

**Daniel de Oliveira Martins**

Uso do laser de baixa intensidade e os mecanismos celulares e moleculares no processo de reparação no sistema nervoso periférico

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientadora: Profa. Dra. Marucia Chacur  
Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Giorgetti de Britto

Versão Original

São Paulo  
2016

## RESUMO

Martins DO. Uso do laser de baixa intensidade e os mecanismos celulares e moleculares no processo de reparação no sistema nervoso periférico. [Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

A dor neuropática orofacial devido à extração de dentes, pulpectomia ou implante dentário é difícil de tratar e em alguns pacientes, pode durar por vários anos. A lesão do nervo alveolar inferior (NAI; terceiro ramo do nervo trigêmeo) está relacionada rotineiramente à prática odontológica. Estudos experimentais têm sido desenvolvidos na tentativa de melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da regeneração nervosa e suas complicações. Clinicamente, têm se buscado terapêuticas cujo objetivo é melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Já que a dor é um fator debilitante em suas vidas. A regeneração do nervo é considerada um fenômeno altamente complexo resultante de uma cascata de eventos que visam à preparação do microambiente do nervo lesionado para o crescimento axonal dirigido. Há relatos na literatura demonstrando que a terapia com laser de baixa intensidade promove uma aceleração no reparo e aumento na densidade média das fibras nervosas. Porém, grande parte dos estudos está focada apenas em se provocar a injúria e observar sua recuperação, espontânea ou induzida, por cirurgia reparadora ou por irradiação com laser. Neste projeto utilizamos o modelo de lesão por esmagamento do NAI e associamos a laserterapia para estimular a reparação nervosa, também avaliamos a sensibilidade dolorosa dos animais antes da indução da lesão, e após o tratamento com laser, utilizando o modelo de alodínia mecânica. Observamos em nosso trabalho que o protocolo proposto foi capaz de reverter o comportamento hipernociceptivo (a partir da segunda sessão) e que a modulação de receptores para glutamato, de neurotrofinas, do receptor de potencial transiente vanilóide do subtipo 1 (TRPV-1), de substância p (SP) e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) estão associadas com este processo. Adicionalmente, o laser foi capaz de alterar o microambiente local da lesão por meio da modulação de proteínas, como laminina, proteína mielínica zero e neurofilamentos, que atuam para criar um ambiente permissivo para os axônios crescerem, influenciando a regeneração do nervo; ainda usamos a técnica de microscopia eletrônica para demonstrar a ação reparadora do laser, a qual foi evidenciada pelo aumento no número de fibras nervosas e da espessura da bainha de mielina do nervo do grupo tratado em relação ao grupo operado. Em conjunto, os resultados obtidos contribuem para reforçar o potencial terapêutico do laser como um tratamento para a dor relacionada à lesão de nervos periféricos, contribuindo também para a aceleração da taxa de recuperação do nervo. Finalmente, esperamos que estes resultados possam ser usados para melhorar os tratamentos atuais, utilizando a aplicação do laser em novas estratégias de tratamentos integrados para lesões de nervos periféricos sejam elas de causas idiopáticas, iatrogênicas ou devido a traumas.

**Palavras-chave:** Dor neuropática. Laserterapia. Nervo alveolar inferior. Neurotrofinas. Regeneração.

## ABSTRACT

Martins DO. Use of low-level laser and mechanisms in molecular and cellular repair process in peripheral nervous system. [Ph. D. thesis (Morfofuncional Science)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Orofacial neuropathic pain due to tooth extraction, pulpectomy or dental implantation is difficult to treat and in some patients can last for several years. The injury to the inferior alveolar nerve (IAN; third branch of the trigeminal nerve), is related to routine dental practice. Experimental studies have been developed in an attempt to better understand the pathophysiological mechanisms of nerve regeneration and its complications. Clinically, have sought therapies aimed at improving the quality of life of these patients. Since pain is a debilitating factor in their lives. Nerve regeneration is considered to be a highly complex phenomenon resulting from a cascade of events aiming at the preparation of the microenvironment of the injured nerve for directed axonal growth. There are reports in the literature demonstrating that low level laser therapy promotes acceleration in the repair and increase in the average density of nerve fibers. However, most studies are focused only on cause a nerve injury and observe spontaneous or induced recovery, whether by restorative surgery or laser irradiation. In this project, we use the model of peripheral nerve crushed-injury and we associate laser therapy to stimulate nerve repair, we also evaluated the soreness of animals before induction of injury, and after treatment with laser therapy, using model mechanical allodynia. We observed in our study that the proposed protocol was able to reverse the hypernociceptive behaviour (from the second session) and modulation of receptors for glutamate, neurotrophins, and transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV-1), substance P (SP) and the calcitonin gene-related peptide (CGRP) are associated with this process. Additionally, the laser was able to alter the local microenvironment of the lesion by modulating proteins such as laminin, myelin protein zero and neurofilaments which act to create a permissive environment for growing axons by influencing the nerve regeneration; still we use the technique of electron microscopy to demonstrate the restorative action of the laser, which was evidenced by the increase in the number of nerve fibers and the thickness of the group of nerve myelin sheath treated in relation to the operated group. Together, these results contribute to enhance the therapeutic laser as a potential treatment for pain associated with peripheral nerve injury, also contributing to the acceleration of nerve recovery rate. Finally, we hope that these results will be used to improve current treatments using laser application in new integrated treatment strategies for peripheral nerve injuries whether they are idiopathic causes, iatrogenic or due to trauma.

**Keywords:** Neuropathic pain. Laser therapy. Inferior alveolar nerve. Neurotrophins. Regeneration.

# 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 NEUROANATOMIA

O nervo trigêmeo, V par craniano, é responsável pela condução da maior parte das informações somestésicas da face, conjuntiva ocular, dura-máter e cavidade oral, além da inervação motora da musculatura mastigatória. O sistema trigeminal é composto por fibras que se apresentam ou como terminações nervosas livres ou associadas a componentes sensoriais especializados para detecção de estímulos táteis inócuos ou proprioceptivos, sendo que a maior parte dos corpos celulares dessas fibras sensoriais encontra-se no gânglio do trigêmeo localizado em uma depressão do crânio, ventralmente à ponte e também denominado gânglio semilunar ou de Gasser (Waite, 2004); enquanto que os corpos celulares das fibras motoras localizam-se na ponte, mais especificamente no núcleo mesencefálico do trigêmeo (Davies, 2010; Sessle, 2000).

