]) OR ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields]) OR ("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields] OR "cannabis s"[All Fields]) OR ("medical marijuana"[MeSH Terms] OR ("medical"[All Fields] AND "marijuana"[All Fields]) OR "medical marijuana"[All Fields])

AND

"trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal

neuralgia"[All Fields] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgias"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("tic"[All Fields] AND "doloureux"[All Fields]) OR "tic doloureux"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("fothergill"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fothergill disease"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trifacial"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trifacial neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trifacial"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields])) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("tic"[All Fields] AND "douloureux"[All Fields]) OR "tic douloureux"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("epileptiform"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "epileptiform neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("epileptiform"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields])) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "secondary trigeminal neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "secondary trigeminal neuralgias"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "idiopathic trigeminal neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "idiopathic trigeminal neuralgias"[All Fields])

Science Direct e LILACS:

(trigeminal neuralgia) AND (cannabinoids).

1.2 Seleção dos estudos e recolha de dados

Inicialmente, os artigos foram selecionados pelo título e resumos de acordo com a estratégia de busca descrita anteriormente. Os artigos que constavam em mais de uma base de dados foram considerados apenas uma vez. Posteriormente, os artigos que pareciam atender aos critérios foram recuperados em texto completo para avaliação e recolha de dados. Foram classificados aqueles que atenderam aos critérios de inclusão. Um número de identificação foi assignado a cada estudo elegível.

Os **critérios de inclusão** aplicados foram: artigos disponíveis e com texto integral redigidos em Português, Espanhol ou Inglês, não foram aplicados limites quanto a data de publicação. Os artigos foram selecionados de acordo com o tipo de publicação (ensaios clínicos, estudos experimentais, relatos de caso, série de casos).

Consideraram-se os **critérios de exclusão** desta análise, todos os estudos de revisões da literatura ou sistemática, estudos irrelevantes sendo considerados para revisão posterior aqueles que tratavam especificamente da canábis e da nevralgia do trigêmeo (Figura 1).

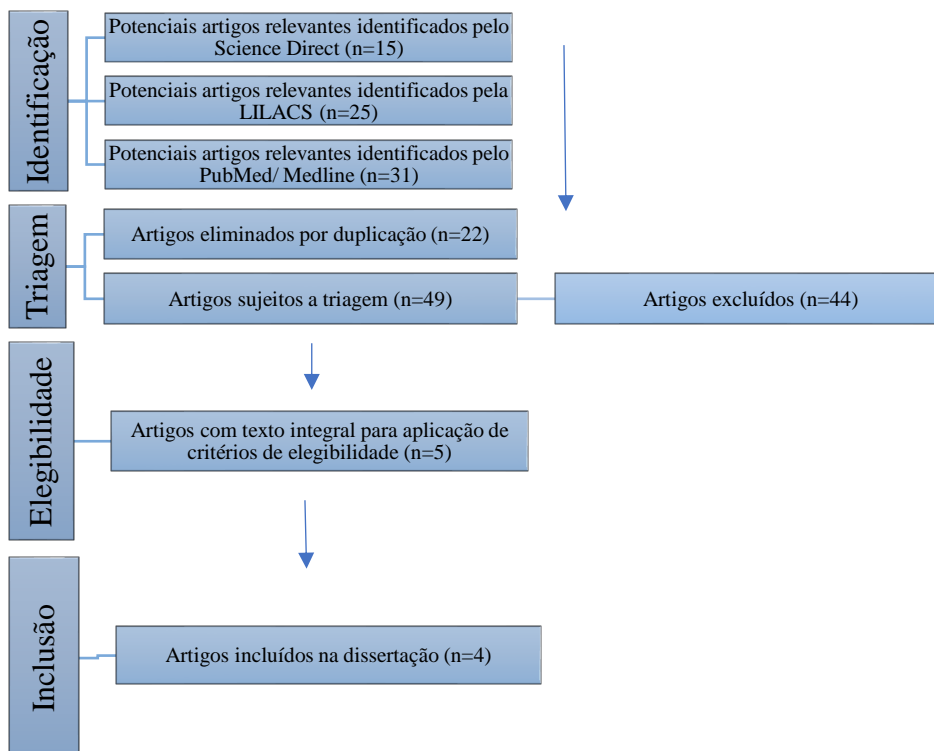


Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos (fonte própria).

1.3 Síntese de dados e análise

Os artigos seleccionados foram catalogados de acordo com o tipo, por dois revisores, de forma independente, que fizeram a correspondência entre os estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e em caso de desacordo um terceiro revisor mediou um acordo de consenso. A base de dados em Excel foi construída, classificando os estudos de acordo com o desenho da investigação, condição médica específica considerada, resultados medidos, composição da amostra, comparador, dose e via de administração. Os autores participaram na estruturação da revisão, seleção dos subtópicos e redação do manuscrito.

II – DESENVOLVIMENTO

1. Dor

A dor é uma condição extremamente complexa e subjetiva, e não é apenas um tipo de sensação, mas também reacções reflexas, aprendizagem, memorização, respostas emocionais e comportamentais a uma situação dolorosa. Embora não possa ser facilmente definida de forma objetiva da mesma forma que a pressão arterial, a temperatura, a frequência cardíaca e a frequência respiratória, a dor traz consigo um desconforto intenso e uma instabilidade capaz de alterar outros sinais vitais e, conseqüentemente, a hemodinâmica do doente (Araújo, 2015).

A dor é uma das causas mais frequentes de procura de cuidados médicos por parte dos doentes (Mäntyselkä, 2001) e a sua ocorrência é um acontecimento que afecta uma grande parte da população em algum momento das suas vidas, podendo ser considerada um problema de proporções epidémicas na maioria dos países, especialmente a dor crónica (Sessle, 2005).

Segundo o Observatório Nacional de Saúde, em 2002, a dor persistente definida como dor contínua ou recorrente com duração superior a seis meses e presente no último mês afeta 36% dos adultos, em cerca de metade a dor interfere nas suas actividades domésticas ou laborais, 35% estão insatisfeitos com o tratamento e 17% apresentam depressão. Estima-se que a dor persistente afecte em média, um em cada cinco europeus adultos e a prevalência possa variar entre os 11,5 e os 55,2% aumentando com a idade e afectando mais as mulheres do que homens. Em termos de impacto económico, estima-se uma

média de 14 dias de baixa por ano, o que representa mais de 290 milhões de euros por ano de custos salariais suportados pela Segurança Social (Batalha, 2016).

A dor é na atualidade um critério obrigatório para avaliação de pacientes, por se tratar de sintoma prevalente no decurso da maioria das doenças. A inclusão da dor como 5º sinal vital, com apropriado registro e consequente intervenção, assegura que todos os pacientes, incluindo os terminais, tenham acesso a medidas eficazes para o controle da dor (Araújo, 2015).

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2020) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante à associada a, uma lesão real ou potencial dos tecidos.

A dor é uma experiência psicofisiológica humana complexa. Os aspectos fisiológicos incluem diferentes processos: transdução, transmissão e modulação. A soma destes processos, quando integrados com os centros superiores do pensamento e das emoções, resulta na experiência humana da dor (Hupp, 2009).

Além disso, foram acrescentadas 6 notas para completar a definição de Dor (IASP, 2020):

1. A dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais.
2. A dor e a nocicepção são fenómenos diferentes. A dor não pode ser inferida unicamente da atividade dos neurónios sensoriais.
3. Através das suas experiências de vida, o indivíduo aprende o conceito de dor.
4. O relato de uma experiência de dor por uma pessoa deve ser respeitado.
5. Embora a dor tenha normalmente um papel adaptativo, pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.
6. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade de um ser humano ou um animal não humano sentir dor.

1.1 Classificação da dor

A dor pode ser classificada de acordo com o seu local de origem (periférica, central, visceral ou somática), o seu tempo de evolução e patologia física (aguda ou crónica) e o

seu mecanismo fisiopatológico (neuropático, nociplástico, nociceptivo ou misto) (Araújo, 2020).

No que respeita às dimensões temporais, os autores classificam a dor de acordo com o tempo em que a sensação dolorosa se manifesta no corpo e a sua duração. Assim, de acordo com Carvalho (1999), a dor pode ser classificada como aguda ou crónica.

A dor aguda se manifesta de forma transitória num período de tempo relativamente curto, de minutos a algumas semanas, associada a lesões de tecidos ou órgãos, ocorrendo assim após traumas, doenças, intervenções invasivas ou outras causas, como o enfarte agudo do miocárdio e a pneumonia. É autolimitada e resolve-se com a cicatrização do dano tecidular. Quando inadequadamente controlada, pode ser um fator de desenvolvimento de dor crónica (Anwar, 2016).

A dor crónica tem uma longa duração, variando entre três/seis meses e vários anos, e segue-se normalmente a um processo de doença ou mesmo a uma lesão sem que sejam evidentes danos nos tecidos. É de salientar que a dor crónica é uma das razões mais comuns para procurar assistência médica e faltar ao trabalho, pelo que pode ser considerada um problema de saúde pública (Elliott, 1999).

A dor crónica é uma das principais fontes de sofrimento humano e incapacidade (Goldber, 2011). A dor em si e muitas doenças associadas à dor crónica não constituem uma ameaça imediata à vida; as pessoas continuam a viver com a sua dor e, por conseguinte, estas condições são comuns tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (Dureja, 2014).

Em relação à fisiopatologia, a dor nociceptiva é causada por lesões nos tecidos que estimulam diretamente os receptores da dor, enquanto o sistema nervoso está intacto. Pode ser somática ou visceral, consoante a sua origem. A dor somática é normalmente descrita como uma sensação de picada ou aperto e pode ser superficial (pele) ou profunda (músculo, osso). A dor visceral é geralmente difícil de localizar, descrita como um estalido, pode ser irradiada e é frequentemente acompanhada por reacções autonómicas (Costa, 2007).

Ademais, a dor nociceptiva tem a importância de alertar o indivíduo sobre o perigo (Hill, 2017). Isso ocorre como uma codificação apropriada de estímulos nocivos e representa uma resposta fisiológica transmitida a um nível consciente quando os nociceptores no osso, músculo ou qualquer tecido do corpo são activados, referindo danos aos tecidos,

por sua vez, provocando reflexos coordenados e respostas comportamentais (Treede, 2008).

A dor neuropática é tipicamente iniciada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso periférico ou central, sem qualquer vantagem biológica (como um aviso), causando sofrimento e angústia (Treede, 2008). Tem sido definida como uma dor crónica causada por uma consequência direta de lesão ou disfunção dos axónios ou do corpo dos neurónios que provoca a interrupção da bainha de mielina, tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central (Backonja, 2003).

As dores neuropáticas constituem um conjunto heterogéneo de patologias com etiologias diversas, abrangendo desde o cancro até a diabetes. Adicionalmente, divergem em termos de localização, podendo as disfunções manifestarem-se em qualquer ponto ao longo do trajeto entre o recetor periférico e o cérebro (Jensen, 2002). A dor neuropática desencadeia mensagens de dor imprecisas para o tálamo e o córtex (Kremer, 2016), e a dor centralizada resulta numa amplificação do sistema periférico devido à disfunção persistente do nervo central (Arnold, 2016). Exemplos: Neuropatia diabética, nevralgia do nervo trigêmeo, nevralgia pós-herpética, outras neuropatias periféricas, entre outras (Araújo, 2020).

Apesar da heterogeneidade na etiologia e na localização anatómica, as dores neuropáticas partilham determinadas características, incluindo a dor em áreas com perda sensorial, a dor contínua (independente do estímulo), a dor evocada (dependente do estímulo), a hiperexcitabilidade, as sequelas, o somatório da dor e o envolvimento do sistema simpático (Koltzenburg, 1998; Jensen et al., 2001).

Nociplástica é a dor relacionada com a alteração da nociceção, apesar de existirem provas claras de que não existe qualquer dano tecidual real ou potencial que cause a ativação dos nociceptores periféricos ou provas de danos no sistema somatossensorial. Tem origem na plasticidade nociceptiva, que reflecte alterações na função das vias nociceptivas. Hipotetiza-se que resulta de uma desregulação neuronal persistente. Exemplos: fibromialgia, enxaqueca e síndrome do cólon irritável (Araújo, 2020).

A dor neuropática pode coexistir com a dor nociceptiva, designando-a a Organização Mundial de Saúde como dor mista, sendo que em algumas doenças a pessoa pode apresentar dor somática, visceral e neuropática, ao mesmo tempo ou cada uma delas separadamente, em diferentes momentos (WHO, 2012).

1.2 Fisiologia da dor

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

A classificação de um nociceptor é baseada na classificação da fibra nervosa e na sua extremidade terminal. Existem dois tipos de fibras nervosas: uma de pequeno diâmetro, não mielinizada que conduz o impulso nervoso de forma lenta (7,2 km/h) chamada de fibras C, e outra de diâmetro maior, levemente mielinizada e que conduz impulsos nervosos de forma rápida (72 km/h) chamadas de fibras A δ . Os nociceptores das fibras-C respondem a vários estímulos como térmico, mecânico e estímulos químicos. Já os nociceptores das fibras-A δ são de dois tipos e respondem a estímulos mecânicos e mecanotermiais (Kopf, 2010).

As fibras A, de diâmetro intermediário (2 a 6 μ m), são mielinizadas e apresentam uma velocidade de condução também intermediária, modulando a primeira fase da dor, que é mais aguda ou semelhante a uma pontada. Em contraste, as fibras C, de diâmetro pequeno (0,4 a 1,2 μ m), não são mielinizadas e têm uma velocidade de condução lenta, sendo responsáveis pela segunda dor ou dor difusa, caracterizada por uma sensação de queimação persistente (Messlinger, 1997).

As fibras A δ desempenham um papel na primeira fase da dor, que é rápida e intensa, geralmente descrita como picada ou ferroadada, sendo sensíveis a estímulos mecânicos intensos, como os provenientes de mecanorreceptores de alto limiar. Por outro lado, as fibras C desencadeiam uma segunda fase de dor mais difusa e persistente, formando na periferia receptores de alto limiar para estímulos térmicos e/ou mecânicos (Besson, 1997).

