

Trigeminal neuralgia: peripheral and central mechanisms

Neuralgia trigeminal: mecanismos periféricos e centrais

Grazielle Mara Ferreira Costa¹, Camila Megale de Almeida Leite²

DOI 10.5935/1806-0013.20150061

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Trigeminal neuralgia is one of the most common neuropathic pains that compromise head and neck. It manifests as shock or burning pain normally evoked by non-noxious facial stimulations. Its etiopathology is not totally understood, but it is known that different mechanisms contribute to the establishment and maintenance of pain. This study aimed to address current contexts of epidemiology, diagnosis, management and pathophysiological mechanisms underlying trigeminal neuralgia in peripheral and central nervous systems.

CONTENTS: Inflammation and release of inflammatory mediators, neuropeptides and neurotrophic factors, as well as degenerative changes of nervous fibers caused by direct nervous injury are relevant peripheral mechanisms which lead to altered sensitivity of nociceptive neurons, development of spontaneous and exacerbated activity, allodynia and hyperalgesia. Among central mechanisms, exacerbated activation of central nociceptive neurons, neuroplasticity, changes in electrophysiological properties and neuronal hyperexcitability, in addition to changes in modulatory pain controls, lead to pain establishment and maintenance.

CONCLUSION: Several mechanisms are involved in neuropathic pains, both in peripheral and central levels, although specific trigeminal neuralgia events are not totally described. Studies concerning its specific neurobiology are needed to understand functional and behavioral changes, which can contribute to trigeminal neuralgia clinical management and treatment.

Keywords: Central sensitization, Etiopathology, Neuropathic pain, Peripheral sensitization, Trigeminal nerve, Trigeminal neuralgia.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neuralgia do trigêmeo é uma das dores neuropáticas mais comumente encontradas na região de cabeça e pescoço e manifesta-se como crises de choque ou queimação geralmente desencadeadas por estímulos não dolorosos na região da face. A sua etiopatogenia não é totalmente conhecida, mas sabe-se que diversos mecanismos contribuem para seu estabelecimento. O objetivo deste estudo foi abordar os contextos atuais de epidemiologia, diagnóstico, tratamento e mecanismos fisiopatológicos subjacentes à neuralgia do trigêmeo nos sistemas nervoso periférico e central.

CONTEÚDO: A inflamação e a liberação de mediadores inflamatórios, neuropeptídeos e fatores neurotróficos, assim como alterações degenerativas das fibras nervosas decorrentes da lesão nervosa direta são mecanismos periféricos relevantes que, em conjunto ou isoladamente, levam à sensibilidade alterada dos neurônios nociceptivos, com desenvolvimento de atividade espontânea e exacerbada e, conseqüentemente, dor espontânea e hiperalgesia. Dentre os mecanismos centrais, a ativação exacerbada de neurônios nociceptivos centrais, a neuroplasticidade, as alterações nas propriedades eletrofisiológicas e a hiperexcitabilidade neuronal, além das modificações nos controles modulatórios da dor, são eventos que levam à instalação e à manutenção da dor.

CONCLUSÃO: Diversos mecanismos estão envolvidos nas dores neuropáticas, tanto a nível periférico quanto central, apesar dos eventos específicos da neuralgia do trigêmeo não estarem totalmente elucidados. Estudos que abordem a sua neurobiologia específica são necessários para a compreensão das alterações funcionais e comportamentais presentes, com claras repercussões no tratamento e manuseio clínico da neuralgia do trigêmeo.

Descritores: Dor neuropática, Etiopatologia, Nervo trigêmeo, Neuralgia do trigêmeo, Sensibilização central, Sensibilização periférica.

INTRODUÇÃO

A dor, segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), é definida como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões”¹. A dor neuropática é causada por lesão ou disfunção no sistema nervoso somatossensorial central ou periférico e acomete aproximadamente 8% da população^{1,2}. Possui etiopatologia complexa e envolve diversos mecanismos biológicos ainda não totalmente esclarecidos³.