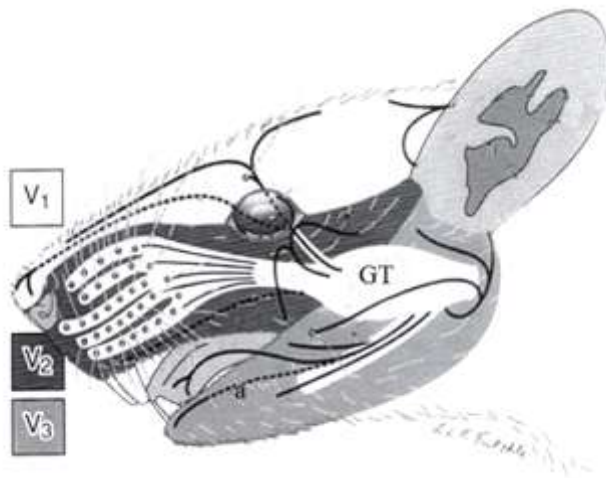
O complexo trigeminal é composto por quatro núcleos: o principal, o mesencefálico e o núcleo do trato espinal, responsáveis pelo processamento de informações somestésicas e proprioceptivas; e o núcleo motor do trigêmeo, responsável pela inervação motora da musculatura mastigatória. O núcleo principal do trigêmeo recebe projeções de mecanorreceptores da face e cavidade oral, sendo considerado o análogo trigeminal dos núcleos da coluna dorsal (Sessle, 2006).

O nervo trigêmeo é assim denominado por possuir três calibrosos ramos, divergentes, distribuídos tanto na superfície como em profundidade em relação à face. É um nervo misto, no qual cada divisão é classificada, conforme a estrutura e distribuição a que se relaciona (Machado, 1993; Madeira, 1997). O primeiro ramo denomina-se oftálmico (órbita); o segundo, maxilar (maxila); o último, mandibular (mandíbula). Em humanos, o gânglio do trigêmeo localiza-se na parte petrosa do osso temporal e em ratos encontra-se na base do crânio (Figura 1) (Waite, 2003).

O nervo alveolar inferior, ramo do nervo mandibular, passa no interior do canal da mandíbula e é o responsável pela sensibilidade da polpa dos dentes inferiores, tecido ósseo, papilas interdentais, periodonto, lábio inferior, mucosa e gengiva vestibular dos dentes anteriores. A posição do canal da mandíbula é de interesse para o cirurgião dentista que realiza procedimentos cirúrgicos mandibulares como cirurgias ortognáticas, reconstruções

mandibulares, exodontias de terceiros molares inferiores ou ainda procedimentos de implantodontia (Marzola, 2005).

No interior do canal da mandíbula, o nervo alveolar inferior é composto por um número variável de fibras (duas a cinco) envolvidas em uma bainha comum com vasos alveolares, ligados por numerosos ramos alveolares, ramos comunicantes que formam o plexo dental inferior. Qualquer que seja sua estrutura macroscópica, até hoje não foi possível esclarecer sua sistematização funcional. Neste aspecto, a dissecação anatômica é capaz de acompanhar até o final os filetes que inervam os tecidos implicados (Machado, 1993).



**Figura 1** - O sistema sensorial trigeminal é responsável pela transmissão da informação da cabeça e da face. Dependendo da região anatômica estes tecidos são inervados por um de seus troncos: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3). O NAI (a) é o responsável pela sensibilidade da polpa dos dentes inferiores, tecido ósseo, papilas interdentais, periodonto, lábio inferior, mucosa e gengiva vestibular dos dentes anteriores. Adaptado de Waite PM, 2003. FONTE: Waite PM, 2003.

## 1.2 LESÃO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR

O nervo alveolar inferior (NAI) está relacionado rotineiramente à prática odontológica, por ser alvo constante das anestésias utilizadas em tratamentos dos dentes inferiores, e pela proximidade de seu trajeto à região cirúrgica de extração dos dentes terceiros molares inferiores (Fehrenbach; Herring, 2013; Loescher et al., 2003; Strauss et al., 2006). Além disso, com o advento dos implantes e a tentativa de reabilitar pacientes desdentados parciais ou totais com reabsorção severa na região mandibular acrescentou-se mais uma preocupação com as eventuais alterações neurossensoriais provocadas por esses procedimentos (Khawaja; Renton, 2009).

A lesão do NAI, apesar de não ser a mais comum, é de grande relevância para o cirurgião dentista, pois origina distúrbios fisiológicos e psicológicos. Com a lesão, há o bloqueio de um arco neural importante. As fibras envolvidas no sistema mastigatório têm origem no núcleo mesencefálico do V nervo craniano. Com seu rompimento, ocorre a perda da ligação do arco, e, desta forma, um componente inibitório que controla a força de mordida fica ausente. São comuns os relatos de acúmulo de restos alimentares sobre a região de mucosa jugal, mordidas frequentes na língua ou lábio, queimaduras e dores (Prado, 2004).

Progrel e Kaban (1993) revelaram que grande parte das alterações neurais sensoriais neste nervo se dá através da extração de terceiros molares. Em aproximadamente 96% dos casos, o retorno espontâneo da sensibilidade na região afetada ocorre em 24 meses. Sendo que as principais queixas se dividem entre dores espontâneas, aquelas que aparecem sem nenhum estímulo detectável, e dores evocadas, que são respostas anormais a um estímulo.

As dores espontâneas são descritas como parestesias e disestesias. A parestesia é caracterizada por sensações anormais, como os formigamentos e os agulhamentos. Já a disestesia ocorre normalmente como uma sensação de “queima”. As dores evocadas são classificadas como hiperalgesia e alodinia. A hiperalgesia é a resposta exagerada a um estímulo que normalmente já é doloroso e a alodinia por sua vez é uma dor produzida por um estímulo que normalmente não provocaria dor, como por exemplo, um leve toque na pele (Woolf, 2004).