Desde o momento do estímulo até a percepção da dor, existe um conjunto de substâncias e mecanismos (Derbyshire, 2004).

De forma simplificada, pode ser considerado como uma cadeia de três-neurônios, com o neurônio de primeira ordem originado na periferia e projetando-se para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira

ordem projeta-se para o córtex cerebral (Messlinger, 1997). Assim, de uma forma geral, pode ser resumido em 4 etapas principais: 1) Transdução, 2) Transmissão, 3) Modulação e 4) Percepção, como pode se observar na figura 2 (Derbyshire, 2004).

A transdução refere-se à conversão de estímulos físicos ou químicos periféricos nocivos em estímulos elétricos nos nociceptores, desencadeando potenciais de ação que podem resultar em experiência sensorial de dor (Derbyshire, 2004).

A transmissão desses sinais dolorosos ocorre por meio de neurônios de primeira, segunda e terceira ordem, conduzindo a dor desde a periferia até o córtex cerebral, onde diferentes tipos de fibras, como as A delta mielinizadas e as C não mielinizadas, são responsáveis por transmitir diferentes qualidades de dor. A modulação da dor, especialmente no corno dorsal da medula, pode suprimir ou intensificar a sensação dolorosa, dependendo das necessidades adaptativas do organismo (Derbyshire, 2004).

A percepção da dor envolve a integração de estímulos nocivos com áreas corticais e do sistema límbico, sendo influenciada por fatores cognitivos, emocionais e expectativas, o que pode explicar a natureza complexa e variável da dor, especialmente em casos de dor crônica, onde o dano tecidual nem sempre corresponde à intensidade da dor percebida (Derbyshire, 2004; Tracey, 2007).

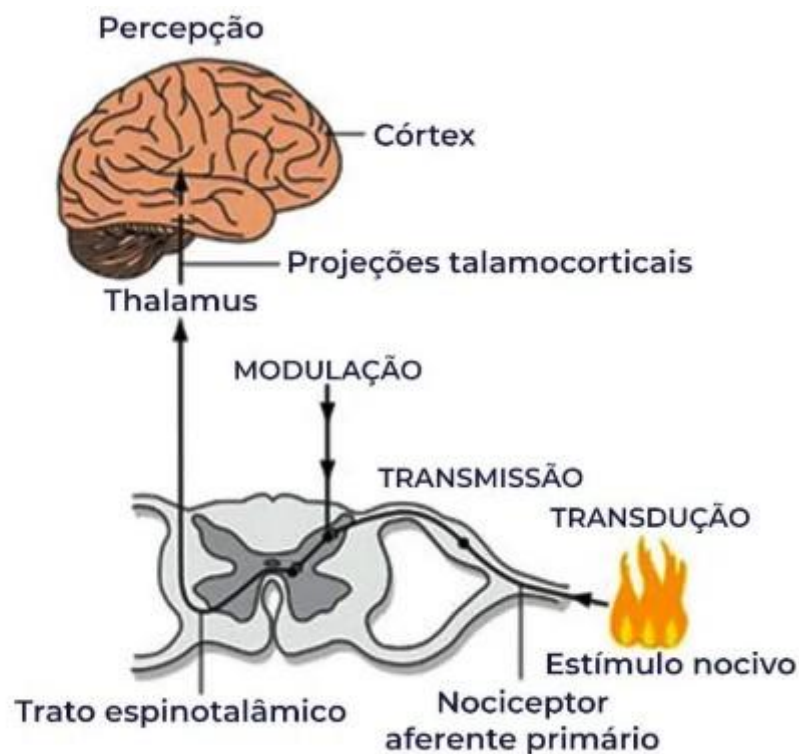


Figura 2: Mecanismo da nocicepção da dor. Adaptado de Catherine Smyth. Dor crônica - O BLOG. (<https://www.dorcronica.blog.br/fisiopatologia-da-dor/>).

1.3 Via ascendente e descende da dor

A Teoria do Portão, proposta por Melzack e Wall em 1965, oferece um modelo explicativo da fisiopatologia da dor. Segundo essa teoria, a modulação da experiência da dor ocorre em três níveis: periferia, medula espinal e cérebro, considerados os principais "portões de controle". Esse controle se dá tanto de forma ascendente, inibindo ou facilitando a condução do estímulo da periferia para o cérebro, quanto de forma descendente, do cérebro até os cornos posteriores da medula (Bastos, 2005).

A teoria do portão admite a existência de um mecanismo neuronal (porta ou portão), localizado nos cornos posteriores da espinal-medula que funciona deixando ou não passar o fluxo de impulsos elétricos desde as fibras aferentes primárias até o sistema nervoso central. O grau segundo o qual a porta abre ou fecha é terminado pelo equilíbrio da actividade das vias aferentes primárias (fibras A β e A δ , C) e pelas influências descendentes do cérebro (Batalha, 2016).

A abertura e o fechamento do "portão", que regula a transmissão da informação dolorosa ao longo das vias nervosas, são controlados por mediadores químicos produzidos pelo sistema nervoso, conhecidos como neurotransmissores. Esses neurotransmissores, produzidos após uma lesão, podem abrir o portão, a menos que sua ação seja bloqueada por neurotransmissores inibitórios, como a serotonina e as encefalinas (Bastos, 2005). Então, podemos dizer que a porta abre pela acção de neurotransmissores de excitação e fecha pela libertação de neurotransmissores de inibição (Batalha, 2016).

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

A informação sobre a dor é conduzida da medula espinal ao encéfalo por meio de vias ascendentes da dor. As fibras A δ e C entram na medula espinal pela raiz dorsal dos nervos espinais e fazem suas sinapses nas lâminas específicas (Purves, 2005). As informações nociceptivas recebidas pelos neurônios sensoriais periféricos seguem por neurônios do trato ascendente, que ativam o sistema tálamo-cortical, produzindo a consciência da sensação de dor (Schaible, 2004).

Admite-se igualmente, um mecanismo de controlo do portão por via descendente desde os centros corticais superiores (Batalha, 2016).

1.4 Controle exógeno da dor (via descende)

Em 1911, Head e Holmes postularam a existência de um sistema modulatório de dor descendente, que foi retomada com a elaboração da teoria da comporta por Melzack e Wall (1965) (Paccola, 2008). Segundo esta teoria, as fibras A β de baixo limiar e fibras C de alto limiar modulam a atividade de interneurônios inibitórios localizados na medula espinhal. Os interneurônios inibitórios normalmente reduzem os estímulos eferentes de neurônios de projeção espontaneamente ativos, os quais retransmitem informações sensoriais ao cérebro. A ativação de fibras A β de baixo limiar, as quais normalmente transmitem estímulos não-dolorosos, aumenta os efeitos inibitórios de interneurônios sobre os neurônios de projeção, reduzindo com isso a transmissão de estímulos dolorosos ao cérebro (Hudspith et al., 2006).

De forma geral, a modulação da dor é um processo fisiológico importante que utiliza uma rede de comunicação do SNC envolve liberação de peptídeos opioides, aminas biogénicas e outros transmissores. A expressão de diversos padrões de experiência nociceptiva revela a plasticidade do sistema nervoso e a sabedoria do organismo em tentar preservar a homeostase em um ambiente nocivo (Riedel, 2001).

A abordagem dos quadros dolorosos é frequentemente complexa (Gleed, 2006). Uma estratégia eficaz para melhorar a resposta terapêutica é a adoção da analgesia preventiva, que implica iniciar o tratamento farmacológico antes do dano tecidual ocorrer. Essa abordagem visa inibir a sensibilização periférica e central, resultando na redução da dor pós-operatória e na diminuição do tempo de recuperação do paciente. Além disso, a combinação de fármacos analgésicos e técnicas sinérgicas, como a analgesia multimodal, é outra estratégia vantajosa. A analgesia multimodal atua em diferentes pontos dos mecanismos fisiopatológicos da dor, permitindo o uso de doses menores e reduzindo os efeitos colaterais das drogas (Kumazawa, 1998).

1.5 Avaliação da dor

A dor ao fazer parte das variáveis subjetivas requer que na sua avaliação, se valorize a percepção de quem a experiência. Por esta razão, a autoavaliação é o modelo de ouro na

sua avaliação (Batalha, 2005). A orientação de todo o tratamento é feita de acordo com a evolução da intensidade da dor (Batalha, 2016).

Os níveis de intensidade da dor são medidos na consulta inicial, após o tratamento e periodicamente, de acordo com as diretrizes (Booss, 2000).

A **Escala Visual Analógica (EVA)** é um método de referência para avaliar a dor, tanto aguda quanto persistente, utilizando uma régua de 10 centímetros sem âncoras. Apresenta propriedades psicométricas satisfatórias, como uma alta correlação entre as apresentações horizontal e vertical e validade preditiva antes e após o tratamento (Batalha, 2016). A Escala Visual Analógica consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 10 centímetros de comprimento (Figura 3), que tem assinalada numa extremidade a classificação “Sem Dor” e, na outra, a classificação “Dor Máxima”. (DGS, 2003).



Figura 3. Escala Visual Analógica (EVA). Adaptado DGS, 2003

A **Escala Numérica (NRS)**, por sua vez, é uma alternativa com 10 números discretos, frequentemente utilizada após a EVA para avaliar dores agudas ou crônicas, podendo ser apresentada oralmente ou por meio de um instrumento físico, como observado na figura 4. (Batalha, 2016).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Figura 4. Escala Numérica (NRS), Adaptado DGS, 2003.

Já as **Escalas de Faces (Figura 5)** empregam desenhos animados ou representações ilustradas com gravuras de rostos para descrever os diferentes graus de dor, com a premissa de que crianças desde os três meses podem distinguir várias expressões faciais, embora essa habilidade amadureça em torno dos nove a dez anos, e que existe uma expressão facial universal da dor reconhecível por volta dos seis anos (Batalha, 2016).

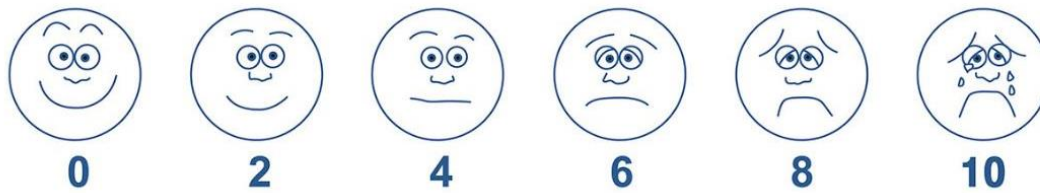


Figura 5. Escala de Faces. Adaptado de Wong-Baker FACES Foundation.

A maioria das escalas mede a dor de 0 a 10 pontos em que a maior pontuação implica mais dor. A categorização depende do critério usado. A regra habitualmente usada em todas as escalas de 0 a 10 para o valor que indica necessidade de intervenção farmacológica é um valor ≥ 3 , ou seja, uma dor moderada. A categorização da dor depende da amplitude da escala, mas numa escala de 0 a 10 pontos o critério habitualmente usado é (Batalha, 2016):

- sem dor; 1-3 dor ligeira; 3-7 dor moderada; 7-10 dor intensa (Breivik, 2008)
- sem dor; 1-3 dor ligeira; 3-6 dor moderada; 6-9 dor intensa; 9-10; dor muito intensa (DGS, 2003).

A disponibilidade de pontuações de dor fornecerá informações importantes sobre a presença e a intensidade dos problemas de dor (Booss, 2000)

Os doentes são questionados sobre se estão a sentir dor e em seguida, é-lhes pedido que classifiquem a intensidade da sua dor utilizando a escala de classificação numérica (NRS) Escala Visual de Analógica (EVA) ou o número indicado por cada doente é a pontuação da dor e deve ser documentado no registo médico. A presença de dor em qualquer nível é uma indicação para que o prestador de cuidados de saúde efetue uma avaliação adicional e inicie intervenções destinadas a promover o alívio da dor, conforme clinicamente indicado (Booss, 2000).

A documentação dos valores da dor de uma forma sistemática e consistente é um mecanismo importante para promover a identificação da dor não aliviada ao nível dos cuidados individuais do doente. É também o primeiro passo para a implementação de um padrão único de cuidados e de uma abordagem de todo o sistema para melhorar a gestão da dor (Booss, 2000).

A perceção, resposta, avaliação e tratamento da dor são modificados por inúmeros fatores que mútua e simultaneamente podem influenciar positiva ou negativamente a experiência

de dor das pessoas. Os instrumentos disponíveis para avaliar a intensidade da dor não incorporam os aspectos contextuais que influenciam a experiência dolorosa. Por essa razão, os profissionais de saúde devem estar informados sobre o modo como a percepção da dor pode ser influenciada por estes fatores e inclui-los subjetivamente na avaliação (Batalha, 2016).

2. NEURALGIA TRIGEMINAL

2.1 Conceito e etiopatogenia da nevralgia do trigêmeo

A nevralgia do trigêmeo é uma das doenças clássicas da dor neuropática caracterizada por episódios recorrentes de dor intensa e lancinante sentida numa ou mais divisões da distribuição do trigêmeo, quer espontaneamente, quer por estimulação tátil suave de um ponto de gatilho na face ou na cavidade oral (Fromm, 1989).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2020), a dor neuropática é "a dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial". A dor orofacial neuropática (NOP) é uma condição de dor crónica que envolve a cabeça, a face e (ou) o pescoço e está associada a uma disfunção ou lesão primária do sistema nervoso (Klasser, 2012). A NOP episódica (frequentemente designada por nevralgia paroxística) inclui patologias como a nevralgia do trigêmeo (NT), que se caracteriza por episódios unilaterais curtos de dor paroxística aguda intensa, que pode ser desencadeada por um estímulo e se apresenta mais frequentemente nos dois ramos inferiores (V2 e V3) do nervo trigêmeo (Zakrzewska, 2004).