O nervo trigêmeo é o quinto par de nervos cranianos, sendo responsá-

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Apresentado em 12 de novembro de 2014.

Aceito para publicação em 21 de outubro de 2015.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: FAPEMIG, PRPq/UFMG e CNPq.

Endereço para correspondência:

Camila Megale de Almeida Leite

Laboratório Profa. Conceição Machado, Bloco O3-245

Departamento de Morfologia - Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha

31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil.

E-mail: camilamaleite@yahoo.com.br

vel pela sensibilidade geral da cabeça e da face. A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma das dores neuropáticas mais comumente encontradas na região de cabeça e pescoço e manifesta-se como crises de choque ou queimação em intervalos não definidos, geralmente desencadeados por estímulos não dolorosos na região da face (alodínia)⁴.

Na população em geral, a NT apresenta incidência de 12,6 a 27/100.000 habitantes⁵, sendo incomum em pessoas com menos de 40 anos e mais frequente após os 60 anos de idade. A incidência em pessoas com mais de 80 anos é de 25,9/100.000 habitantes⁶. Dados recentes mostram que 55 a 70% dos pacientes com NT são do gênero feminino, sendo que 45% dos pacientes relatam dor na região maxilar⁷.

O diagnóstico da NT é essencialmente clínico, baseado no histórico do paciente e nos critérios diagnósticos da IASP e da *International Headache Society* (IHS)^{1,8}. Os ataques de dor são paroxísticos, com duração de frações de segundos até dois minutos em um ou mais territórios de inervação do nervo trigêmeo, sendo que a frequência pode variar entre centenas de ataques por dia até anos de remissão entre uma crise e outra. A dor deve, obrigatoriamente, se enquadrar nos critérios a seguir: 1) dor intensa, aguda, superficial; 2) dor descrita como semelhante a um choque elétrico, corte ou queimação; 3) dor de início espontâneo na zona gatilho ou desencadeada por estímulos inócuos na zona gatilho^{5,9}.

De acordo com a *Classificação Internacional de Cefaleias* (ICHD-III, 2013)⁸, existem dois tipos principais de NT: a clássica e a dolorosa, que se subdividem conforme demonstrado na figura 1.

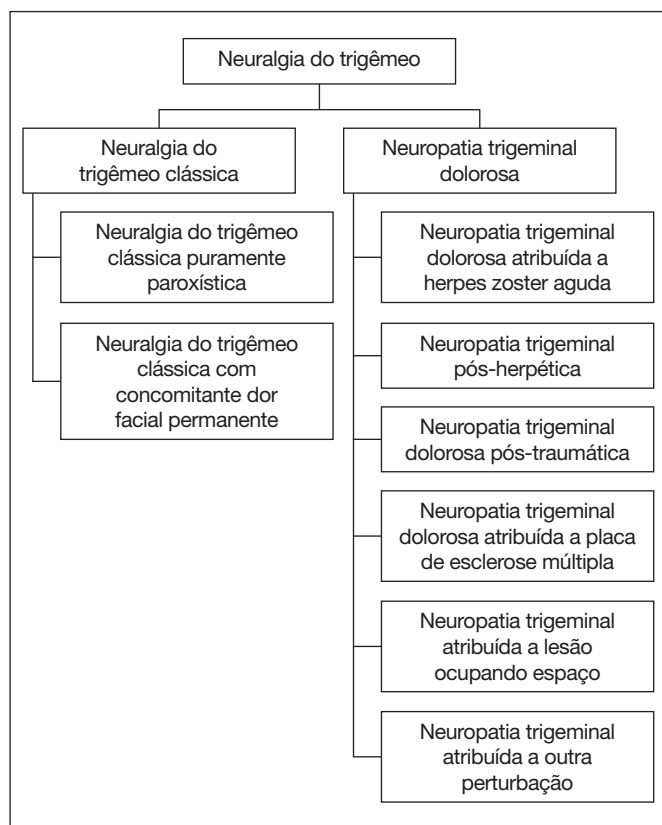


Figura 1. Classificação da neuralgia do trigêmeo, segundo a Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-III)

Adaptado de *International Classification of Headache Disorders*, 2013⁸.