Em casos de diagnóstico de algum distúrbio neurosensorial, o tratamento deve ser implementado de forma imediata, dada a dificuldade de reparo do tecido nervoso e o desconforto enfrentado pelo paciente enquanto situado nesta condição. A irradiação com laser de baixa intensidade e o uso de medicamentos e de complexos vitamínicos está entre as formas de tratamento mais descritas na literatura (Epelbaum, 2007).

### **1.3 DOR E NOCICEPÇÃO**

A palavra dor, na língua portuguesa é derivada do latim *dolere* e “pain” na língua inglesa, do grego: *poiné*, pena. E segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) é definida com uma “experiência sensitiva e emocional associada ao dano tecidual real ou potencial ou à descrição desses danos”.

A dor pode ser classificada de acordo com a duração e com a patogênese. De acordo com a duração pode ser aguda ou crônica. De acordo com a patogênese, a dor pode ser

principalmente nociceptiva ou neuropática. A dor nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de nociceptores e pode estar relacionado à lesão da pele, órgãos viscerais, tecidos ósseos, musculares ou ligamentares ou somente por meio da ativação destes nociceptores (Bennet, 2006). A dor neuropática é definida como uma dor que afeta o sistema sensorial (Backonja, 2003).

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção, que consiste dos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo. 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 espinal, o neurônio de segunda ordem que ascende pela medula espinal e o neurônio de terceira ordem que se projeta para o córtex cerebral (Tranquilli, 2004).

Segundo Pisera (2005) o primeiro processo da nocicepção é a decodificação de sensações mecânica, térmica e química em impulsos elétricos por terminais nervosos especializados denominados nociceptores (Pisera, 2005). Os receptores nociceptivos são representados pelas terminações nervosas livres presentes nas fibras mielínicas finas A $\delta$  e amielínicas C. As fibras C são fibras não mielinizadas, também chamadas fibras do grupo IV, com menor velocidade de condução (< 1 m/s) e respondem a estímulos nocivos de origem térmica, mecânica ou química. As fibras A $\delta$  são fibras mielinizadas, também chamadas fibras do grupo III, com velocidade de condução de 5-30 m/s e respondem a estímulos térmicos e mecânicos (Julius, 2001).

A sensação de dor é composta por duas categorias: uma dor primária, rápida, forte e aguda e depois uma dor secundária, lenta e contínua. Esse padrão de dor é explicado pela diferença da velocidade de propagação do impulso nervoso nos dois tipos de fibras nervosas descritas anteriormente. O impulso nervoso de rápida condução dos nociceptores das fibras-A $\delta$  produz a sensação da dor primária, enquanto os nociceptores das fibras-C produzem a sensação da dor secundária (Patel, 2010).

## **1.4 TRANSMISSÃO NOCICEPTIVA DA REGIÃO OROFACIAL**

O sistema trigeminal, com os neurônios de primeira ordem no gânglio do trigêmeo (GT), transmite a informação sensorial da maioria dos tecidos craniofaciais, incluindo as meninges, articulação temporomandibular e dentes (Shankland, 2000). Várias condições comuns de dor crônica, como enxaquecas, dores de cabeça recorrentes, disfunções

temporomandibulares e neuralgias do trigêmeo são mediadas por vias nociceptivas trigeminais (Pietrobon; Striessnig, 2003; Prasad; Galetta, 2009; Scrivani et al., 2008). Fibras sensoriais primárias que inervam a região orofacial derivam de neurônios do GT, na qual os processos centrais entram na ponte, onde eles descem no tronco cerebral como o trato trigeminal espinal (Lazarov, 2000, 2002). O GT é análogo ao gânglio da raiz dorsal do Sistema Nervoso Periférico (SNP). Os neurônios deste gânglio são do tipo pseudo-unipolar, no qual um único axônio possui ramos, periférico e central (Lazarov, 2002). Os corpos celulares dos nervos mandibulares, incluindo o NAI, quando estimulados liberam neuropeptídios que promovem a inflamação periférica e dor (Shankland, 2000). Uma variedade destes peptídeos que estão associados à nocicepção, é conhecida por estarem presentes nas fibras sensoriais e incluem o peptídeo geneticamente relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), substância P, somatostatina, galanina e encefalinas. Além disso, há uma evidência de que o glutamato é outro transmissor nestas mesmas fibras. Os tipos de fibras e transmissores nas estruturas orofaciais são um pouco diferente, e dependem de diferentes sítios (por exemplo, os dentes, língua, meninges, córnea, conjuntiva e mucosa oral e nasal) (Bereiter DA, 2010).

O núcleo espinal do trigêmeo (NET) é o local onde se encontram neurônios nociceptivos de segunda ordem do trigêmeo, e é dividido em três subnúcleos de caudal para rostral: *caudalis* (Vc), *interpolaris* (Vi), e *oralis* (Vo) (Sessle, 2000). O principal neurotransmissor no NET é o glutamato e outros agentes, tais como a substância P, ácido  $\gamma$ -aminobutírico e encefalina também estão presentes, e modulam a sinalização e processamento da informação sensorial orofacial a nível central (Fan et al., 2012). A partir da porção sensitiva do complexo trigeminal, as sensações álgicas, térmicas e proprioceptivas são veiculadas através de vias neurais específicas até o tálamo, de modo análogo ao que ocorre com as informações sensoriais, captadas em outros tecidos periféricos e transmitidas a partir da medula espinal (Waite, 2003).

## **1.5 DOR NEUROPÁTICA**

A dor é geralmente o resultado da ativação de neurônios (nociceptores), que podem detectar estímulos nocivos de acontecimentos traumáticos agudos nos tecidos periféricos, tais como a pele e os órgãos viscerais. Esta forma de dor, chamada dor nociceptiva, é de autoproteção e normalmente evoca ações destinadas a limitar ou evitar danos adicionais ao



tecido. Esta dor nociceptiva geralmente é sensível aos tradicionais analgésicos como os opióides. Em contraste, a dor neuropática, que resulta da disfunção primária de um nociceptor periférico, bem como de nervos não-nociceptivos ou do sistema nervoso central, frequentemente possui duração maior que a fase inicial da lesão e pode levar a doenças debilitantes que não são passíveis de terapias com drogas convencionais disponíveis. Infelizmente, as terapias disponíveis atualmente para combater estes sintomas de dor neuropática têm uma eficácia limitada e / ou efeitos secundários graves. Por exemplo, drogas como a gabapentina e a pregabalina podem aliviar os sintomas da alodinia e da hiperalgesia. No entanto, mais de 50% dos pacientes que utilizam esses medicamentos relatam sentir efeitos secundários, sendo a sedação prolongada a mais notavelmente relatada, o que limita a sua utilização clínica (Edwards et al., 2008; Gooch; Podwall, 2004).