2.2 Nervo trigêmeo

O nervo trigêmeo (Figura 6) é um nervo misto, sendo o componente sensorial consideravelmente maior. Ele possui uma raiz sensorial e uma raiz motora. A raiz sensorial é formada pelas extensões centrais dos neurônios sensoriais localizados no gânglio trigeminal (ou gânglio semilunar, ou gânglio de Gasser), que está localizado no cavum trigeminal sobre a parte petrosa do osso temporal (Machado, 2007).

As extensões periféricas dos neurônios sensoriais do gânglio trigeminal formam distalmente os três ramos ou divisões do nervo trigêmeo: o nervo oftálmico, o nervo

maxilar e o nervo mandibular, responsáveis pela sensibilidade somática geral de grande parte da cabeça (Machado, 2007).

No lado côncavo do gânglio, o tronco nervoso penetra, enquanto no lado convexo encontram-se os três ramos terminais do nervo trigêmeo: o nervo oftálmico, que deixa o crânio através da fissura orbital superior, o nervo maxilar, que deixa o crânio através do forame redondo, e o nervo mandibular, que deixa o crânio através do forame oval (Teixeira, 2008).

O ramo oftálmico inerva o terço superior da face, a glândula lacrimal, a conjuntiva do globo ocular e a pálpebra superior, a parte superior da mucosa nasal, a pele da testa e parte anterior do couro cabeludo, a pálpebra superior e a parte superior do nariz (Lopez, 2004).

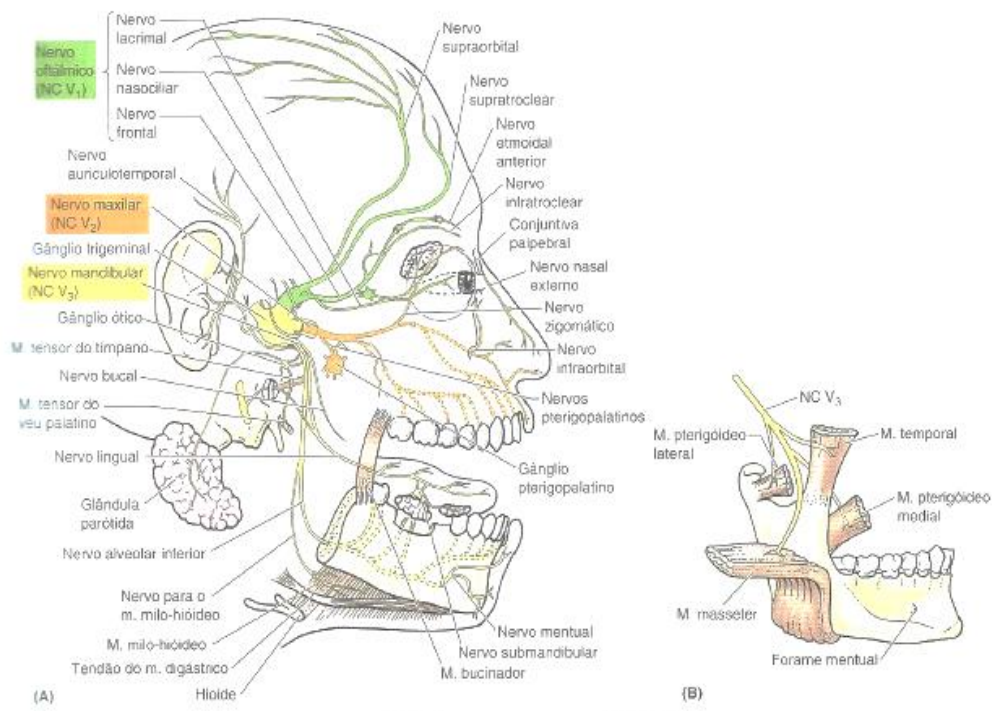


Figura 6. Nervo trigêmeo (Adaptado de Moore, 2019).

O ramo maxilar inerva o terço médio da face, ou seja, a pele do lábio superior, a membrana mucosa dos seios maxilares, a conjuntiva da pálpebra inferior, a parte inferior do nariz, o interior da bochecha, o palato duro e a pele da pálpebra inferior (Lopez, 2004).

O ramo oftálmico e o ramo maxilar são apenas sensitivos (Moore, 2019). No entanto, o nervo mandibular é misto. Suas fibras inervam a membrana mucosa do lábio inferior, o assoalho da boca, as membranas mucosas da mandíbula, a região inferior das bochechas, os dois terços anteriores da língua, as gengivas e o arco dental inferior, a pele do queixo e a parte posterior da têmpora. As fibras motoras inervam os músculos: masseter, temporal, pterigoideo externo, pterigoideo interno, milo-hióideo, ventre anterior do músculo digástrico e músculo martelo (Lopez, 2004).

2.3 Classificação da neuralgia trigeminal

Na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleia (IHS, 2018), a dor causada por uma lesão ou doença do nervo trigêmeo é categorizada em NT e neuropatia trigeminal dolorosa. A NT é subdividida em três tipos principais (Quadro 1) de acordo com a origem da dor: clássica, idiopática ou secundária. A forma clássica refere-se a casos de dor sem causa aparente, embora também possa ser atribuída à compressão neurovascular. Na forma idiopática, não são detectadas alterações neurofisiológicas ou em ressonância magnética, enquanto uma causa subjacente pode ser identificada na NT secundária. Por outro lado, a neuropatia trigeminal dolorosa é classificada em diferentes tipos de acordo com sua origem.

Classificação da neuralgia Trigeminal

-
- ❖ **Neuralgia clássica do trigêmeo**
 - Neuralgia clássica do trigêmeo, puramente paroxística
 - Neuralgia clássica do trigêmeo com dor contínua concomitante
 - ❖ **Neuralgia do trigêmeo secundária**
 - Neuralgia do trigêmeo atribuída à esclerose múltipla
 - Neuralgia do trigêmeo atribuída a lesão ocupando espaço
 - Neuralgia do trigêmeo atribuída a outra causa
 - ❖ **Neuralgia do trigêmeo idiopática**
 - Neuralgia idiopática do trigémio, puramente paroxística
 - Neuralgia idiopática do trigémio com dor contínua concomitante
 - ❖ **Neuropatia trigeminal dolorosa**
 - Neuropatia trigeminal dolorosa atribuída ao herpes zoster
 - Neuralgia pós-herpética do trigêmeo
 - Neuropatia trigeminal dolorosa pós-traumática
 - Neuropatia trigeminal dolorosa atribuída a outra doença
 - Neuropatia trigeminal dolorosa idiopática
-

Quadro 1. Classificação da neuralgia Trigeminal (Adaptado da 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios de Cefaleia, IHS, 2018).

Numa típica neuralgia do trigêmeo, os doentes queixam-se de dores agudas, breves, unilaterais e intensas, muitas vezes desencadeadas por estímulos mecânicos ligeiros.

Tocar, falar, beber, fazer a barba, lavar a cara, escovar os dentes e estar ao vento podem desencadear um ataque. Normalmente, a dor é descrita como um choque na área periférica do dermatoma individual em direção ao olho ou ao ouvido. Posteriormente, em questão de segundos ou minutos, o paroxismo cessa, proporcionando um intervalo livre de dor que pode durar horas ou até dias (Liang, 2004).

A NT clássica geralmente resulta da compressão da raiz do nervo por um vaso sanguíneo tortuoso, sendo a artéria cerebelar superior implicada em 58%-75% dos casos (Kress, 2006). A compressão venosa ocorre com menos frequência (10%), sendo o contato simples comum. As técnicas de imagem podem distinguir a compressão neurovascular significativa (Blitz, 2018).

A NT secundária se manifesta como paroxismos recorrentes de dor facial unilateral que preenchem os critérios diagnósticos de NT, seja puramente paroxística ou com dor contínua ou quase contínua, em pacientes com uma doença subjacente estabelecida reconhecida como a causa da neuralgia. Aproximadamente 15% dos casos de NT são secundários (Cruccu, 2008).

Características clínicas sugestivas de NT secundária incluem início antes dos 50 anos, envolvimento bilateral, envolvimento do ramo V1 e sinais de disfunção sensorial além da dor. A compressão extra-axial, frequentemente devido a tumores, é a causa mais comum de NT secundária em adultos, enquanto lesões intra-axiais devido a EM são mais frequentes em pacientes mais jovens. Tumores, como meningiomas e neuromas, ao longo da trajetória do nervo ou dentro da fossa posterior, contribuem com 3%-9,4% dos casos (Leclercq, 2013).

A NT secundária também pode resultar de doenças ósseas do crânio, malformações arteriovenosas, fístulas durais, infartos, infecções ou outras condições sistêmicas (Cruccu, 2008).

Em contraste com a NT clássica, causada por compressão neurovascular (mecanismo de Janetta), a NT secundária relacionada com a EM causada por lesões inflamatórias afeta doentes mais jovens, é mais frequentemente bilateral e é acompanhada por défices sensoriais (neuropatia trigeminal) e dor entre ataques de NT em aproximadamente 30% dos doentes com EM (IHS, 2004). Relata-se que a dor surge da transmissão efática de impulsos nervosos em áreas de desmielinização perto da zona de entrada do nervo trigêmeo (Jensen, 1982).

A NT é provavelmente a síndrome de dor neuropática mais reconhecida na EM. A prevalência varia entre 1,9% e 6,3% (Hooge, 1995). As características clínicas são semelhantes às da forma idiopática, com ausência de perda sensorial e presença de pontos desencadeadores, descritos pelos pacientes como uma descarga elétrica. O primeiro ramo raramente está envolvido sozinho, havendo envolvimento dos segundos e/ou terceiros ramos em aproximadamente 90% dos casos (Cruccu, 2009).

Os pacientes com NT atípica também relatam uma dor unilateral, aguda e lancinante, que tem origem num epicentro na zona de gatilho. Esta entidade clínica difere da NT típica pelo facto de, além da dor lancinante episódica, existir um componente de dor mais persistente, tipo dor surda ou queimadura (Cusick, 1981).

Na NT neuropática, a descrição da dor nesta condição é geralmente constante e associada à alodinia e perda sensorial proeminente (Burchiel, 2000). A principal diferença entre a NT típica e a NT neuropática é a localização e gravidade da lesão do nervo. Quando é mínima e a lesão do nervo na zona de entrada da raiz resulta em NT, enquanto lesões mais distais resultam em dor neuropática (Burchiel, 1991).

2.4 Diagnóstico diferencial

A neuralgia do trigêmeo (NT) é diagnosticada principalmente através de uma história e exame detalhados. Apesar de muitas vezes ser percebida como simples, o seu diagnóstico diferencial (Quadro 2) apresenta desafios devido a sobreposições significativas com outros distúrbios neuropáticos, cefaleias neuralgiformes e dores orofaciais (Lambru, 2021).

Diagnósticos diferenciais para nevralgia trigeminal	
Causas dentárias	Cárie dental
	Pulpite
	Sensibilidade dentária
	Doença periodontal
	Pericoronarite
	Dente quebrado
	Osteíte alveolar
Causas do seio	Sinusite maxilar
Causas das glândulas salivares	Cálculo salivar
Causas da articulação temporomandibular	Disfunção temporomandibular
Dor neuropática	Glossofaríngeo nevralgia
	Nevralgia do nervo intermédio
	Nevralgia pós-herpética
	Neuropatia Trigeminal pós-traumática
	Neuropatias dolorosa do trigêmeo

	Dor dentária atípica
	Síndrome da ardência bucal
Cefalalgias autonómicas do trigêmeo	SUNCT/SUNA
	Hemicrania paroxística
	Cefaleia em salvas
	Hemicrania contínua
Outras	Dor facial idiopática persistente
	Cefaleia lancinante primária
SUNA - ataques de cefaleias de curta duração neuralgiformes unilaterais com sintomas autonómicos cranianos; SUNCT, ataques de cefaleias unilaterais neuralgiformes de curta duração com injeção e lacrimejamento da conjuntiva.	

Quadro 2. Diagnóstico diferencial. (Adaptado de Lambru, 2021.)

Dada a sua localização intraoral frequente, a neuralgia do trigêmeo pode inicialmente ser confundida com dor dentária. Radiografias dentárias podem ajudar no diagnóstico, especialmente quando a dor se apresenta como maçante e dolorosa. O reconhecimento rápido do perfil temporal da neuralgia do trigêmeo, caracterizado pelo início e término abruptos da dor aguda ou elétrica desencadeada por um toque leve em outra parte, ajuda a evitar extrações dentárias desnecessárias (Cheshire, 2005).

É imperativo descartar a dor facial originária não só de problemas dentários, mas também, cefaleia autonómica trigeminal (através da avaliação de sinais autonómicos), ou secundária a infeção por herpes zoster facial ou trauma facial ipsilateral (Dworkin, 1996). A desordem da articulação temporomandibular também deve ser considerada, juntamente com a possibilidade de dor facial idiopática persistente. Além disso, outras neuralgias como a glossofaríngea, nervo intermediário, ou neuralgias dos ramos terminais devem ser consideradas (Latorre, 2023).

As cefaleias autonómicas trigeminais representam síndromes de dor facial raras, episódicas e unilaterais, distinguíveis da neuralgia do trigêmeo pela presença de características autonómicas paroxísticas. Os sintomas podem incluir rubor facial, transpiração, injeção conjuntival, rinorreia, lacrimejamento, ptose ou inchaço periorbital. As cefaleias autonómicas trigeminais englobam a cefaleia em salvas, hemicrania paroxística, hemicrania contínua e cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (SUNCT) (Casucci, 2004).

2.5 Tratamento

O tratamento das perturbações relacionadas com a dor neuropática trigeminal continua a representar um desafio terapêutico significativo (Liang, 2007). Um diagnóstico preciso é crucial para um tratamento eficaz, dado que o manejo da NT requer uma abordagem

específica. Por exemplo, certos medicamentos antiepiléticos demonstram eficácia no alívio da NT, ao passo que analgésicos tradicionais oferecem pouco alívio (Cheshire, 1997).