A NT clássica inclui todos os casos sem etiologia conhecida, bem como aqueles passíveis de possuir uma compressão vascular do nervo trigêmeo. A NT dolorosa, por sua vez, é diagnosticada nos casos secundários à infecção herpética, trauma, tumores, esclerose múltipla ou deformidades estruturais da base do crânio. O quadro clínico pode ser indistinguível, mas a NT dolorosa resulta de uma lesão estrutural demonstrável que não a compressão vascular⁹⁻¹². Estudos apontam para um terceiro tipo de NT, a NT familiar, que é uma condição extremamente rara, com poucos relatos na literatura e que constitui menos de 1% de todos os casos de NT¹³.

Os mecanismos etiopatogênicos da NT ainda não são totalmente conhecidos, mas a grande maioria dos casos de NT clássica documentados mundialmente está relacionada à compressão do nervo trigêmeo na sua saída da ponte por uma alça aberrante arterial ou venosa. Nos casos de NT dolorosa, as comorbidades associadas parecem ter relação etiopatogênica com o estabelecimento e manutenção do quadro¹⁴.

As condutas terapêuticas aplicadas na NT se dividem em duas modalidades, a farmacológica e a cirúrgica, de acordo com o caso¹⁵. Para o tratamento farmacológico, os anticonvulsivantes, como carbamazepina, oxycarbazepina, baclofen, lamotrigina e pimizida, são os fármacos mais prescritos¹². Esses fármacos bloqueiam a propagação do impulso nervoso através de alterações na condutância da fibra nervosa pelo bloqueio de canais iônicos, permitindo controle da excitabilidade neuronal e da atividade sináptica¹⁶. A carbamazepina tem taxa de sucesso em até 70% dos casos e tem sido o fármaco mais prescrito¹⁷.

O tratamento cirúrgico é indicado quando os pacientes não respondem aos tratamentos clínicos ou quando há detecção de compressão vascular por exames de imagem^{17,18}. Dentre as técnicas cirúrgicas utilizadas estão a microdescompressão vascular, que consiste no afastamento e isolamento cirúrgico de vaso das proximidades do nervo. A alcoolização de ramos periféricos também é uma alternativa viável em casos refratários e consiste na injeção de álcool nos ramos periféricos do nervo trigêmeo. Nas últimas décadas, alguns outros procedimentos têm sido vastamente utilizados, como a eletrocoagulação percutânea e a termocoagulação por radiofrequência. Ambas provocam lesão no nível do gânglio trigeminal, impedindo a passagem dos estímulos nociceptivos, gerando alívio da dor, associado a déficits sensitivos¹⁸.

ETIOPATOGENIA E NEUROPATOLOGIA

Diversos fatores contribuem para o estabelecimento das dores neuropáticas, não havendo uma etiologia específica. A fisiopatologia da NT envolve diversos mecanismos neurofisiológicos, tanto na periferia quanto no sistema nervoso central, tais como ativação de receptores, transmissão e projeção de informações nociceptivas e convergência de aferentes nociceptivos para neurônios centrais, além das interações entre neurotransmissores e neuromodulares^{19,20}.

Estudos recentes estabelecem algumas teorias para a etiologia da NT. Uma das hipóteses fisiopatológicas é a da convergência/projeção trigeminal. Essa teoria propõe que as entradas nociceptivas recorrentes da cabeça e do pescoço convergem para o núcleo espinhal do trigêmeo (subnúcleo caudal), acarretando a liberação de neurotransmissores e substâncias vasoativas. Esses mediadores diminuem o limiar