Nos últimos 50 anos, a indústria farmacêutica tem investido recursos substanciais para explorar os mecanismos centrais responsáveis pela dor neuropática (principalmente ao nível da medula espinal) e no desenvolvimento de soluções médicas para esta patologia comum e mórbida. Apesar do desenvolvimento de novos medicamentos [agindo principalmente através do sistema nervoso central (CNS)], a eficácia do tratamento para dor neuropática permaneceu a mesma (~33%) (Finnerup et al., 2010).

A prevalência de condições de dor crônica na população é alta (12 - 30%) e, embora os mecanismos subjacentes da dor crônica não serem totalmente compreendidos (Iwata et al., 2011; Sessle, 2011), pesquisas focadas na compreensão da plasticidade neurofisiológica do sistema nervoso em resposta à dor neuropática vêm utilizando inúmeros modelos animais para simular condições de neuropatias periféricas que acometem humanos, baseando-se em procedimentos em / ou perto do nervo isquiático. Estes modelos diferem na localização e tipo de lesão. Este último inclui (i) lesão constritiva crônica (ICC) por ligadura frouxa do nervo isquiático (Bennett; Xie, 1988), (ii) a ligadura apertada parcial do nervo isquiático (PSL) (Seltzer et al., 1990) e (iii) ligadura apertada de nervos espinais (SNL) (Kim; Chung, 1992). A lesão pode também ser evocada através de esmagamento (Devor; Govrin-Lippmann, 1979), inflamação perineural (DeLeo; Yeziarski, 2001) e por invasão tumoral (Shimoyama et al., 2002).

Neurônios aferentes primários são de particular interesse a partir de um ponto de vista terapêutico, uma vez que são os geradores de impulsos iniciais nocivos que viajam para as estações de retransmissão na medula espinal e do cérebro. Assim, a inibição da sensibilização e / ou excitação de neurônios sensoriais periféricos podem evitar subseqüentes eventos centrais, tais como a sensibilização e plasticidade. Portanto, mais importante ainda, será

encontrar um agente que module seletivamente a função do neurônio aferente primário e não atravesse a barreira hemato-encefálica, evitando assim os efeitos secundários mediados centralmente dos analgésicos convencionais (Stein et al., 2009).

## **1.6 DOR TRIGEMINAL**

A dor na região do rosto e da boca (dor orofacial) pode ser particularmente preocupante para o paciente devido ao contexto especial, psicológico e emocional, desta área do corpo. A incidência anual da neuralgia do trigêmeo é de 4,3 por 100.000 na população geral (Krafft, 2008). Em muitos casos, a dor orofacial pode ser idiopática (pode surgir sem qualquer gatilho óbvio ou causa identificável) tais como síndrome da ardência bucal e dor facial atípica (Zakrzewska, 2009), no entanto, algumas condições podem resultar de patologias identificadas, tais como herpes (neuralgia pós-herpética) ou esclerose múltipla (responsável por alguns casos de Neuralgia Trigeminal) (Cruccu et al., 2009), bem como trauma às estruturas faciais e câncer (Kitt et al., 2000; Watson, 2004).

Neuralgia do trigêmeo (NT) é uma síndrome de dor crônica orofacial caracterizada por dor paroxística, tipo choque que está localizada nas divisões de um ou mais ramos do nervo trigêmeo. A patogênese da NT ainda é incerta (Coderre, 2006; Iwata et al., 2011; Sessle, 2011). Estas sensações anormais são bastante perturbadoras, uma vez que estes episódios são desencadeados normalmente durante atividades rotineiras como fala e mastigação (Fried et al., 2001). A etiologia sugerida para a maioria dos casos de neuralgia trigeminal é a compressão vascular de axônios centrais do nervo trigêmeo ao nível da ponte, resultando em desmielinização focal, que pode alterar a atividade elétrica dos neurônios trigeminais. No entanto, estas características foram inferidas apenas a partir de observações clínicas e não de estudos experimentais (Kitt et al., 2000).

Muitos estudos foram desenvolvidos para analisar estes mecanismos de desaferentação ou regeneração em ratos utilizando os mais diferentes modelos experimentais, como por exemplo, estudos de transecção completa ou esmagamento dos nervos infraorbital, alveolar inferior ou lingual (Henry et al., 2006; Iwata et al., 2004; Nomura et al., 2002; Ogawa et al., 2005; Robinson et al., 2004; Tsuboi et al., 2004). Ainda sim, é muito difícil definir um mecanismo definitivo para a neuralgia trigeminal, pois, mesmo que a lesão estrutural identifique o processo patológico em progresso, ela não é suficiente para explicar a patofisiologia da neuralgia trigeminal, isto é, os mecanismos que dão margem a este fenômeno clínico (Kitt et al., 2000). Outra limitação, diz respeito à participação do gânglio

trigeminal em resposta as lesões de nervos do sistema trigeminal, uma vez que o gânglio trigeminal, funciona como estação relé para os impulsos sensoriais da maioria das regiões da cabeça e face para o cérebro (Benoliel et al., 2001a).

Alguns estudos focaram em avaliar as consequências comportamentais, fisiológicas e neuroanatômicas em decorrência de lesões de constrição nervosa aplicadas ao sistema trigeminal (Benoliel et al., 2001a; Christensen et al., 1999; Vos; Strassman, 1995) estes trabalhos verificaram que há diferenças entre os efeitos das lesões aos nervos trigeminal e espinais, como por exemplo, ausência de expansão simpática após lesão de nervos do sistema trigeminal (Benoliel et al., 2001b) e menor atividade ectópica após axotomia comparada aos nervos espinais (Tal; Devor, 1992). Logo, se faz necessário novas abordagens sobre o tema tanto para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese e manutenção da dor neuropática trigeminal quanto para a elaboração de novas terapias para o aperfeiçoamento das terapias já em uso, sejam elas medicamentosas, cirúrgicas ou terapias não invasivas como a laserterapia.