Com base nos mecanismos neuronais subjacentes à dor neuropática, qualquer intervenção capaz de atenuar a hiperexcitabilidade mostra-se passível de ser benéfica (Jensen, 2002). No entanto, tratamentos abortivos não são úteis no tratamento da NT devido à brevidade dos ataques. A base do tratamento são os tratamentos farmacológicos preventivos. No entanto, os tratamentos agudos que atuam rapidamente têm de ser utilizados ocasionalmente em caso de exacerbação grave. As intervenções cirúrgicas estão reservadas para os doentes que não respondem ou não toleram adequadamente as terapêuticas medicamentosas (Lambriu, 2021).

O arsenal de tratamentos preventivos para a NT é utilizado há várias décadas, mas a qualidade da base de provas é fraca e existem poucos ensaios controlados aleatórios de alta qualidade. Embora estes tratamentos não sejam apoiados por ensaios controlados e aleatorizados de boa qualidade, a experiência clínica com alguns destes fármacos (em particular a carbamazepina, a oxcarbazepina, a lamotrigina, a gabapentina, a pregabalina, o baclofeno e a toxina botulínica tipo A) é boa, resultando num controlo significativo da dor, embora ainda exista uma necessidade substancial não satisfeita de fármacos mais eficazes e mais bem tolerados (O'Callaghan, 2020).

O termo "anticonvulsivante" é um nome inespecífico para uma série de compostos originalmente introduzidos para o tratamento de crises epiléticas, mas com uma variedade de outros mecanismos de ação. Para além das suas propriedades antiepiléticas, estes fármacos têm também sido utilizados no tratamento de várias condições de dor crónica, em particular a dor neuropática (Jensen, 2002).

A justificação para a utilização de medicamentos antiepiléticos remonta à descrição de Trousseau, em 1853, da nevrálgia do trigémeo sob o termo "névralgie épileptiforme", que observou assemelhar-se aos cercos comportamentais abruptos que caracterizam alguns tipos de crises epiléticas. Quando os fármacos antiepiléticos ficaram disponíveis, esta associação fenomenológica levou a ensaios bem-sucedidos com fenitoína na década de 1940 (Cheshire, 1997).

A carbamazepina e a fenitoína foram os primeiros anticonvulsivantes a serem utilizados em ensaios clínicos controlados. Os estudos demonstraram que estes agentes aliviam a

neuropatia diabética dolorosa e os ataques paroxísticos na nevralgia do trigémeo (Jensen, 2002). Vários ensaios não controlados indicaram que a fenitoína é útil inicialmente em cerca de 60% dos doentes com nevralgia do trigémeo, diminuindo para cerca de 25% a longo prazo (Cheshire, 1997, Sindrup, 2002).

A fenitoína exerce o seu efeito estabilizador da membrana através do bloqueio dos canais de sódio, sendo geralmente considerado que a fenitoína reduz a excitabilidade neuronal das fibras da dor principalmente através deste mecanismo. (Jensen, 2002).

Com base na ideia de que o perfil temporal e a natureza abrupta dos ataques dolorosos eram semelhantes aos observados nas convulsões, os agentes antiepilépticos foram os primeiros a serem utilizados para o tratamento da nevralgia do trigémeo. Na revisão feita por Liang (2004), foram incluídas extensas revisões que apoiam a utilização de agentes antiepilépticos para a nevralgia do trigémeo.

Embora a nevralgia do trigémeo seja, em muitos aspectos, diferente da epilepsia, partilha a característica da descarga neural paroxística. Por conseguinte, os medicamentos que estabilizam as membranas neurais ou que aumentam a inibição segmentar trigeminal alérgica ao ácido gama aminobutírico (GABA) podem ser capazes de atenuar a transmissão dessa descarga (Trousseau, 1953).

A carbamazepina e a oxcarbazepina são as opções de tratamento de primeira linha para a NT e oferecem um controlo inicial significativo da dor em quase 90% dos doentes (Cruccu, 2020), embora este possa não ser sustentado a longo prazo. O benefício destes fármacos é compensado pelos efeitos adversos, que levam à interrupção do tratamento em até 40% dos doentes (O'Callaghan, 2020).

A carbamazepina é o único fármaco com evidência de classe I (grau de recomendação A) (Latorre, 2023), aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como tratamento da nevralgia do trigémeo, sendo atualmente considerado o fármaco de eleição para a nevralgia do trigémeo. No tratamento da nevralgia do trigémeo, o número necessário para tratar para obter um doente com pelo menos 50% de alívio da dor (NNT) é de 1,7 (Sindrup, 2002).

Embora com um grau de certeza relativamente baixo, foram estabelecidas duas linhas principais de tratamento. Tratamentos de primeira linha: monoterapia com bloqueadores dos canais de sódio e tratamentos de segunda linha a lamotrigina e o baclofeno (classe II, grau de recomendação B). A monoterapia com lamotrigina é recomendada se os

medicamentos de primeira linha forem contraindicados ou não forem tolerados. O baclofeno é normalmente utilizado em associação com outros medicamentos, embora também possa ser útil em monoterapia (Latorre, 2023).

A utilização de anticonvulsivantes mais antigos, como a carbamazepina, é muitas vezes complicada por fatores farmacocinéticos e por acontecimentos adversos frequentes (Jensen, 2002). Além de ser conhecida pela sua interação metabólica com outros medicamentos, o que pode ser problemático em pessoas idosas com comorbilidades (Lambriu, 2021).

Muitos pacientes suportaram efeitos adversos tolerados, como tonturas, sonolência, diplopia e vertigens. No caso de idosos, complicações como doença cardíaca, retenção de água, diminuição da osmolaridade e hiponatremia podem ocorrer durante o tratamento com carbamazepina (Jensen, 2002). Em pacientes com esclerose múltipla, é possível observar efeitos adversos, incluindo um agravamento reversível (Solaro, 2005).

Os efeitos secundários incluem sedação, perturbações na marcha e alterações hematológicas. A ativação de sistemas enzimáticos microssomais pode influenciar o metabolismo do fármaco. Existe uma relação dose-efeito com a carbamazepina, sendo difícil atingir concentrações plasmáticas terapêuticas em pacientes sensíveis aos seus efeitos adversos (Jensen, 2002).

A oxcarbazepina causa menos efeitos secundários e tem um menor potencial de interações medicamentosas do que a carbamazepina, embora seja mais provável que cause uma depressão excessiva do sistema nervoso central ou hiponatremia relacionada com a dose. A tolerabilidade de ambos os medicamentos está relacionada com o género; as mulheres são significativamente menos tolerantes (Lambriu, 2021).

A lamotrigina pode ser utilizada em pacientes que não toleram a carbamazepina e a oxcarbazepina, ou como terapia adicional para aumentar a eficácia. Geralmente, está associada a menos efeitos colaterais do que a carbamazepina e a oxcarbazepina. A dose de lamotrigina deve ser aumentada lentamente, uma vez que a incidência de erupção cutânea induzida por lamotrigina é bem reconhecida como dependente da dose e da titulação. Cerca de 10% das pessoas que tomam lamotrigina desenvolvem reações cutâneas adversas benignas. No entanto, condições potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson, podem ocorrer raramente (Bendtsen, 2019, Mockenhaupt, 2005).

Com base em evidências consideradas de baixa a muito baixa qualidade, a Academia Europeia de Neurologia (EAN) recomenda a consideração da lamotrigina, gabapentina, toxina botulínica tipo A, pregabalina, baclofeno e fenitoína, seja como monoterapia ou em combinação com carbamazepina ou oxcarbazepina (Quadro 3), quando os medicamentos de primeira linha falham devido à eficácia ou tolerabilidade. Durante episódios agudos, a administração hospitalar pode ser necessária para a titulação de medicamentos antiepilépticos, reidratação e infusão intravenosa de fosfenitoína ou lidocaína (Bendtsen, 2019).

No tratamento a longo prazo, destaca-se que a carbamazepina (200–1200 mg/dia) ou oxcarbazepina (300–1800 mg/dia) permanecem como as opções mais eficazes, especialmente nos estágios iniciais da NT. Essas dosagens devem ser tituladas individualmente e ajustadas de acordo com as necessidades ao longo do tempo, com ênfase na observação de que a carbamazepina apresenta uma janela terapêutica estreita (Bendtsen, 2019).

Medicação	Recomendação	Qualidade de evidência	Aplicação	Comentários
Carbamazepina (200-1200 mg/dia)	Forte	Moderado	Tratamento de longo prazo	Primeira linha
Oxcarbazepina (300-1800 mg/dia)	Forte	Muito baixa	Tratamento de longo prazo	Experiência clínica Primeira linha Menos efeitos adversos que a Carbamazepina
Lamotrigina	Fraco	Muito baixa	Tratamento de longo prazo	Monoterapia ou terapia complementar
Gabapentina	Fraco	Baixo	Tratamento de longo prazo	Monoterapia ou terapia complementar
Toxina botulínica tipo A	Fraco	Muito baixa	Tratamento de médio prazo	Terapia complementar

Quadro 3. Diretrizes de tratamento da NT segundo Academia Europeia de Neurologia (Adaptado de Pergolizzi Jr, 2022).

Para os indivíduos que são refratários ao tratamento médico, as opções cirúrgicas incluem frequentemente abordagens ablativas, descompressivas ou de ressecção altamente invasivas (Fiani, 2020). Entretanto, na NT clássica até 30% dos pacientes submetidos à descompressão microvascular podem não relatar melhora nos casos de NT clássica (Jannetta, 1967).

1. CANABINOIDES

No decorrer do século XIX, os estudos acerca da *Canábis Sativa L.* aumentaram, dando início a ensaios com a planta. Por volta de 1930, surgiram os primeiros constituintes ativos da planta isolados, como o canabinol (CBN), seguido pelo CBD, e somente em 1964, o THC. Após diversos estudos sobre a síntese desses compostos, foram descobertos os recetores canabinoides específicos, CB1 e CB2, juntamente com os respectivos endocanabinoides. Essa descoberta permitiu a correlação e estudo do funcionamento do sistema endocanabinoide (Fonseca, 2019).

A *Canábis* é um gênero de plantas com flores que possui uma longa história de utilidade desde 1000 a.C. Existem evidências que sugerem que as populações chinesas e indianas a utilizavam para fins religiosos e medicinais (Mikuriya, 1969). Ela é considerada um dos fármacos psicotrópicos mais antigos conhecidos pela humanidade e é cultivada em todo o mundo (Sawler, 2015).

Devido à grande controvérsia em torno do uso medicinal da *Canábis*, os estudos têm sido constantes, e as descobertas extremamente importantes para a compreensão e fundamentação de seu uso. Uma das descobertas mais recentes foi a dos receptores canabinoides, que permitiram a identificação de canabinoides endógenos com funções fisiológicas específicas (Silva, 2015).

Canabinoide é a designação genérica que inclui substâncias, naturais ou artificiais, que ativam os recetores canabinoides (CB1 e CB2). Devido à enorme diversidade ampliou-se a classificação para canabinoides endógenos (endocanabinoides) e exógenos (fito-canabinoides de origem vegetal e sintéticos) (Silva, 2015).

Os canabinoides atuam como mensageiros químicos do corpo. Os endógenos são produzidos naturalmente pelo organismo e se ligam aos receptores canabinoides para regular funções básicas como humor, apetite, dor e sono, enquanto os exógenos são sintetizados em laboratório ou encontrados na planta da *Canábis* (Figura 7), produzindo efeitos físicos e psicológicos quando consumidos (António, 2014; Freeman, 2019).

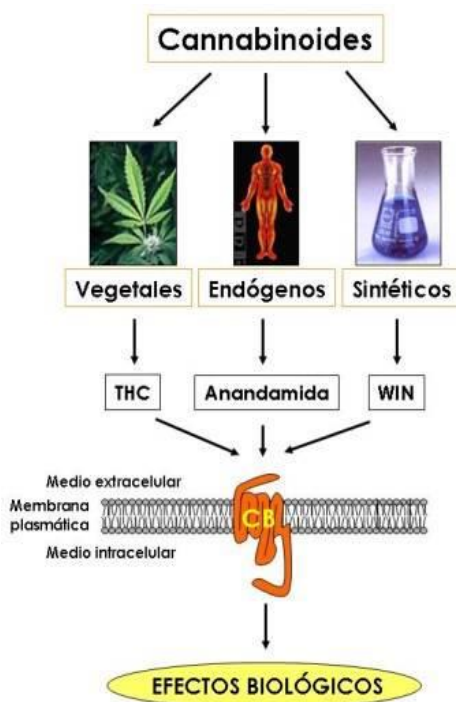


Figura 7. Classificação dos canabinoides (adaptado de Larocca, 2007).

Os efeitos analgésicos dos canabinoides também podem ser resultado do envolvimento de outros sistemas de neurotransmissores, como noradrenalina, serotonina, sistemas peptídicos (orexinas, endorfinas), além de sistemas purinérgicos (adenosina). Eles modulam vários mediadores, como glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) (Greco, 2022).

Os canabinoides exercem um efeito anti-inflamatório através da modulação da produção de citocinas e quimiocinas, sinalização de adenosina, expressão de moléculas de adesão e migração, proliferação e apoptose de células inflamatórias como podemos observar no quadro 4. Após uma lesão, o nível de endocanabinoide aumenta, tanto localmente (no local da lesão) quanto sistematicamente (em outros alvos da via da dor) (Greco, 2022).

Doença/Sintomas	Produto testado	Força da evidência	Limitações
Náusea e Vômito associados a quimioterapia para o câncer.	Canabinoides	Fraca	Poucos estudos de comparação com antieméticos mais recentes e mais eficazes anti-eméticos mais eficazes. Os novos regimes de quimioterapia produzem menos náuseas. Pouca evidência disponível sobre a utilização noutros tipos de náuseas.
Estimulante do apetite em doentes com emagrecimento relacionado com a SIDA	Dronabinol/THC	Fraca	Menos casos relacionados com a SIDA disponíveis para tratamento atualmente. Pouca evidência disponível sobre o uso para estimular apetite em pessoas com outras doenças.