de ativação dos neurônios de segunda ordem, que também recebem impulsos de fibras não nociceptivas, gerando aumento no fluxo de informação transmitida aos centros superiores que interpretam a dor^{5,21-23}. A teoria da biorressonância postula que a frequência de vibração das estruturas que envolvem o nervo trigêmeo pode lesar as fibras nervosas, levando à transmissão anormal dos impulsos e geração de dor facial²⁴. Outra hipótese é a da ignição. Essa sugere que lesões em aferentes trigeminais da raiz ou do gânglio trigeminal geram hiperexcitabilidade no axônio e/ou no corpo celular, originando paroxismos de dor em função de atividade neuronal exacerbada²⁵. Além dessas hipóteses, a NT ainda pode ser induzida por distrofia progressiva nos ramos periféricos do nervo trigêmeo, que, por sua vez, pode ser evocada por síndrome de compressão e/ou reações imunoalérgicas²⁶. A lesão nervosa e tecidual decorrente desses processos leva à liberação de mediadores que sensibilizam as terminações nervosas periféricas (sensibilização periférica), acarretando alterações neuroquímicas e fenotípicas e aumento da excitabilidade dos neurônios aferentes do gânglio trigeminal e dos núcleos do trigêmeo (sensibilização central). Além disso, ocorrem alterações nas vias de modulação descendentes que alteram os limiares e a percepção da dor²⁷. Alguns estudos ainda sugerem que o aumento nos níveis de IgE e de histamina, comum em certos processos alérgicos, pode estar envolvido na origem da NT. Nesses casos, o acúmulo de IgE em regiões próximas ao nervo trigêmeo pode promover a degranulação de mastócitos com liberação de substâncias, como histamina e serotonina, que parecem desempenhar um papel relevante na etiologia da NT²⁸⁻³⁰.

Todas as teorias postuladas para a etiologia da NT se embasam em mecanismos celulares, moleculares e eletrofisiológicos centrais e periféricos, descritos a seguir.

Esses mecanismos foram, em sua maioria, demonstrados através de modelos experimentais de dor neuropática do nervo trigêmeo, em função da dificuldade de se estudar esses mecanismos em humanos.

Mecanismos periféricos

Após a lesão de um ramo do nervo trigêmeo, assim como ocorre em outros nervos, o processo inflamatório leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, enzimas hidrolíticas e óxido nítrico (NO), com consequente diminuição do limiar de ativação dos nociceptores e aumento da excitabilidade da fibra nervosa^{31,32}. Além da inflamação e da liberação de mediadores inflamatórios, neuropeptídeos e fatores neurotróficos, alterações degenerativas das fibras nervosas decorrentes do dano direto, como lesão axonal e desmиеlização, também são mecanismos periféricos relevantes.

As citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 1 beta (IL-1 β) e 6 (IL-6) têm sido implicadas tanto na sensibilização central quanto periférica³³. O TNF- α é liberado por praticamente todas as células do sistema imunológico e pelas células da glia e provoca mudanças metabólicas e hemodinâmicas, além de ativar distalmente outras citocinas. Essa citocina é capaz de promover a hiperexcitabilidade neuronal, aumentar a transmissão excitatória e promover inflamação em vários níveis do sistema nervoso, tornando-se um mediador importante da dor neuropática crônica, além de um excelente alvo terapêutico³³. A IL-1 β produz inflamação sistêmica, induz a produção de substância-P (SP) e NO, tendo importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor. Há

fortes evidências de que a IL-1 β reforça a transmissão sináptica e a atividade neuronal em vários locais do sistema nervoso³³. A IL-6, por sua vez, promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação de linfócitos-T citotóxicos e *natural killer*³⁴. A IL-6 é predominantemente pró-inflamatória na dor neuropática, promovendo exacerbção da inflamação através da ativação de células da glia no sistema nervoso central³³. No entanto, no local da lesão, pode promover ação antinociceptiva, bem como promover a regeneração do axônio periférico³⁵. Por esse efeito diverso, a IL-6 torna-se um atraente alvo terapêutico para o tratamento da dor neuropática, em comparação às outras citocinas³³. Apesar de os mediadores descritos estarem envolvidos na sensibilização periférica em dores neuropáticas, poucos estudos estabeleceram seu papel definitivo na neuralgia do trigêmeo especificamente. Enquanto alguns autores sugerem pouca relevância da IL-6 na dor neuropática do trigêmeo³⁶, outros relatam importante correlação desse mediador e da IL-1 β na geração da dor neuropática trigeminal^{37,38}.