## **1.7 LASERTERAPIA**

Albert Einstein, em 1916, descreveu pela primeira vez o fenômeno físico da emissão estimulada de radiação. A palavra Laser é a abreviatura de “*light amplification by stimulated emission of radiation*”. É uma forma de radiação não ionizante, altamente concentrada. O resultado depende do tecido irradiado e do tipo de laser utilizado (Nascimento, 2001).

A terapia por laser de baixa intensidade tem sido utilizada na Medicina e Odontologia nos últimos anos e, quando bem indicado, apresenta ótimos resultados. Na prática clínica os comprimentos de onda mais utilizados encontram-se entre 630 a 1300 nm, este intervalo é conhecido como “janela terapêutica” para tecidos biológicos (Baxter; Diamantopoulos, 1994).

O laser de baixa intensidade tem demonstrado eficiência devido à resposta que produz nos diversos tecidos, como redução do edema, controle do processo inflamatório, aumento da fagocitose, da síntese de colágeno e da epitelização (Ortiz, 2001). A ação da radiação laser de alta intensidade sobre um tecido se faz através de mecanismos térmicos, com subsequente elevação de sua temperatura. A sua utilização na área biomédica surgiu como consequência natural de suas propriedades; os lasers de alta intensidade são capazes de vaporizar e coagular os tecidos biológicos, oferecendo um campo cirúrgico sem sangramento e com certo grau de esterilização. A exposição de um corpo à radiação laser em baixa intensidade, com uma

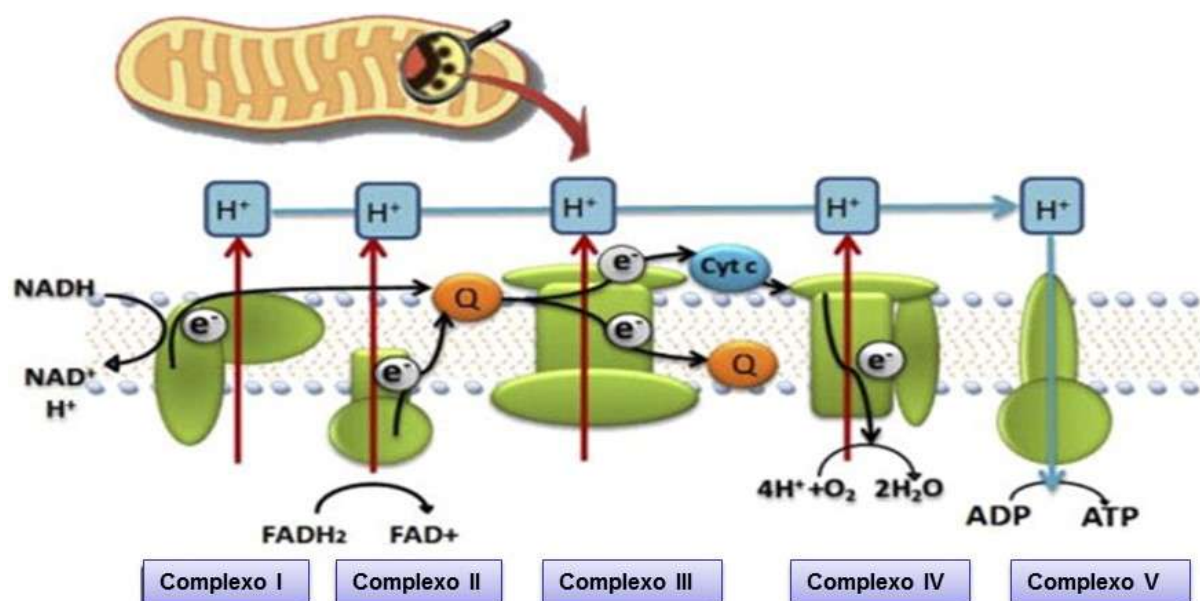
densidade de potência de alguns  $\text{mW}/\text{cm}^2$ , minimiza a possibilidade da manifestação de efeitos térmicos, já que a intensidade utilizada é baixa o bastante para que a temperatura não ultrapasse  $37,5\text{ }^\circ\text{C}$  (Ribeiro, 2004).

Os efeitos não térmicos produzidos pela radiação de baixa intensidade são amplamente discutidos, pois de certo modo não são conhecidos todos os mecanismos nem todos os elementos que participam da conversão de energia luminosa em energia bioquímica, capaz de gerar analgesia ou regeneração. Segundo alguns autores, os mecanismos que envolvem o processo de bioestimulação ocorrem em nível molecular. Neste caso, a luz laser penetra no interior do tecido onde é absorvido por determinados cromóforos, resultando no aumento do metabolismo celular através do aumento da síntese de ATP pelas mitocôndrias (Karu, 1999).

Uma das hipóteses aceitas para ação do laser de baixa intensidade é que as mitocôndrias são o principal alvo intracelular da luz de espectro vermelho e infra-vermelho. O citocromo C-oxidase (unidade IV da cadeia respiratória mitocondrial) é um cromóforo que absorve a luz tanto no infra-vermelho como  $1000\text{ nm}$  (Figura 2) (Szundi et al., 2001). Estudos relatam o aumento da citocromo c oxidase após o uso do laser de baixa intensidade (Pastore et al., 2000) e também do aumento da síntese de ATP após a aplicação de laser em mitocôndrias isoladas (Karu, 1999).

Muitos estudos têm relatado o aumento intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) após a aplicação de laser *in vitro* (Lavi et al., 2003; Lubart et al., 2005; Zhang et al., 2008). Outro estudo mostrou que o pico de aumento da síntese de ATP é alcançado 5 min após a irradiação e decresce até os níveis basais em 6 horas (Chen et al., 2011).