Espasmo muscular em doentes com esclerose múltipla.	Nabiximols	Moderada	Os doentes referem reduções, mas um impacto mais limitado nas avaliações dos médicos.
CNCP (dor crónica não oncológica), incluindo neuropática	Canábis e canabinoides	Moderada	Efeito pequeno (mas estatisticamente significativo) em comparação com o placebo.
Cuidados paliativos para o cancro	Canabinoides	Insuficiente	São necessários ensaios maiores e mais bem concebidos.
Epilepsia infantil intratável	CBD	Moderada	Evidências para utilização em terapia adjuvante em pessoas com Dravet ou síndrome de Lennox-Gastaut. São necessários mais estudos para analisar a dosagem, interações e utilização em pessoas com outras formas de epilepsia
Outras indicações médicas, como perturbações do sono, perturbações da ansiedade, depressão, perturbações neurológicas degenerativas, e doença inflamatória intestinal	Canábis e canabinoides	Insuficiente	Outras indicações médicas, como perturbações do sono, perturbações da ansiedade, depressão, perturbações neurológicas degenerativas, e doença inflamatória intestinal

Quadro 4. Resumo das evidências para a utilização médica da canábis e dos canabinoides. (Adaptado do Centro Europeu de Monitorização da Droga e da Toxicodependência - EMCDDA, 2018).

Existem três espécies relevantes de Canábis: indica, sativa e ruderalis (Sawler, 2015). A espécie Canábis Sativa L., anteriormente pertencente à família Moraceae, à ordem Urticales, agora faz parte da ordem Rosales, família Cannabaceae, género Canábis, também conhecida como cânhamo da Índia. Ela é preferencialmente cultivada em regiões temperadas e tropicais, sendo uma planta de crescimento rápido, de técnica simples e que se desenvolve com pouca manutenção e irrigação, porém necessita de boa fertilização (Farag, 2017).

Canábis Sativa L. é uma planta que contém mais de 80 compostos naturalmente ocorrentes chamados de canabinoides, sendo dois bem conhecidos o CBD e o THC. As plantas são cultivadas para produzir concentrações variadas desses canabinoides, denominadas cultivares. Os canabinoides podem ser derivados diretamente da planta, como o CBD e o THC, para uso em produtos medicinais. Alternativamente, compostos sintéticos, tanto naturais quanto criados em laboratórios, também podem ser usados para fabricar medicamentos, como o dronabinol derivado sinteticamente (que também pode ocorrer naturalmente) e o nabilone (não naturalmente ocorrente) (FDA, 2023).

A Canábis Sativa contém entidades químicas conhecidas como fitocannabinoides, muitos dos quais possuem propriedades psicotrópicas. Efeitos como memória prejudicada,

aprendizado, função motora, regulação de temperatura e psicose limitaram o uso da *Canábis sativa* na prática clínica (Mechoulam, 1963).

3.1 Classificação dos canabinoides

Atualmente, existem três categorias de canabinoides: os **endocanabinoides**, os **fitocanabinoides** e os **canabinoides sintéticos** (SCs). No entanto, apenas os dois últimos são empregados clinicamente. Os endocanabinoides são compostos endógenos que se ligam aos receptores canabinoides e estão presentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). Os fitocanabinoides são substâncias exógenas de origem vegetal, caracterizadas como metabólitos secundários encontrados em folhas e flores. Os canabinoides sintéticos são compostos exógenos análogos aos mencionados anteriormente, ligantes dos receptores canabinoides e desenvolvidos em laboratório (Chakravarti, 2014).

Os endocabinoides são também definidos como lipídios endógenos que ativam os receptores de canabinoides, este grupo de canabinoides afeta o comportamento de uma maneira que, pelo menos parcialmente, recapitula os efeitos produzidos pelos componentes psicoativos da *Canábis* (Lu, 2016). A anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são os dois endocanabinoides cuja acção no sistema modulador da dor está melhor caracterizada, sendo derivados do ácido araquidónico. Inibem o processamento do estímulo nociceptivo através da ativação de receptores acoplados à proteína G (Guindon, 2009).

Os fitocanabinoides são conhecidos por ocorrer naturalmente em quantidades significativas apenas na planta de *Canábis* (Niaz et al., 2017). O número total de compostos naturais identificados ou isolados da *Canábis* continuou a aumentar ao longo das últimas décadas (Wang, 2017). O THC, CBN, CBD e canabigerol (CBG) são os fitocanabinoides mais abundantes. São concentrados em uma resina viscosa que é produzida em estruturas glandulares conhecidas como tricomas. Δ^9 -THC, CBD e CBN são os fitocanabinoides naturais mais prevalentes (Russo, 2011).

Os Canabinoides Sintéticos são classificados em: Canabinoides clássicos, Não clássicos, Aminoalquilindóis, Eicosanoides e outros (Chakravarti, 2014). Um exemplo de aminoalquilindói com propriedades canabimiméticas é o R-(+)-WIN55212 é o composto mais conhecido nesta série. Ele apresenta alta afinidade tanto para os receptores de

canabinoides, mas é mais seletivo para o CB2. Ele tem efeitos farmacológicos semelhantes ao THC in vivo (Showalter, 1996).

3.2 Mecanismos de ação

Um dos principais mecanismos pelos quais o CBD exerce suas propriedades antinociceptivas é através da ligação aos receptores CB1 e subsequentemente modulando a via descendente proveniente da substância cinzenta periaquedutal (PAG) e da medula ventral rostral no mesencéfalo através da medula espinhal (McDonough, 2014).

A substância cinzenta periaquedutal (PAG) do mesencéfalo desempenha uma função central na regulação da dor e da analgesia, e classicamente as propriedades antinociceptivas dos canabinoides (como os opioides) são exercidas pela modulação de uma via descendente que se projeta para a medula espinhal via um circuito troncoencefálico composto pela PAG e pela medula ventromedial rostral (RVM) (Basbaum, 1984).

O THC atua em pelo menos dois tipos de receptores encontrados em mamíferos, o canabinoide 1 (CB1) e o canabinoide 2 (CB2). Os receptores CB1 (CB1) estão localizados predominantemente em neurônios centrais e periféricos, onde modulam a liberação de neurotransmissores. Eles estão distribuídos por todo o sistema nervoso e medeiam a psicoatividade, a regulação da dor, o processamento da memória e o controle motor (Vučković, 2018). O THC suprime a transmissão sináptica de glutamato através da ativação do CB1, reduz a liberação de glutamato e inibe a função de receptores e transportadores (Meng, 2017).

A *C. sativa* tem uma longa história de consumo terapêutico e, atualmente, medicamentos à base de Canábis estão em uso clínico: Cesamet® (nabilona; um derivado sintético do THC, da planta); Marinol® (dronabinol; THC sintético); Sativex® (uma combinação de canabinoides derivados da planta, THC e CBD, para o tratamento/gerenciamento de várias condições (Pertwee, 2009).

Sativex (substância ativa - nabiximóis): medicamento que contém quantidades aproximadamente iguais de THC e CBD provenientes de dois extractos de canábis (EMCDDA, 2018).

Existem evidências clínicas de que o Δ^9 -THC e outros canabinoides previnem a dor quando administrados diretamente na espinal medula, no tronco encefálico e no tálamo. Este facto evidencia o poder modelador da dor pelo sistema endocanabinoide, na presença de dor ocorre a libertação de anandamida na zona cinzenta periaquedutal responsável pela modulação da dor (Netzahualcoyotzi-Pietra et al., 2009).

3.3 Receptores canabinoides

O termo canabinoide é a designação geral para substâncias naturais ou artificiais que ativam os receptores canabinoides (CB1 e CB2) (Silva, 2015). Dependendo do tipo de dor, os canabinoides podem atuar via CB1 e/ou CB2 para reduzir a nocicepção como pode ser observado na figura 8 (Greco et al., 2022).

Os receptores CB1/CB2 se ligam a uma lista extensa de alvos de sinalização, incluindo adenilil ciclase, cinases ativadas por mitógeno e canais iônicos, com efeitos diversos na função celular (Pertwee, 2010).

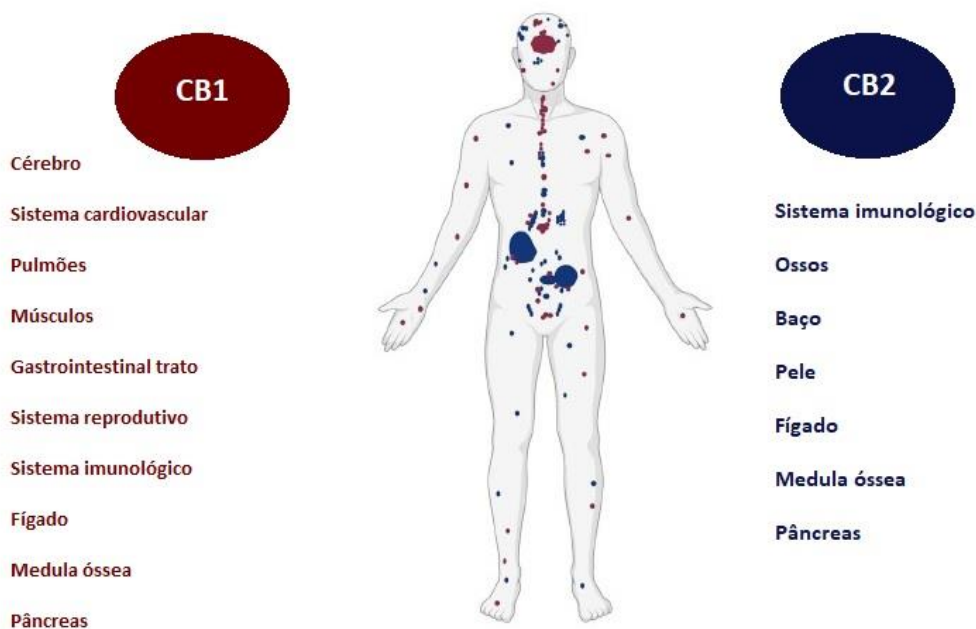


Figura 8. Receptores canabinoides CB1 e CB2 e sua distribuição no corpo humano. (Adaptado de Rezende, 2023).

Os receptores CB1 estão predominantemente localizados nos terminais neuronais em todo o sistema nervoso central (SNC), onde modulam a neurotransmissão excitatória e inibitória, enquanto os receptores CB2 são expressos principalmente em células imunes, atuando como imunomoduladores (Pertwee et al., 2010). Além disso, os receptores CB2 são expressos tanto em neurônios quanto em células da glia no cérebro, em condições fisiológicas e patológicas, e estão envolvidos em múltiplas funções nos níveis celular e molecular (Vučković, 2018).

Os endocanabinoides e os fitocanabinoides atuam nos recetores CB1 existentes em estruturas neurológicas centrais (tálamo, medula, etc.) e nos gânglios das raízes dorsais. Também presentes a nível do fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos, trato urogenital e gastrointestinal. Os recetores CB2 localizam -se a nível periférico, expressando -se nos macrófagos, mastócitos, monócitos e linfócitos, podendo também ser induzidos nas células da micróglia em determinadas situações patológicas (Amar, 2006).

É importante observar que os níveis de CB2 no cérebro de humanos saudáveis são baixos em condições basais, mas podem ser induzidos ou aumentados em resposta a vários agentes nocivos, incluindo dor crônica e hipóxia induzida por isquemia (Atwood, 2010).

Os agonistas dos receptores canabinoides reduzem a ativação de micróglia e macrófagos após a indução de isquemia em camundongos e ratos, resultando em redução do tamanho do infarto e comprometimento neurológico, além de proteção das células progenitoras de oligodendrócitos (Fernández-López, 2012). Eles também podem reduzir a concentração de metabólitos derivados de glutamato em áreas corticais e subcorticais do cérebro (Gómez, 2008).

Dado que o sistema canabinoide está ligado a todos os aspectos da fisiologia humana, efeitos adversos foram identificados em ensaios clínicos e incluem boca seca, fraqueza muscular, fadiga e tontura (Pertwee, 2007).

Quanto a administração da Canábis, por via oral ou inalatória, condiciona o teor de THC absorvido e a velocidade de absorção. Por via inalatória a absorção é rápida (pico de ação 3 -5 minutos). Por via oral, a absorção é lenta e variável entre os indivíduos, o pico de ação é lento (30 - 60 minutos), sendo o efeito progressivo e menos duradouro. A biodisponibilidade varia entre 6 -20% devido à destruição pelo suco gástrico e à metabolização hepática. A concentração plasmática, após administração oral, é

modificada por uma refeição rica em lipídios, aumentando a absorção até 90 -95% (Amar, 2006).

Os canabinoides sintéticos também podem ser consumidos sob a forma de infusões, sendo sua administração oral pouco comum, possivelmente explicada pela absorção inconsistente inerente a essa via de administração, a qual depende de múltiplos fatores (por exemplo, presença/ausência de alimentos no estômago, especialmente gordura; pH gástrico; efeito de primeira passagem). A evidência para o uso da via intravenosa de administração ainda é escassa, embora seja possível que indivíduos marginalizados de alto risco, em determinados momentos, possam injetar canabinoides sintéticos (EMCDDA, 2021).

Os metabólitos são excretados tanto pela urina quanto pelas fezes. Os canabinoides têm a capacidade de atravessar a placenta e serem excretados no leite materno (Silva, M.P, 2015).

3.4 Legislação

A discussão sobre a legislação relacionada à Canábis é um tema relevante. Em meados da década de 1990, os cidadãos de vários estados dos EUA (Estados Unidos da América) responderam à procura de canábis por parte dos doentes aprovando referendos que legalizavam o uso medicinal da canábis para pessoas com uma variedade de doenças, como a dor crónica, o cancro terminal e a esclerose múltipla. Uma abordagem semelhante foi posteriormente adoptada em muitos outros estados dos EUA. Em 1999, o Canadá introduziu um programa de canábis medicinal programa de canábis medicinal que se expandiu nas décadas seguintes em resposta a decisões judiciais (EMCDDA, 2018).