Além dos mediadores inflamatórios, neuropeptídeos também têm sido associados ao estabelecimento da dor neuropática. A lesão nervosa de alguns ramos do nervo trigêmeo acarretou alterações na expressão de neuropeptídeos como SP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) e neuropeptídeo Y (NPY) no nervo trigêmeo e no gânglio trigeminal. Foi sugerido, portanto, que o acúmulo de neuropeptídeos no local da lesão pode estar relacionado ao desenvolvimento de atividade neural ectópica e ao desenvolvimento e à modulação da dor neuropática, apesar de correlações bem definidas com o desenvolvimento da dor ao longo do tempo não terem sido ainda completamente evidenciadas. Além disso, as terminações nervosas lesadas liberam neuropeptídeos vasoativos, perpetuando a inflamação (inflamação neurogênica) e a sensibilização periférica³⁹.

Diversas condições dolorosas, incluindo as dores neuropáticas, estão associadas à desregulação na expressão de fatores neurotróficos³⁷. Anderson e Rao³⁷ observaram aumento na expressão de fator de crescimento nervoso (NGF) no nervo e nos núcleos trigeminais e sugeriram papel para esse mediador na alodínia mecânica observada após lesão nervosa em modelo de dor neuropática trigeminal em ratos⁴⁰. Adicionalmente, a diminuição na produção de fatores neurotróficos, dentre eles fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), foi associada ao desenvolvimento de neuropatias periféricas. Esse fator também está envolvido nos mecanismos de sobrevivência e plasticidade neuronal em resposta a lesões, no reparo de lesões nervosas, além de possuir papel regulador na atividade de vias nociceptivas⁴¹⁻⁴³. Estudos mais recentes sugerem que o GDNF atua de maneira parácrina na hiperalgesia trigeminal, podendo ser um alvo terapêutico em potencial⁴⁴.

Outro mecanismo fisiopatológico periférico descrito como relevante é a transmissão efática ou a excitação cruzada de fibras nervosas. Esse fenômeno envolve a transmissão de potenciais de ação de fibras sensitivas periféricas aferentes lesadas e hiperexcitáveis para fibras sensitivas adjacentes não estimuladas ou lesadas, com expansão da área em que a dor é percebida⁴². O campo eletromagnético gerado em uma fibra induz a despolarização de fibras vizinhas, provocando excitação cruzada, e contribui para alodínia e hiperalgesia⁴⁵. Alguns estudos realizados em biópsias cirúrgicas de pacientes com NT observaram desmиеlização significativa de fibras sensitivas trigeminais⁴. A des-

mielinização focal leva à aposição de axônios desmielinizados com ausência de processos de células da glia entre eles, com possibilidade de geração de impulsos nervosos ectópicos ou espontâneos e transmissão efática entre fibras, fortalecendo o papel da excitação cruzada como mecanismo patogenético relevante⁴. Alterações na anisotropia e na difusibilidade em nervo trigêmeo e substância cinzenta foram observadas em pacientes com NT, sugerindo que anomalias na microestrutura, não detectáveis em exames de imagem convencionais, e desmielinização sem lesão axonal são fatores importantes na patogênese da NT⁴⁶⁻⁴⁸.

Todos os mecanismos periféricos, em conjunto ou isoladamente, levam à sensibilidade alterada dos neurônios nociceptivos, com desenvolvimento de atividade espontânea e exacerbada e, consequentemente, dor espontânea e hiperalgesia.

Mecanismos centrais

A sensibilização central consiste na ativação patológica e aumentada de neurônios nociceptivos centrais por exacerbção de atividade de neurônios nociceptivos primários, reorganização anatômica (neuroplasticidade), alterações nas propriedades eletrofisiológicas com desenvolvimento de hiperexcitabilidade e modificações nos controles modulatórios da dor.