O benefício direto da fotobiomodulação sobre a atividade da citocromo-oxidase foi testada e confirmada em neurônios primários funcionalmente inativados pela tetrodotoxina (TTX) (Wong-Riley et al., 2001; Wong-Riley et al., 2005) ou envenenados por cianeto de potássio (KCN), um inibidor irreversível da citocromo-oxidase. Assim, o tratamento com laser de baixa intensidade parece competir com inibidores de citocromo-oxidase na ativação desta enzima, o que resulta num aumento da atividade da enzima, aumento da produção de ATP, e uma maior atividade metabólica dos neurônios (Wong-Riley et al., 2005). Outro estudo mostra que a terapia com laser de baixa intensidade (AsGa, comprimento de onda de  $904\text{ nm}$ ) em animais aumenta significativamente as atividades dos complexos II e IV dos componentes da cadeia respiratória mitocondrial, mas não afeta a atividade da succinato desidrogenase (SDH, uma parte do complexo II) (Silveira et al., 2007).



**Figura 2-** As mitocôndrias são consideradas os geradores de energia da célula eucariótica, por meio da conversão de oxigênio e nutrientes através do processo de fosforilação oxidativa e da cadeia de transporte de elétrons em trifosfato de adenosina (ATP), como mostrado na figura acima. Um efeito semelhante é produzida quando o tecido que contém as mitocôndrias é exposto à radiação de baixo nível. A luz visível e próximo do infra-vermelho é absorvida pela organela, e uma regulação positiva da respiração celular é observada (Hashmi et al., 2010). Adaptado de Hashmi J.T. et al. (2010). FONTE: Hashmi J.T. et al. (2010).

Estudos que focaram especificamente sobre o mecanismo de ação da laserterapia mostraram aumentos de metabólitos celulares e de moléculas de sinalização, incluindo ATP, espécies reativas de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (NO) (Prindeze et al., 2012). EROs têm ganhando mais atenção em estudos de laserterapia pelo fato de mostrarem um aumento de sua concentração como resultado da laserterapia (Chen et al., 2011; Lubart et al., 2005). Sendo que a síntese de ATP parece seguir a mesma correlação (Hu et al., 2007; Lapchak; De Taboada, 2010; Wong-Riley et al., 2005). É bem conhecido que em altas concentrações EROs são letais para a célula, mas se estiverem presentes em concentrações muito baixas, abaixo da necessária para a citotoxicidade, EROs têm uma ampla gama de efeitos estimulantes positivos sobre a célula. Por exemplo, EROs pode promover o crescimento celular e induzir a diferenciação de neurônios (Lubart et al., 2005; Veal et al., 2007).

Além disso, o laser de baixa intensidade promove efeitos semelhantes de modulação da inflamação e analgesia do que a medicação anti-inflamatória não esteroide, além de estimular a microcirculação local e a proliferação celular, favorecendo ainda mais os eventos de reparação no pós-operatório (Rochkind et al., 2001; Shamir et al., 2001). A terapia de laser de baixa intensidade também possui efeitos terapêuticos como, por exemplo, a aceleração de

cicatrização (Amorim et al., 2006; Gal et al., 2009), redução da sintomatologia dolorosa (Albrektsson; Hansson, 1986), restauração da função neural após o dano, aprimoramento da remodelação e reparo ósseo, normalização da função hormonal, estímulo de liberação de endorfina e modulação do sistema imune (Miloro et al., 2002; Rochkind et al., 2007a).

No entanto, ainda há na laserterapia grande controvérsia quanto à dose correta para aplicação em cada afecção específica. Muitos parâmetros encontram-se em fase de análise experimental, tais como dose a ser utilizada, tempo de aplicação do laser, o tempo de tratamento, a densidade de energia, a frequência de aplicações, as características do aparelho, o sistema óptico, o feixe de luz, a transmissão, a dispersão, a absorção e a profundidade do tecido tratado (Kreisler et al., 2002; Tuner; Hode, 1998).

## 1.8 FATORES NEUROTRÓFICOS

O desenvolvimento do sistema nervoso (SN) é um processo longo e que envolve inúmeras etapas. Entre a neurogênese e a sinaptogênese, um único neurônio se depara com uma variedade de fatores ambientais que podem influenciar profundamente seu crescimento, diferenciação e sobrevivência (Zigmond, 1999).

Somado ao efeito de promoção da sobrevivência, os fatores neurotróficos também estão envolvidos no processo de diferenciação neuronal e crescimento axonal. As células gliais representam uma importante fonte natural de fatores neurotróficos, promovendo um efeito positivo na sobrevivência neuronal e crescimento axonal não somente durante o processo de desenvolvimento do sistema nervoso, mas também após um episódio de lesão (Pellitteri et al., 2006).

No sistema nervoso central de mamíferos, os principais representantes da família das neurotrofinas (NTs) são o NGF (fator de crescimento neuronal, do inglês *nerve growth factor*), o BDNF (fator neurotrófico derivado do encéfalo, do inglês *brain-derived neurothophic factor*) e as neurotrofinas NT-3 e NT-4 (Huang; Reichardt, 2001) que se ligam a receptores específicos tirosina-quinase (Trk), provocando sua dimerização e ativação (Huang; Reichardt, 2003).

Existem três tipos de receptores do tipo tirosina-quinase (TrK) onde as neurotrofinas atuam: TrkA, cujo ligante é NGF; TrkB, cujos ligantes são BDNF e NT-4; e TrkC, ao qual se liga NT-3 (Dawbarn; Allen, 2003). Todas as NTs também podem se ligar, com menor afinidade que a ligação aos receptores Trk, ao receptor p75NTR, membro da família do fator de necrose tumoral (Lu et al., 2005). A função desse receptor é internalizar os fatores de

crescimento, os quais irão ativar determinados genes, promovendo a sobrevivência e regeneração (Chao, 2003).

A utilização de fatores de crescimento como o NGF, tem sido estudada há muito tempo em relação às lesões neurais. Muitas pesquisas demonstram o NGF como um fator estimulador da resposta reparadora no nervo, utilizando diversas formas de entrega do fator para o interior de tubo guia, desde micro bombas até sua incorporação dentro da parede do tubo para sua liberação por difusão (Raghoobar et al., 2007). A utilização de componentes celulares no interior de um conduto biológico artificial [cujo objetivo é formar uma ponte ligando os cotos proximal e distal (Kingham; Terenghi, 2006)] tem sido alternativa de suplementação, já que sua presença é fundamental para o processo de regeneração nervosa (Battiston et al., 2007).