No início da década de 2000, Israel (2001) e os Países Baixos (2003), e mais tarde outros países, como a Suíça (2011), a República Checa (2013), a Austrália (2016) e a Alemanha (2017), legislaram no sentido de permitir o uso medicinal da canábis em condições específicas. Durante um período semelhante, os ensaios clínicos constituíram a base para a concessão de uma autorização de comercialização em muitos Estados-Membros da EU (União Europeia) de um medicamento, essencialmente baseado em extratos de canábis de um medicamento, baseado principalmente em extratos de canábis, que se revelou eficaz no tratamento da espasticidade muscular devida à EM (EMCDDA, 2018).

Em junho de 2018, o Secretário do Interior lançou uma avaliação urgente em duas fases para revisar a classificação da Canábis de acordo com as Regulamentações de 2001. A primeira fase, supervisionada pela Professora Dame Sally Davies, concluiu que certas condições médicas se beneficiavam significativamente de produtos medicinais à base de canábis e propôs sua remoção do Anexo 1. A segunda fase, liderada pelo Conselho Consultivo sobre o Abuso de Drogas (ACMD), visava ponderar os riscos e benefícios potenciais e recomendou a reclassificação de produtos medicinais derivados da canábis para um nível inferior. O governo aceitou orientações de ambas as entidades e se comprometeu a fazer alterações legislativas até o outono (CPFG, 2018).

O departamento de Crime, Policiamento e Grupo de Bombeiros - CPFG (Reino Unido, 2018) relatou que os produtos à base de canábis para uso medicinal poderão ser prescritos por médicos registrados no registro de especialistas do Conselho Geral Medicina (GMC) sob condições rigorosamente controladas, conforme exigido pelos regulamentos de 2001, sem a necessidade de uma licença do Ministério do Interior (CPFG, 2018).

O governo definiu um "produto à base de canábis para uso medicinal em seres humanos" como uma preparação ou outro produto, que contenha canábis, resina de canábis, CBN ou um derivado do CBN (excluindo o dronabinol ou seus estereoisômeros), seja produzido para uso medicinal em seres humanos e seja um medicamento ou uma substância destinada a ser usada como ingrediente de um medicamento ou na produção de um ingrediente de um medicamento (CPFG, 2018).

Apenas em 2019, em Portugal, foi aprovado o uso medicinal da canábis, sob a forma de preparações e substâncias à base da planta *C. Sativa*, bem como medicamentos contendo canabinoides como substância ativa. Isso foi autorizado para o tratamento de diversas condições, como espasticidade relacionada à esclerose múltipla, estimulação do apetite, dor crônica, náuseas e vômitos, epilepsia, síndrome de Tourette e para o tratamento de transtornos convulsivos graves em crianças, além de ser considerado como terapia de segunda linha para o glaucoma (Infarmed, 2019).

Uma das principais preocupações em relação ao uso medicinal da canábis é a forma como é consumida. Fumar canábis, geralmente misturada com tabaco, é a maneira mais rápida de sentir seus efeitos, mas pode prejudicar os pulmões como o tabaco faz. No entanto, outros métodos, como vaporização, fazer chá de canábis ou usar gotas de óleo, oferecem opções mais seguras com dosagem mais precisa. Nos Estados Unidos, os comestíveis

infundidos com canábis, como chocolates, tornaram-se populares. Na União Europeia, países que permitem o uso medicinal da canábis não recomendam fumá-la (EMCDDA, 2018).

Até o momento, exceto pelo Acomplia, um agonista inverso no receptor CB1, que foi retirado do mercado em 2008, nenhuma autorização de comercialização em toda a União Europeia foi concedida para produtos medicinais contendo canabinoides. No entanto, o nabiximols recebeu aprovação em vários países utilizando os procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo. Uma aplicação para autorização de comercialização está atualmente em revisão na EMA para um produto cuja substância ativa é o CBD. Este produto é destinado a ser usado como terapia adjuvante para convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou à síndrome de Dravet (EMCDDA, 2018).

A OMS-ECDD recomendou que preparações identificadas como CBD puro não fossem incluídas no controle internacional de drogas, pois a substância não possui propriedades psicoativas e não foram relatados casos de abuso ou dependência, conforme o Centro Europeu de Monitoramento de Drogas e Dependência de Drogas (EMCDDA, 2018).

Os riscos à saúde a curto prazo associados ao uso medicinal de canábis e canabinoides, conforme relatado em ensaios clínicos, são semelhantes aos de outros medicamentos comumente utilizados e estão relacionados a sintomas como tontura, boca seca, desorientação, náusea, euforia, confusão e sonolência. Eventos adversos graves são raros. Há menos evidências sobre os riscos à saúde do uso médico a longo prazo de canabinoides, mas, em geral, os relatados são semelhantes aos do uso a curto prazo. Alguns dos danos relatados entre usuários de canábis recreativa a longo prazo poderiam se aplicar ao uso médico de canábis e canabinoides a longo prazo, mas mais pesquisas são necessárias para chegar a conclusões baseadas em evidências (EMCDDA, 2018).

A via mais rápida para a intoxicação, e o modo tradicional de consumo para para os utilizadores recreativos, é enrolar a canábis herbácea ou a resina de canábis num cigarro (muitas vezes misturado com tabaco) e fumá-lo. À medida que o fumo é absorvido pelos pulmões para a corrente sanguínea, os efeitos do THC no cérebro fazem-se sentir em menos de um minuto. Na União Europeia, nenhum país que permita a utilização medicinal de preparados de canábis recomenda fumar como forma de consumo (EMCDDA, 2018).

O THC é o canabinoide que produz os efeitos psicoativos procurados pelos utilizadores recreativos, como a euforia, o relaxamento e experiências sensoriais intensas. O CBD pode moderar os efeitos psicoativos do THC e tem propriedades medicinais, como a redução de convulsões epiléticas convulsões epiléticas (NASEM, 2017).

Foi autorizada a comercialização de vários medicamentos contendo canabinoides como pode ser observado no quadro 5. Os mais frequentemente referidos são os seguintes: Marinol e Syndros (substância ativa - dronabinol), Cesamet e Canemes (substância ativa - nabilona, Epidiolex (substância ativa - CBD) e Sativex (substância ativa - nabiximóis) (EMCDDA, 2018).

Exemplos de produtos médicos e princípio ativo

Cesamet e Canemes	Marinol e Syndros	Sativex	Epidiolex
Contém nabilone	Contém dronabinol	Contém nabiximols	Contém CBD
Canabinoide sintético similar ao THC	THC sintético	Origem vegetal, aproximadamente mesma quantidade CBD/THC	CBD de origem vegetal

Quadro 5. Canábis e canabinoides para uso médico. (Adaptado, EMCDDA, 2018)

III –RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proposta desse estudo consistiu em analisar a eficácia dos canabinoides, tipos de canabinoides utilizados, doses e efeitos adversos no tratamento da NT. Um total de 70 artigos relevantes foram identificados por meio de busca em bancos de dados eletrônicos: 31 artigos na *PubMed*, 15 na *Science Direct*, e 25 no *LILACS*. Após a exclusão de duplicatas, 49 artigos foram selecionados para avaliação do título e foram submetidos à leitura de resumos. Após triagem, 5 artigos de texto completo foram avaliados. Um artigo foi excluído por ser uma revisão da literatura e quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão para extração de dados e avaliação. A principal característica de dois dos estudos foram, que os mesmos

eram relatos de casos em que a NT era secundária a outra doença, no caso EM e Síndrome de dor central pós AVC (Acidente Vascular Cerebral) (Moser, 2021; Gajofatto, 2016). E dois estudos experimentais para avaliar diminuição da alodinia e hiperalgesia em modelos de ratos com NT mecanicamente induzida como pode ser visto no quadro 6 (Liang, 2007; Escobar-Espinal, 2024).

A pesquisa de Liang (2007) em modelo animal (ratos sprague-dawley) demonstra a capacidade dos canabinoides sintéticos de atenuar a hipersensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos em um modelo de dor neuropática trigeminal em ratos. Essa atenuação ocorre através da regulação positiva dos receptores CB1, destacando o potencial dos canabinoides como agentes eficazes no tratamento de tais condições. Além disso, o estudo oferece percepções sobre os mecanismos celulares subjacentes aos efeitos antinociceptivos dos canabinoides, apoiando seu papel como moduladores negativos da transmissão da dor.

Escobar-Espinal (2024) demonstrou-se que tanto compostos canabinoides naturais quanto sintéticos exercem efeitos antinociceptivos num modelo de rato com NT (induzida) sem induzir comprometimento da coordenação motora. Na dose de 30 mg/kg, o CBD alivia a alodinia mecânica, enquanto o PECS-101 (variante semi-sintética do CBD) alivia eficazmente esta resposta nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg. A amplificação da resposta hiperálgica induzida pelo IoN-CCI (lesão por constrição crônica unilateral do nervo infraorbital) foi atenuada tanto pelo CBD (efeito na segunda fase de 15 a 45 minutos após a injeção) quanto pelo PECS-101 (efeito na primeira fase de até 15 minutos da injeção, como na segunda fase) nas três doses testadas.

Ainda segundo Escobar-Espinal (2024) ambos os canabinoides reduziram significativamente a expressão da proteína TRPV1, receptor potencial transitório do tipo vaniloide 1 presente na parte caudal do núcleo trigeminal espinhal, é um canal de cátion modulado por mediadores inflamatórios que contribuem para a dor aguda e crônica sendo um dos mais investigados para o desenvolvimento de novos analgésicos, representando um alvo terapêutico promissor. O CPZ (Capsazepine), um antagonista do TRPV1, combinado com doses subeficazes de CBD, diminuiu a alodinia mecânica, hiperalgesia e reduziu a expressão da proteína TRPV1 nesta região, reforçando o conceito de que os efeitos antinociceptivos desses canabinoides surgem da sua interação com o sistema vaniloide dentro do sistema trigeminal neste modelo.

Já a carbamazepina, nas doses de 10 e 30 mg/kg, melhora a alodinia mecânica, porém com comprometendo a coordenação motora em ratos lesionados. A carbamazepina, na dose de 30 mg/kg, reduz especificamente esta resposta hiperálgica durante a segunda fase do teste. Dadas as limitações e efeitos secundários dos tratamentos atuais com a carbamazepina, os canabinoides devem ser considerados como alternativas potenciais para este tipo de dor (Escobar-Espinal, 2024).

Segundo a revisão feita por Roque-Bravo (2023), os canabinoides sintéticos (SCs) são desenvolvidos para imitar o THC com maior potência, e embora tenham sido utilizados com sucesso no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes submetidos à quimioterapia, sua eficácia em outras aplicações terapêuticas ainda carece de evidências científicas sólidas. Enquanto isso, seu uso recreativo está associado a intoxicações graves e até mesmo mortes. Apesar de sua capacidade de afetar uma complexa rede de sinalização, incluindo receptores canabinoides e não canabinoides, é essencial realizar mais pesquisas para compreender completamente seus efeitos terapêuticos potenciais e evitar o uso indevido.

Alguns estudos pesquisaram o uso de canabinoides para o tratamento da EM e outras desordens neurológicas, com bons resultados.

Wade (2004), investigou os efeitos de um extrato medicinal à base de canábis em pacientes diagnosticados com esclerose múltipla. Verificou-se que o referido extrato apresentou eficácia significativa na redução da espasticidade em comparação com o placebo. Importante ressaltar que não foram identificados efeitos adversos relevantes na cognição ou no humor, e quaisquer sintomas de intoxicação foram de natureza leve. A formulação utilizada consistia em um extrato de planta inteira contendo proporções equitativas de THC e CBD, sendo administrada através de um spray. O placebo, por sua vez, era composto exclusivamente por excipientes inertes. O estudo foi conduzido de acordo com um desenho de pesquisa rigoroso, especificamente um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo uma amostra de 160 pacientes.

Rog (2005) realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo, unicentrico por cinco semanas com 66 pacientes com EM e dor central, utilizando um medicamento à base de canábis (CBM) contendo THC:CBD. Cada spray continha 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD, com os pacientes podendo ajustar a dose para um máximo de 48 sprays diários. O CBM foi superior ao placebo na redução da dor e da perturbação do

sono, com efeitos colaterais leves, como tontura e boca seca, mais comuns no grupo CBM. CBM se mostrou eficaz e bem tolerado no tratamento da dor neuropática central em pacientes com esclerose múltipla.

O estudo de caso de Gajofatto (2016) fornece evidências clínicas importantes sobre a eficácia dos canabinoides, especialmente do nabiximols, no tratamento da dor neuropática, NT associada à EM. O paciente inicialmente experimentou benefício limitado e intolerância a tratamentos farmacológicos convencionais, como pregabalina e carbamazepina. Após tentativas sem sucesso de medicamentos e cirurgia estereotáxica, o paciente obteve significativo alívio da dor e melhoria na qualidade de vida com o tratamento de nabiximols, sugerindo seu potencial como terapia alternativa ou complementar para pacientes com dor neuropática refratária.

Assim, como no caso de Gajofatto (2016), Moser (2021) em seu relato de caso, reforça ainda mais os potenciais benefícios terapêuticos dos canabinoides no manejo da dor neuropática. O paciente, diagnosticado com síndrome da dor pós-acidente vascular cerebral associada a NT, experimentou um alívio significativo da dor e uma melhoria na qualidade de vida com o tratamento com nabiximols. Importante ressaltar que o paciente relatou efeitos colaterais mínimos e nenhum desenvolvimento de tolerância, indicando a segurança e tolerabilidade da terapia com canabinoides ao longo de um período prolongado.