No sistema nervoso central, os mediadores inflamatórios que também participam da sensibilização periférica, interferem e funções cognitivas, de memória e humor do hipocampo e são capazes de sensibilizar de forma exacerbada os neurônios nociceptivos através da liberação excessiva de neurotransmissores⁴⁹, demonstrando, portanto, o papel da inflamação na geração da dor também a nível central. As alterações moleculares e celulares levam à mudança de fenótipo de neurônios de amplo espectro para neurônios nociceptivos. Adicionalmente, ocorrem fenômenos de neuroplasticidade com estabelecimento de novas sinapses entre neurônios nociceptivos e neurônios não nociceptivos. Essas alterações levam à alodínia, pois alterações nas vias de estímulos não nociceptivos passam a ativar a via nociceptiva, desencadeando dor⁴³. Além da alodínia mecânica, as alterações centrais levam às alterações nos controles modulatórios e resultam na amplificação da dor, com aumento do campo em que ela é percebida, e no prolongamento da resposta ao impulso doloroso⁵⁰. Ocorre um estado de facilitação, potenciação e amplificação das respostas centrais com redução de vias inibitórias e ativação permanente de vias excitatórias, mesmo na ausência de estímulo nociceptivo⁵¹.

A hiperexcitabilidade neuronal ocorre em resposta ao remodelamento de alguns canais iônicos transmembrana que estão envolvidos no início da geração de potenciais de ação, como os canais de sódio. Na membrana neuronal da célula lesada, o aumento da densidade de canais de sódio, a diminuição da expressão de canais de potássio e o aumento na expressão da subunidade auxiliar dos canais de cálcio voltagem-dependentes acarreta a despolarização da membrana com consequente influxo de cálcio e geração de potencial de ação^{3,18}. Alterações na densidade de canais aumentam o período de despolarização neuronal e de descarga repetitiva⁵² e iniciam a sensibilização central por diversos mecanismos, dentre eles a ativação de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), expressão de c-fos e transcrição de genes que codificam dinorfina e encefalina, com consequentes alterações funcionais celulares^{3,41}.

Os mecanismos descritos para a sensibilização central nas dores neuropáticas de modo geral ainda não foram completamente testados para a dor neuropática trigeminal, o que apresenta grande relevância já que as dores em segmento cefálico apresentam mecanismos distintos das dores extracéfalicas³⁶. Estudos observaram ativação de astrócitos com expressão aumentada de IL-1 β nos núcleos trigeminais, associada ao desenvolvimento de alodínia e hiperalgesia e à cronificação da dor^{53,54}. A fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) parece estar envolvida na sensibilização central que leva à hipersensibilidade orofacial térmica, demonstrando o papel das cascatas de sinalização celular envolvendo as proteínas quinase ativadas por mitógeno (MAPK) na sensibilização de neurônios trigeminais⁵⁵. Estudo recente demonstrou que astrócitos estão envolvidos nas alterações de receptores de glutamato NMDA, importantes na sensibilização central na NT, através da liberação do aminoácido neuromodulador D-serina⁵⁶.

Com relação à NT especificamente, o estímulo doloroso em pacientes foi associado a aumento da atividade no núcleo de trato espinhal do trigêmeo, tálamo, córtex somatossensorial primário e secundário, dentre outras áreas centrais. A ativação da área de inervação do trigêmeo por estímulos não nociceptivos acarretou atividade exacerbada em diversas dessas regiões centrais, demonstrando a manutenção de um estado de sensibilização do sistema nociceptivo trigeminal⁵⁷. A redução do volume de substância cinzenta observada no córtex somatossensorial primário e secundário, tálamo e em outras estruturas centrais nos pacientes com NT foi correlacionada à maior duração da doença, sugerindo adaptação e fenômenos neuroplásticos em resposta à dor crônica na NT⁵⁸.