A neurotrofina BDNF é um potente fator fisiológico de sobrevivência que também tem sido implicado em uma variedade de condições patofisiológicas. Embora os fatores neurotróficos aumentem a sobrevivência celular por promover o suporte trófico necessário, agora se sabe que seus efeitos de promoção de sobrevivência são mediados, em grande parte, pela inibição da cascata de morte celular (Almeida et al., 2005). Além disso, já está bem estabelecido o papel do BDNF como um modulador endógeno de vias nociceptivas (Merighi et al., 2008; Obata; Noguchi, 2006; Pezet et al., 2002). Sabe-se que a concentração de BDNF aumenta na porção lombar do corno dorsal da medula espinal em ratos com hiperalgesia térmica após ligadura frouxa do nervo isquiático (Miletic; Miletic, 2002), e que a expressão da proteína BDNF aumenta em neurônios do gânglio da raiz dorsal após lesão do nervo isquiático (Ha et al., 2001). Estudos têm relatado que a injeção intratecal de trkB-IgG e anti-BDNF impede o desenvolvimento de hiperalgesia térmica e alodinia mecânica nos modelos de dor neuropática (Obata et al., 2006; Yajima et al., 2005).

Estes resultados sugerem que o aumento da liberação de BDNF endógeno induzida pela lesão de um nervo pode provocar um aumento da excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal, através da ativação do receptor de TrkB e produzir um estado semelhante a dor neuropática (Geng et al., 2010).

## **1.9 RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS**

O sistema glutamatérgico envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato (Cotman et al., 1988). O glutamato é considerado o maior

neurotransmissor excitatório do SNC (Meldrum, 2000). O sistema glutamatérgico inclui receptores ionotrópicos e receptores metabotrópicos. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) agem através de segundos mensageiros via ativação da proteína G. Em condições fisiológicas, a ativação de mGluRs via glutamato produz uma corrente pós-sináptica lenta. Os mGluRs estão presentes em todas as regiões do cérebro e vêm sendo considerados um dos maiores moduladores de segundo mensageiros no SN em mamíferos. Os receptores ionotrópicos são canais iônicos que, quando ativados, permitem a entrada de cátions favorecendo a despolarização do neurônio. Eles são divididos em receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), receptores ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e cainato. Os receptores AMPA e cainato se localizam em regiões do SN e mediam a transmissão rápida em sinapses excitatórias. A família de receptores do tipo AMPA é composta por quatro genes  $GLU_{A1-4}$  (GluR1-4 ou GluRA-D). Quando ativados, estes receptores induzem uma despolarização rápida do neurônio pós-sináptico que dura somente alguns milissegundos (Armstrong; Gouaux, 2000).

A ativação do (NMDA) em neurônios do corno dorsal da medula espinal é fundamental para o desenvolvimento e manutenção da hiperalgesia induzida pela lesão do nervo. Considera-se que a ativação de receptores NMDA no sistema nervoso central inicia um influxo de Ca, induzindo processos intracelulares Ca-dependente. Estas observações suportam a ideia de que o NMDA desempenha um papel importante no desenvolvimento da lesão do nervo evocando condições de dor patológica como alodinia, hiperalgesia e dor fantasma (Yonehara et al., 2003).

Os receptores do N-metil-D-aspartato ou receptores NMDA têm sido alvo de uma grande quantidade de estudos. Tradicionalmente, estes receptores têm sido relacionados com a propagação e perpetuação dos impulsos dolorosos. São locais do acoplamento do L-glutamato, um neurotransmissor de grande importância para nocicepção de mamíferos, o qual tem sido encontrado, conjuntamente com outros neurotransmissores e neuromoduladores, nas fibras mielinizadas ou não-mielinizadas (Bleakman et al., 2006).

Por causa das funções bem estabelecidas de fatores neurotróficos no desenvolvimento do sistema nervoso, interações entre o glutamato e fatores neurotróficos têm sido procuradas e encontradas. Na verdade, uma interação entre os sistemas de sinalização do glutamato e de fatores neurotróficos desempenha papel crucial na neuroplasticidade dependente da atividade durante o desenvolvimento e na idade adulta (Mattson, 2008). Neurônios e células gliais são produzidos por divisões assimétricas de auto-renovação das células progenitoras neurais (NPCs). Diferentes vias de sinalização estão envolvidas na determinação do destino dos



NPCs, incluindo aquelas ativadas por moléculas de adesão da matriz extracelular e de células, fatores de crescimento, citocinas e neurotransmissores (Edlund; Jessell, 1999; Lillien, 1998). O glutamato pode influenciar NPCs, direta ou indiretamente, estimulando a produção de fatores neurotróficos e outras moléculas sinalizadoras nos neurônios (Suzuki et al., 2006). O glutamato também pode estimular a neurogênese indiretamente induzindo a produção de fatores de crescimento, citocinas e outros mensageiros intercelulares em neurônios e células gliais (Lee et al., 2002). No entanto, há pouca informação sobre a presença destes mediadores e receptores no GT, bem como de que forma a lesão de nervos periféricos pode alterar a expressão destas moléculas no GT e de que forma a luz laser interage com o tecido modificando este complexo microambiente estabelecido pela lesão e como isto pode acarretar em melhora da sintomatologia dolorosa.

## **1.10 MEDIADORES DA DOR**

Lesão tecidual pode levar a um quadro de hiperalgesia, este quadro é causado pela redução do limiar nociceptivo e pelo aumento da excitabilidade dos aferentes primários. Isto ocorre por que a lesão tecidual promove a liberação de diferentes substâncias bem como leva a ativação de receptores que contribuem para este quadro de sensibilização.