Conforme descrito no relato de caso de Gajofatto (2016), o indivíduo padecia EM por um período abrangente de 29 anos, enquanto enfrentava NT há cinco anos. Ele relatou uma intensidade de dor avaliada em 8 em uma escala de 0 a 10, segundo a Escala Numérica da Dor (NRS), e uma pontuação de 5.5 referente à espasticidade. No entanto, observou-se uma notável melhora na espasticidade e uma recuperação completa no que concerne à Nevralgia do Trigêmeo.

Primeiro autor	Tipo de pesquisa	Tratamento prévio	Canabinoide e dose	Meio de avaliação	Período de avaliação	Conclusão
1. Liang, Y.C., Huang, C.C. & Hsu, K.S. (2007).	Animal	Não se aplica	WIN 55,212-2(0.3e3 mg/kg i.p.*) HU 210 (10 mg/kg, i.p.)	Filamento de Von Frey	Antes, 9, 12, 15, 18, 21, 24 e 27 dias.	Os resultados deste estudo mostram que a administração sistêmica de canabinoides sintéticos pode produzir uma inibição profunda da alodinia e da hiperalgesia em um modelo de rato com lesão por constrição crônica (CCI) do ramo infraorbital do nervo trigêmeo (ION) e esses efeitos são mediados pela ativação dos receptores CB1.
2. Gajofatto, 2016.	Relato de caso (humano)	1. Pregabalina 150 mg (2 vezes ao dia), por alguns meses; 2. Carbamazepina 200 mg (2 vezes ao dia), por 6 meses; 3. Cirurgia estereotáxica com faca gama do gânglio de Gasser; 4. Baclofen; 5. Dalfampridine; 6. Toxina botulínica.	5 sprays of nabiximols daily (THC: 16.2 mg and CBD - CBD: 15.0 mg)	**NRS: antes 8 e depois 0 (dor facial leve?).	12 meses de acompanhamento.	Paciente apresentava EM, sofria de NT refratária de longa duração, para a qual ele passou por cirurgia com faca gama alguns anos antes com benefício parcial. Após tratamento insatisfatório com baclofeno oral e toxina botulínica para espasticidade, o paciente foi tratado com nabiximols, o que determinou uma diminuição modesta da pontuação da NRS para espasticidade. No entanto, o paciente teve uma recuperação completa da neuralgia trigeminal, um benefício que foi mantido no último acompanhamento, seis meses após o início do tratamento.

<p>3. Moser, 2021.</p>	<p>Relato de caso (humano)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amitriptilina; 2. Gabapentina; 3. Pregabalina; 4. Opioides de nível II e III. 	<p>6 sprays de nabiximols (Sativex) diariamente (THC: 16,2 mg e CBD: 15,0 mg).</p>	<p>**NRS: antes 8-9 e depois 3-4.</p>	<p>10 meses de acompanhamento.</p>	<p>Paciente sofria de NT (relacionada a Síndrome da dor central pós-acidente vascular cerebral) com mais de 3 anos de terapia com amitriptilina, gabapentina, pregabalina e vários opioides de grau II e III foram ineficazes ou apresentaram efeitos colaterais intoleráveis. A administração de THC e canabidiol como spray oromucosal numa proporção de 1:1 melhorou rapidamente a situação da dor e a qualidade de vida de forma permanente.</p>
<p>4. Escobar-Espinal, D.M., Vivanco-Estela, A.N., Barros, N., Dos Santos Pereira, M., Guimaraes, F.S., Del Bel, E. & Nascimento, G.C. (2024).</p>	<p>Animal</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>CBD, PECS-101, carbamazepina 3, 10, and 30 mg/kg i.p*</p>	<p>Teste de Von Frey e de Formalina</p>	<p>Antes da cirurgia: 7 dias; 21 dias e 28 dias (7 dias de tratamento).</p>	<p>O estudo demonstrou que o CBD e o PECS-101 possuem fortes propriedades antinociceptivas em relação às respostas hipersensíveis induzidas por um modelo animal NT sem interferir com a coordenação motora comprometida pela carbamazepina.</p>

Quadro 6. Principais características dos estudos selecionados. (Fonte própria). *intraperitoneal **Escala de Avaliação Numérica

IV- CONCLUSÃO:

Os estudos examinados apontam para o potencial terapêutico dos canabinoides sintéticos e não-sintéticos no tratamento da NT e outras formas de dor neuropática. Eles evidenciam a capacidade dos canabinoides sintéticos de reduzir a sensibilidade à dor e fornecem dados clínicos sobre os benefícios do nabiximols em pacientes com NT associada a EM e síndrome da dor pós-acidente vascular cerebral. Essas descobertas sugerem que os canabinoides podem representar uma alternativa valiosa para casos de dor neuropática refratária aos tratamentos convencionais. No entanto, ainda é imperativo realização ensaios clínicos para aumentar o nível de evidências científica quanto aos benefícios, efeitos a longo prazo, bem como determinar as melhores práticas de dosagem e segurança.

REFERÊNCIAS:

- Abebe, D. (2019). Cannabinoids: Their origin, biosynthesis, quality control and impact on human health. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(5), 219-226.
- Amar, B.A. (2006). Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethno-pharmacol*, 105, 1 -25.
- Antônio, J. & Ribeiro, C. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas.(2014): 3-15, Fernando Pessoa U, Porto. Repositório institucional da Universidade Fernando Pessoa. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf
- Anwar, K (2016). Pathophysiology of pain. *Disease-a-month*, 62(9), 324-9. doi: 10.1016/j.disamonth.2016.05.015
- Anwar, L. C. & Romero, B. (2015). Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. *Rev. dor*, 16(4), 291-296. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150060>
- Araújo, L. C. & Romero, B. (2015). Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. *Rev. dor*, 16 (4), 291-296.
- Araújo, M. (Org.). (2020). *Manual de avaliação e tratamento da dor*. EDUEPA. https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2021/01/manual_dor.pdf
- Arnold, L. M., Clauw, D.J., Goldenberg, D.L., Harris, R.E., Helfenstein Jr, M., Jensen, T.S., Noguchi, K., Silverman, S.L., Ushida, T. and Wang, G. (2016) Fibromyalgia and chronic pain syndromes: A white paper detailing current challenges in the field. *Clin J Pain*, 32(9), 737-46.
- Atwood, B. K. & Mackie, K. (2010) Cb2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol*, 160, 467–79. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x
- Backonja, M. M. (2003). Defining neuropathic pain. *Anesthesia & Analgesia*, 97, 785-790.
- Basbaum, A.I & Fields H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*, 7, 309–38. doi: 10.1146/annurev.ne.07.030184.001521
- Bastos, Z. (2005). Teoria do Portão. In: Bastos, Z. (Ed.) *Multidisciplinaridade e Organização das Unidades de Dor Crônica*. Permanyer, 13-17.
- Batalha, L. (2005). As dificuldades na quantificação exacta da dor. *Servir*. 53(4), 166-74. <https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/publicacoes/Documents/cadernosoe-dor.pdf>
- Batalha, L.M.C.(2016). Avaliação da dor. Manual de estudo, 1. ESEnfC.
- Bendtsen, L., Zakrzewska, J.M., Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano G, Donnet, A., Eide, P.K., Leal, P.R.L., Maarbjerg, S., May, A., Nurmikko, T., Obermann, M., Jensen, T.S. & Cruccu, G. (2019). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.*, 26(6), 831–849. doi: 10.1111/ene.13950
- Besson, J.M. (1997). The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. *Drugs*, 53 (2), 1-9. doi: 10.2165/00003495-199700532-00004
- Blitz, A.M., Northcutt, B., Shin, J., Aygun, N., Herzka, D.A., Theodros, D., Goodwin, C.R., Lim, M. & Seeburg, D.P. (2018). Contrast-enhanced CISS imaging for evaluation of neurovascular compression in trigeminal neuralgia: improved correlation with symptoms and prediction of surgical outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39, 1724-1732. doi: 10.3174/ajnr.A5743
- Booss, J., Drake, A., Kerns, R.D., Ryan, B. & Wasse, L. (2000). *Pain as the 5th vital sign [toolkit on the internet]*. Illinois: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. http://www.va.gov/oaa/pocketcard/pain5thvitalsign/PainToolkit_Oct2000.doc
- Breivik, H., Borchgrevink, P.C., Allen, S.M., Rosseland, L.A., Romundstad, L., Hals, E.K., Kvarstein, G., Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *Br J Anaesth*, 101(1), 17–24. doi: 10.1093/bja/aen103
- Burchiel, K. J. Ochoa, J L. (1991). Surgical management of post-traumatic neuropathic pain. *Neurosurg Clin N Am.*, 2(1):117-126

- Burchiel, K. J. & Slavin, K. V. (2000). On the natural history of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 46, 152. doi: 10.1093/neurosurgery/46.1.152
- Carvalho, M. M. M. *Dor: um estudo multidisciplinar*. (1999). Dor: um estudo multidisciplinar. Repositório da USP, Summus. <https://repositorio.usp.br/item/001059158>
- Casucci, G., D’Onofrio, F. & Torelli, P. (2004). Rare primary headaches: clinical insights. *Neurol Sci*, 25, 77–83. doi: 10.1007/s10072-004-0258-8
- Chakravarti, B., Ravi, J. & Ganju, R.K.(2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, 5(15), 5852-72. doi: 10.18632/oncotarget.2233
- Cheshire, W.P. (1997). Trigeminal neuralgia: a guide to drug choice. *CNS Drugs*, 7, 98–110. doi: 10.2165/00023210-199707020-00002
- Cheshire, W.P. (2005). Trigeminal neuralgia: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 5(2), 79-85. doi: 10.1007/s11910-005-0003-6
- Costa, C., Santos, C., Alves, P. & Costa, A. (2007). *Revista Portuguesa de Pneumologia*, XIII (6), 855-867.
- Crime, Policing and Fire Group (CPFG). (2018). Drugs and Alcohol Unit.Home Office Circular 2018: Rescheduling of cannabis-based products for medicinal use in humans. UK Statutory Instruments,2018 N. 1055. <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2018/1055/contents/made>
- Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K., Nurmikko, T., & Zakrzewska, J.M. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*, 15, 1013-1028. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185
- Cruccu, G., Di Stefano, G. & Truini, A. (2020) Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*, 383, 754–62. doi: 10.1056/NEJMra1914484
- Cusick, J. F. (1981). Atypical trigeminal neuralgia. *JAMA.*; 245(22):2328-2329.
- Derbyshire, S.W. G., Whalley, M.G.,Stenger, V. A & Oakley, D.A. (2004). Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *NeuroImage*, 1(23), 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.033>
- Direção-Geral da Saúde (DGS). (2003). *A dor como 5º sinal vital*. Registo sistemático da intensidade da dor. Circular Normativa nº 9/DGCG de 14 / 06 / 2003.
- Dureja, G.P., Jain, P.N., Shetty, N., Mandal, S.P., Prabhoo, R., Joshi, M., Goswami, S., Natarajan, K.B., Iyer, R., Tanna, D.D., Ghosh, P., Saxena, A., Kadhe, G. & Phansalkar, A.A. (2014). Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*, 14, 51–62.
- Dworkin, R.H. & Portenoy, R.K. (1996). Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*, 67, 241—51. doi: 10.1016/0304-3959(96)03122-3
- Elliott, A. M., Smith, B.H., Penny, K.I., Smith, W.C., Chambers, W.A. (1999). The epidemiology of chronic pain in the community. *The Lancet*, 354, 1248-1252.
- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking*, Publications Office of the European Union. https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en
- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA). 2021. Synthetic cannabinoids in Europe: a review. Rep.,EMCDDA, Publ. Off. Eur.
- Escobar-Espinal, D.M., Vivanco-Estela, A.N., Barros, N., Dos Santos Pereira, M., Guimaraes, F.S., Del Bel, E. & Nascimento, G.C. (2024). Cannabidiol and it fluorinate analog PECS-101 reduces hyperalgesia and allodynia in trigeminal neuralgia via TRPV1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 132, 110996. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.110996.
- Farag, S. & Kayser, O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects. Em: Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment. *Elsevier Inc.*, 3–12. doi: 10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6

FDA – US Food and Drug Administration. (2023). *FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process*. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>

Fernández-López, D., Faustino, J., Derugin, N., Wendland, M., Lizasoain, I., Moro, M.A. & Vexler, Z.S. (2012). Reduced infarct size and accumulation of microglia in rats treated with WIN 55,212-2 after neonatal stroke. *Neuroscience*, 207, 307–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.01.008

Fiani, B., Sarhadi, K. J., Soula, M., Zafar, A. & Quadri, S. A. (2020). Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurol Sci*, 41, 3085–3098. doi: 10.1007/s10072-020-04514-2

Fonseca, B.M., Soares A, Teixeira, N. & Correia-da-silva G. (2019). Canábis e canabinoides para fins medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11, 21-31. doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210

Freeman, T.P., Hindocha, C., Green, S.F. & Bloomfield, M;A.P. (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*, 1–7. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.11141>

Fromm, G.H. (1989). Trigeminal neuralgia and related disorders. *Neurol. Clin.*7, pp. 305-319.

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

Gajofatto, A. (2016). Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, 64–65. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.004

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

Goldberg, D.S. & McGee, S.J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11, 770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.

Gómez, M., Hernández, M. & Fernández-Ruiz, J. (2008). Cannabinoid signaling system: does it play a function in cell proliferation and migration, neuritic elongation and guidance and synaptogenesis during brain ontogenesis? *Cell Adh Migr*, 2, 246–8. doi: 10.4161/cam.2.4.6749

Greco, R., Demartini, C., Zanaboni, A.M., Francavilla, M., De Icco, R., Ahmad, L. & Tassorelli, C. (2022). The endocannabinoid system and related lipids as potential targets for the treatment of migraine-related pain. *Headache*, 62(3), 227-240. doi: 10.1111/head.14267

Grossman, S., Tan, H. & Gadiwalla, Y. (2022). Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(5), 677-690.