CONCLUSÃO

Diversos mecanismos estão envolvidos na instalação e na manutenção da dor neuropática, tanto a nível periférico quanto central. Os mecanismos subjacentes à NT especificamente não estão totalmente elucidados, apesar de que atuam simultaneamente e de forma interdependente em diversos tipos de dor neuropática. Dessa forma, estudos futuros que abordem a neurobiologia específica da NT em suas abordagens morfológica, eletrofisiológica e molecular são de fundamental relevância para a compreensão das alterações funcionais e comportamentais presentes, com claras repercussões no tratamento e manuseio clínico da NT.

REFERÊNCIAS

1. IASP. Part III: Pain Terms, a current list with definitions and notes on usage. 2011; ISSN 978-0-931092-05-3.
2. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29-36.
3. Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC. [Neuropathic pain--neurochemical aspects]. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58(5):492-505. English, Portuguese.
4. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124(Pt 12):2347-60.
5. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;24(11):289-99.
6. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol*. 1990;27(1):89-95.
7. Ibrahim S. Trigeminal neuralgia: diagnostic criteria, clinical aspects and treatment outcomes. A retrospective study. *Gerodontology*. 2014;31(2):89-94.
8. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

9. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2014;(10):pii1207.
10. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2004;4(Suppl 1): 126-7.
11. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(2):107-15.
12. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008;71(15):1183-90.
13. Ebner FH, Tatagiba M, Roser F. Familiar trigeminal neuralgia--microsurgical experience and psychological observations. *Acta Neurochir*. 2010;152(2):381-2.
14. Krafft RM. Trigeminal neuralgia. *Am Fam Physician*. 2008;77(9):1291-6.
15. Mattos JM, Bueno FV, Mattos LR. Neuralgia do trigêmeo: um novo protocolo de tratamento clínico. *Rev Dor*. 2005;6(4)652-5.
16. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524-34.
17. Cheshire WP. Trigeminal neuralgia: for one nerve a multitude of treatments. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(11):1565-79.
18. Frizzo HM, Hasse PN, Veronese RM. Neuralgia do trigêmeo: revisão bibliográfica analítica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2004;4(4):212-7.
19. Svensson E. Pain mechanisms in myogenous temporomandibular disorders. *Pain Forum*. 1997(6):158-65.
20. Siddall PJ, Cousins MJ. Pain mechanisms and management: an update. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(10):679-88.
21. Sessle BJ, Hu JW. Mechanisms of pain arising from articular tissues. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(5):617-26.
22. Sessle BJ, Ho JW, Yu XM. New trends in referred pain and hyperalgesia, pain research and clinical management. In: Vecchiet D, Albe-Fessard D, Limblom U, editors. *Brainstem Mechanisms of Referred Pain and Hyperalgesia in the Orofacial and Temporomandibular Region*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 1993. 59-71p.
23. Bonica JL. *The Management of Pain*. 2nd ed. Malvern, PA: Lea and Febiger; 1990. 180p.
24. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses*. 2010;74(3):505-7.
25. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002;18(1):4-13.
26. Kumar S, Rastogi S, Kumar S, Mahendra P, Bansal M, Chandra L. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review. *J Med Life*. 2013;6(4):383-8.
27. Jarvis MF, Boyce-Rustay JM. Neuropathic pain: models and mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1711-6.
28. Sabalis GI, Karlov VA, Morkunas RM, Stropus RA. Peripheral mechanisms of the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1982;82(4):25-9.
29. Hanes WJ. Tic douloureux: a new allergic approach to the etiology and treatment. A report of seventy-six cases. *Ann Allergy*. 1962;20:635-48.
30. Smirnov VA. Odontologic and other etiologic factors in trigeminal neuralgia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1976;76(11):1639-42.
31. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.