Guindon, J. & Hohmann, A.G. (2009). The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 8(6), 403-21. doi: 10.2174/187152709789824660

Hill, K. P., Palastro, M. D., Johnson, B., & Ditre, J. W. (2017). Cannabis and pain: A clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res.*2(1), 96-104.

Hooge, J.P. & Redekop, W.K. (1995). Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*, 45, 1294-1296.

IHS - Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004). The international classification of headache disorders. 2nd ed. Cephalalgia; 24 (1), 1-160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x

IHS - Headache Classification Committee of the International Headache Society. (2018). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. Cephalalgia. 38(1), 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

Hudspith, M. J., Siddall, P. J. & Munglani, R. (2006). Physiology of pain. In: Hemmings, H.C Jr, Hopkins, P.M. *Foundations of anesthesia* (2.ed.) Elsevier Mosby, 267-285.

Hupp, J. R., Ellis, E. e Tucker, M. R. (2009). *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. Elsevier, 5ed.

IASP - International Association for the Study of Pain. (2020, Julho 16). IASP Announces Revised Definition of Pain., International Association for the Study of Pain. <https://bit.ly/iaspdefinitionpain>

Infarmed (2019). *Deliberação No 11/CD/2019*. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>

Jannetta, P.J. (1967). Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurgery*, 26, 159-62. doi: 10.3171/jns.1967.26.1part2.0159

Jensen, T.S., Rasmussen, P. e Reske-Nielsen, E. (1982). Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand.* (65),182–189.

Jensen, T.S., Gottrup, H., Sindrup, S.H. & Bach, F.W. (2001). The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 429, 1-11. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01302-4

Jensen, T.S. (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*, 6 Suppl A, 61-8. doi: 10.1053/eujp.2001.0324.

Klasser, G.D & Gremillion, H.A. (2012). Neuropathic orofacial pain patients in need of dental care. *J Can Dent Assoc*,78-83.

Koltzenburg, M. (1998). Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 11(5):515-21. doi: 10.1097/00019052-199810000-00014

Kopf, A.; Patel, N.B. (2010). *Guide to pain management in low-resource settings*. Amsterdam: Internacional Association for the Study of Pain, cap. 3, p.13-18. <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/guide-to-pain-management-in-low-resource-settings/>

Kremer, M. (2016). Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience*, (338), 83-206.

Kress, B., Schindler, M., Rasche, D., Hähnel, S., Tronnier, V. & Sartor, K. (2006). Trigeminal neuralgia: How often are trigeminal nerve vessel contacts found by MRI in normal volunteers. *Rofo*. 178, 313 - 315. doi: 10.1055/s-2005-858959. PMID: 16508839.

Kumazawa, T. (1990). Functions of the nociceptive primary neurons. *Japanese J. Physiology*, 40, 1-14.

Kumazawa, T. (1998). Primitivism and plasticity of pain – implication of polymodal receptors. *Neuroscience Research*, 32 (1), 9-31. doi: 10.1016/s0168-0102(98)00060-1

Lambru, G. Zakrzewska, J. & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol*, 21, 392–402. doi: 10.1136/practneurol-2020-002782

Larocca, F.E.F. (2007). *La anandamida: la molécula del éxtasis*. Fotografia/clipart. Espaciolatino. https://letras-uruguay.espaciolatino.com/larocca/la_anandamida.htm

Latorre, G., González-García, N., García-Ull, J., González-Oria, C., Porta-Etessam, J., Molina, F.J., Guerrero-Peral, A.L., Belvís, R., Rodríguez, R., Bescós, A., Irimia, P. & Santos-Lasaosa S. (2023). Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed)*, 26, 2173-5808. (23)00027-5. doi: 10.1016/j.nrleng.2023.04.005

Leclercq, D., Thiebaut, J.B. & Héran, F. (2013). Trigeminal neuralgia. *Diagn Interv Imaging*,94, 993—1001. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.002

Liang, Y. C., Huang, C.C e Hsu, K.S (2004). Therapeutic potential of cannabinoids in trigeminal neuralgia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. Dec,3(6), 507–514.

Liang, Y.C., Huang, C.C. & Hsu, K.S. (2007). The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain Y. *Neuropharmacology*, 53, 169-177. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.019. Epub 2007 May 13

Lopez, M. (2004). *Semiologia médica*. Revinter, (5ed.).

Lu, H.C. & Mackie, K. (2016) An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*, 79(7):516-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.

Luna, S.P.L. (16-18 de abril de 2008). *Dor, analgesia e bem estar animal*, [Anais]. I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal, Recife, Brasil. chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://vet.ufmg.br/ARQUIVOS/EDITAIS/20110208170846.pdf

Machado, A. B. M. (2007). *Neuroanatomia funcional*. (2ed.) Atheneu Editora.

Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., Halonen, P. & Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *PAIN*, 89, 175–180.

McDonough, P., McKenna, J.P., McCreary, C. & Downer, E.J. (2014) Neuropathic orofacial pain:cannabinoids as a therapeutic avenue. *Int J Biochem Cell Biol*, 55, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.08.007>

Mechoulam, R. & Shvo, Y. (1963). Hashish—I: the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 9(12), 2073–2078. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-x

Meng, H., Johnston, B., Englesakis M., Moulin, D.E & Bhatia, A. (2017). Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.*, 125, 1638–52. doi: 10.1213/ANE.0000000000002110

Messlinger, K. (1997). Was ist ein Nozizeptor? [What is a nociceptor?]. *Anaesthesist*, 46(2), 142-53. doi: 10.1007/s001010050384

Mikuriya, T.H. (1969). Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med*, 110(1), 34–40.

Mockenhaupt, M., Messenheimer, J., Tennis, P. & Schlingmann, J. (2005). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, 64, 1134–8.

Moore, K. L., Dalley, A. F. & Agur, A. M. R. (2019). *Anatomia orientada para a clínica*. Guanabara Koogan, 9, 1095.

Moser, U. (2021). Tetrahydrocannabinol and cannabidiol as an oromucosal spray in a 1:1 ratio: a therapeutic option for patients with central post-stroke pain syndrome? *BMJ Case Rep*, 14(7), e243072. doi: 10.1136/bcr-2021-243072

Mücke, M., Phillips, T. e Radbruch L., Radbruch, L., Petzke, F. & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*,3:CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2

NASEM - National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division. (2017). Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press (US).

Netzahualcoyotzi-Pietra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B. & León, I. D. L.P. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed*, 20, 128-153.

Neville, B. W. (2016). *Patologia oral e maxilofacial*, (4ed), Elsevier.

Niaz, K., Khan, F., Maqbool, F., Momtaz, S.I., Hassan, F., Nobakht-Haghighi, N., Rahimifard, M. & Abdollahi, M. (2017). Endo-cannabinoids system and the toxicity of cannabinoids with a biotechnological approach. *Excli J*, 16, 688–711. doi: 10.17179/excli2017-257

O'Callaghan, L., Floden, L., Vinikoor-Imler, L., Symonds, T., Giblin, K., Hartford, C. & Zakrzewska, J.M. (2020). Burden of illness of trigeminal neuralgia among patients managed in a specialist center in England. *J Headache Pain*, 21-130. doi: 10.1186/s10194-020-01198-z

Paccola, C. C. (2008). Avaliação de possíveis mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo do C-terminal da S100A9 murina sobre a dor neuropática experimental. Dissertação (Mestre em Ciências) Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Biblioteca digital de teses e dissertação da USP. https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-11042008-102039/publico/Carina_Cicconi_Paccola.pdf

Pergolizzi, J.V. Jr, Gharibo, C., Magnusson, P., Breve, F., LeQuang, J.A. & Giustino Varrassi. (2022). Pharmacotherapeutic management of trigeminal neuropathic pain: an update, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23:10, 1155-1164. doi: 10.1080/14656566.2022.2087507

- Pertwee, R.G. (2007). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*, 36, 45–59.
- Pertwee, R.G. (2009). Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Br J Pharmacol*, 156, 397–411.
- Pertwee, R.G., Howlett, A.C., Abood, M.E., Alexander, S.P., Di Marzo, V., Elphick, M.R., Greasley, P.J., Hansen, H.S., Kunos G, Mackie K, Mechoulam, R. & Ross, R.A. (2010). International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacol Rev*, 62, 588–631.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., Lamantia, A.S., Mcnamara, J.O. & Williams, S.M. (2005). Dor. In: *Neurosciência* (2a ed.) Artmed, cap.10, 209-221.
- Rezende, B., Alencar, A.K.N., de Bem, G.F., Fontes-Dantas, F.L. & Montes, G.C. (2023). Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals* 16, 148. doi: 10.1212/01.WNL.0000156354.20227.F0
- Riedel, W. & Neeck, G. (2001). Nociceptions, pain, antinociception: current concepts. *Rheumatologie*, 60, 404-415.
- Rog, D.J., Nurmikko, T.J., Friede, T. & Young, C.A. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 65(6):812-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
- Roque-Bravo, R., Silva, R.S., Malheiro, R.F., Carmo, H., Carvalho, F., da Silva, D.D. & Silva, J.P. (2023). Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 20(63), 187-209. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031122-113758
- Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergycand phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*, 163(7), 1344-1364.
- Sawler, J., Stout, J.M., Gardner, K.M., Hudson, D., Vidmar, J., Butler L, Page, J.E. & Myles, S. (2015). The Genetic Structure of Marijuana and Hemp. Tinker NA. *BMJ*, 3-6. doi.org/10.1371/journal.pone.0133292
- Schaible, H. G. & Richter, F. (2004). Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archive Surgery*, 389, 237-243.
- Sessle, B.J. (2005). Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol*, 71, 117-36.
- Showalter, V.M., Compton, D.R., Martin, B.R. & Abood, M.E. (1996). Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther*, 278(3), 989-999.
- Silva, M. P. & Costa, G. (2015). *Boletim CIM: Potencial Terapêutico dos Canabinoides I*. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001324.pub4>
- Sindrup, S.H. & Jensen, T.S. (2002). Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*, 18, 22–27. doi: 10.1097/00002508-200201000-00004
- Solaro, C., Brichetto, G., Battaglia, M.A., Messmer Uccelli, M. & Mancardi, G.L. (2005). Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 25, 307–10.
- Teixeira, M.J. & Pimenta, C.A.M. (1994). Introdução. In: Teixeira, M.J. *Dor: Conceitos Gerais*. Limay, p. 3-7.
- Teixeira, L.M.S., Reher, P. & Reher, V.G.S. (2008). *Anatomia Aplicada à Odontologia*. Guanabara Koogan, 2ed, 142.
- Tracey, I. M.P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55 (3), 377-391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678852/>
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T. & Serra J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
- Trousseau, A. (1853). De la névralgie épileptiforme. *Arch Gen Med*, 1, 33–44.

Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K.S. & Vučetić Č, Prostran M. (2018). Cannabinoids and pain: new insights from old molecules. *Front Pharmacol*, 9, 1259. doi: 10.3389/fphar.2018.01259

Wade, D.T., Makela, P., Robson, P., House, H. & Bateman C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*, 10(4), 434-441. doi: 10.1191/1352458504ms1082oa

Wall, P.D. (1979). On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture. *Pain*, 6(3), 253-264. doi: 10.1016/0304-3959(79)90047-2

Wang, M., Wang, Y-H., Avula, B., Radwan, M.M., Wanas, A.S., Mehmedic, Z., Van Antwerp J., Elsohly, M.A. & Khan, I.A. (2017). Quantitative determination of cannabinoids in cannabis and cannabis products using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography and diode array. *J Forensic Sci*, 62(3), 602–611. doi: 10.1111/1556-4029.13341

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. [Figura]. Wong-Baker FACES Foundation. <https://wongbakerfaces.org/>

WHO - World Health Organization. (2012). *Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf

Zakrzewska, J.M. (2004). Classification issues related to neuropathic trigeminal pain. *J OrofacPain*, 18, 325–31.

ANEXOS

ANEXO I - Estratégia de pesquisa bibliográfica

PubMed*	
<p>#1 "cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannabinoids"[All Fields] OR "cannabinoid"[All Fields] OR ("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinolic"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinols"[All Fields]) OR ("cannabinol"[MeSH Terms] OR "cannabinol"[All Fields] OR "cannabinolic"[All Fields] OR "cannabinols"[All Fields]) OR ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields]) OR ("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields] OR "cannabis s"[All Fields]) OR ("medical marijuana"[MeSH Terms] OR "medical"[All Fields] AND "marijuana"[All Fields]) OR "medical marijuana"[All Fields])</p>	<p>#2 "trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgias"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("tic"[All Fields] AND "doloureux"[All Fields]) OR "tic doloureux"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("fothergill"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fothergill disease"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trifacial"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trifacial neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("trifacial"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "trifacial neuralgia"[All Fields] OR ("tic"[All Fields] AND "douloureux"[All Fields]) OR "tic douloureux"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("epileptiform"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "epileptiform neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("epileptiform"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields])) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "secondary trigeminal neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("secondary"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "secondary trigeminal neuralgias"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "idiopathic trigeminal neuralgia"[All Fields]) OR ("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "trigeminal"[All Fields] AND "neuralgias"[All Fields]) OR "idiopathic trigeminal neuralgias"[All Fields])</p>
<p>#1 AND #2</p>	
<p>*ScienceDirect</p>	

#1 (trigeminal neuralgia)	#2 (cannabinoids)
#1 AND #2	
*LILACS	
#1 (trigeminal neuralgia)	#2 (cannabinoids)
#1 AND #2	

* PubMed: motor de pesquisa gratuito que acede principalmente à base de dados MEDLINE [Medical Literature Analysis and Retrieval System Online] de referências e resumos sobre ciências da vida e tópicos biomédicos, ScienceDirect é um sítio Web que dá acesso a uma grande base de dados bibliográficos de publicações científicas e médicas da editora holandesa Elsevier, LILACS: A Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, acrónimo LILACS, e anteriormente denominada Latin American Index Medicus, é uma base de dados bibliográfica em linha sobre medicina e ciências da saúde, mantida pelo Centro Latino-Americano e das Caraíbas de Informação em Ciências da Saúde.