32. Daemen MA, Kurvers HA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Bullens PH, Van den Wildenberg FA. Neurogenic inflammation in an animal model of neuropathic pain. *Neurol Res*. 1998;20(1):41-5.
33. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol*. 2010;229(1-2):26-50.
34. de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. [Citokines and pain]. *Rev Bras Anestesiol*. 2011;61(2):260-5. English, Portuguese, Spanish.
35. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7(7):CD008331.
36. Latrémolière A, Mauborgne A, Masson J, Bourgoin S, Kayser V, Hamon M, et al. Differential implication of proinflammatory cytokine interleukin-6 in the development of cephalic versus extracephalic neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2008;28(34):8489-501.
37. Anderson LC, Rao RD. Interleukin-6 and nerve growth factor levels in peripheral nerve and brainstem after trigeminal nerve injury in the rat. *Arch Oral Biol*. 2001;46(7):633-40.
38. Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S. Contribution of activated interleukin receptors in trigeminal ganglion neurons to hyperalgesia via satellite glial interleukin-1beta paracrine mechanism. *Brain Behav Immun*. 2008;22(7):1016-23.
39. De Corato A, Lisi L, Capuano A, Tringali G, Tramutola A, Navarra P, et al. Trigeminal satellite cells express functional calcitonin gene-related peptide receptors, whose activation enhances interleukin-1β pro-inflammatory effects. *J Neuroimmunol*. 2011;237(1-2):39-46.
40. Ossipov MH. Growth factors and neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):185-92.
41. Takeda M, Takahashi M, Hara N, Matsumoto S. Glial cell line-derived neurotrophic factor modulates the excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons via a paracrine mechanism following inflammation. *Brain Behav Immun*. 2013;28:100-7.
42. Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(5):383-94.
43. Woolf CJ. Somatic pain--pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth*. 1995;75(2):169-76.
44. Suzuki R, Dickenson AH. Neuropathic pain: nerves bursting with excitement. *Neuroreport*. 2000;11(12):R17-21.
45. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006;51(2):240-64.
46. Aguiar de Sousa D, Gerales R, Gil-Gouveia R, de Sá JC. New daily persistent headache and radiologically isolated syndrome. *J Neurol*. 2013;260(8):2179-81.
47. Liu Y, Li J, Butzkuveen H, Duan Y, Zhang M, Shu N, et al. Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):783-6.
48. Hodaie M, Chen DQ, Quan J, Laperriere N. Tractography delineates microstructural changes in the trigeminal nerve after focal radiosurgery for trigeminal neuralgia. *PLoS One*. 2012;7(3):e32745.
49. Kim KH, Kim JI, Han JA, Choe MA, Ahn JH. Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in the periphery promotes pain hypersensitivity after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 2011;8(190):367-78.
50. Dickenson AH. Recent advances in the physiology and pharmacology of pain: plasticity and its implications for clinical analgesia. *J Psychopharm*. 1991 (5)342-351.
51. Aydinli I, Keskinbora K. New immune system approach to pain pathology-interaction with the sensory system. *Agri*. 2004, 16(2):7-16.
52. Nagano M, Sakai A, Takahashi N, Umino M, Yoshioka K, Suzuki H. Decreased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in rat models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2003;140(7):1252-60.
53. Lee S, Zhao YQ, Ribeiro-da-Silva A, Zhang J. Distinctive response of CNS glial cells in oro-facial pain associated with injury, infection and inflammation. *Mol Pain*. 2010;6:79.
54. Suzuki I, Tsuboi Y, Shinoda M, Shibuta K, Honda K, Katagiri A, et al. Involvement of ERK phosphorylation of trigeminal spinal subnucleus caudalis neurons in thermal hypersensitivity in rats with infraorbital nerve injury. *PLoS One*. 2013;8(2):e57278.
55. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(4):400-7.
56. Dieb W, Hafidi A. Astrocytes are involved in trigeminal dynamic mechanical allodynia: potential role of D-serine. *J Dent Res*. 2013;92(9):808-13.
57. Moisset X, Villain N, Ducreux D, Serrie A, Cunin G, Valade D, et al. Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2011;15(2):124-31.
58. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage*. 2013;74:352-8.