O receptor de potencial transiente vanilóide do subtipo 1 (TRPV-1) é altamente expresso em neurônios sensoriais primários de pequeno diâmetro no gânglio da raiz dorsal (DRG) e gânglio do trigêmeo (GT) (Tominaga, 2010). TRPV1 é relatado por estar envolvido na inflamação (Amaya et al., 2003), câncer (Asai et al., 2005; Shinoda et al., 2008) e dor neuropática (Fukuoka et al., 2002; Hudson et al., 2001; Rashid et al., 2003). Na dor orofacial, TRPV1 é relatado por estar envolvido na inflamação da polpa dentária (Chidiac et al., 2002; Tarsa et al., 2010), distúrbio temporomandibular (DTM) (Ro et al., 2009), câncer bucal (Nagamine et al., 2006) e dor relacionada à lesão do NAI (Kim et al., 2008). Estes resultados indicam que o TRPV1 participa da dor neuropática e pode estar envolvido na dor neuropática trigeminal. Além disso, a análise da expressão de TRPV1 pode contribuir para o desenvolvimento de fármacos terapêuticos e métodos para o tratamento da dor neuropática trigeminal. Sendo que, estudos revelaram que a administração de antagonistas do TRPV1 apresentam efeitos analgésicos tanto na dor inflamatória quanto neuropática (Pomonis et al., 2003; Walker et al., 2003).

Um estudo mostrou que a proporção de células imunorreativas para TRPV1 foi aumentada em grandes neurônios no TG em animais com ligação parcial do nervo infra-

orbital (N10). Estes resultados sugerem que a expressão de TRPV1 em grandes neurônios participou no desenvolvimento e manutenção da hiperalgesia térmica da dor neuropática trigeminal (Urano et al., 2012).

Estudos tem relatado o papel do TRPV1 não somente como um sensor classicamente associado à transdução de estímulos térmicos potencialmente prejudiciais, que são percebidos como dolorosos, uma vez que é essencial para o desenvolvimento da hipersensibilidade térmica durante a inflamação, mas também tem sido implicada sua participação no desenvolvimento da dor neuropática induzida por lesão desde que mudanças na sua expressão têm sido observadas após a lesão de nervos periféricos e inflamação (Breese et al., 2005; Kanai et al., 2005; Luo et al., 2004; Obata et al., 2004).

Estas alterações podem ser atribuídas à própria lesão e / ou ao ambiente alterado encontrado por axônios em regeneração no local da lesão e / ou tecido alvo (Campana et al., 2006; Iwata et al., 2001; Kitagawa et al., 2006). Uma vez que, estudos têm demonstrado que certas lesões neuropáticas e doenças inflamatórias induzem a um aumento na expressão de receptores TRPV1 na medula espinal, fato que colabora para a sensibilização dos neurônios aferentes primários, contribuindo com casos de alodinia ou hiperalgesia (Hudson et al., 2001; Luo et al., 2004). Outro fator que pode levar à sensibilização do receptor TRPV1 e consequente geração de estados hiperalgésicos é a via de interação com receptores NK-1 para a substância P (SP) (Lin et al., 2007). Sendo que, estudos de imuno-histoquímica já demonstram que a SP e receptor NK1 são colocalizados com TRPV1 em neurônios do gânglio da raiz dorsal ou do trigêmeo (Bae YC et al., 2004; Zhang et al., 2007). A participação da SP no processo nociceptivo advém de estudos em animais, os quais mostraram quantidades alteradas de SP no tecido lesado (Sahbaie et al., 2009). Substância P é encontrada em altas concentrações nas terminações aferentes da medula espinal, sendo o mediador da primeira sinapse da dor. Estudos têm mostrado que a administração de SP produziu, em animais, o comportamento de coçar, morder e lambar, indicando nocicepção, e sugerindo que a SP possa ter papel estimulatório importante na via nociceptiva.

A SP é um neuropeptídeo que é liberado a partir de aferentes nociceptivos primários e está envolvido na nocicepção, no sistema nervoso central e no periférico. As ações biológicas da SP podem ser mediadas através da ativação de três diferentes receptores neurokinin (NK) denominados NK1, NK2 e NK3, mas os receptores NK1 demonstram uma afinidade preferencial para SP (Satake et al., 2013).

Além disso, a estimulação das fibras aferentes periféricas resultou na liberação de SP dentro do gânglio trigeminal, e essa liberação é grandemente aumentada após inflamação

orofacial (Neubert et al., 2000). Estes dados sugerem fortemente que a SP periférica desempenha um papel no processo nociceptivo trigeminal (Awawdeh et al., 2002; Bowles et al., 2003; Caviedes-Bucheli et al., 2006). No entanto, considerando a dor orofacial, poucos estudos têm demonstrado o envolvimento do sistema periférico SP/NK1 em hiperalgesia inflamatória e alodinia experimental (Denadai-Souza et al., 2009; Takeda et al., 2005a).

Outro componente importante no processamento nociceptivo é o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). O CGRP é amplamente expresso no caminho da dor trigeminal, tanto a nível periférico quanto central (Hansen; Ashina, 2014). Foi mostrado que a aplicação de CGRP, produz uma excitação lenta e prolongada em neurônios no corno dorsal, que evidencia que o CGRP tem um efeito sobre a atividade excitatória neuronal, o que implica que o CGRP pode promover a transmissão da informação nociceptiva no corno dorsal da medula espinal (Bird et al., 2006; Sun et al., 2004; Yu et al., 2002). Sendo que o CGRP pode facilitar a nocicepção por retardar o metabolismo da SP e, também, por aumentar a liberação de SP e de glutamato nas terminações centrais das fibras aferentes primárias (Oliveira et al., 2010).

## **1.11 MICROAMBIENTE DA LESÃO**

Após a lesão do nervo existem várias respostas por parte do axônio, de células de apoio e do microambiente, antes da regeneração poder começar; gradientes tanto inibitórios quanto estimulatórios existem para fornecer sinais de orientação necessários para guiar o crescimento (Goldberg, 2000; Kapur; Shoichet, 2003). O ambiente que os axônios encontram distalmente ao local da lesão também é um fator determinante para a regeneração bem sucedida. Os fatores neurotróficos secretados pelas células de Schwann, ou órgãos alvo modulam a atração axonal e a criação de uma via favorável no coto distal do nervo que permite aos axônios em crescimento a aderir e alongar. A relação entre axônios e seu ambiente imediato é, portanto, essencial para determinar as capacidades intrínsecas para a regeneração e reinervação (Allodi et al., 2012).

Moléculas de adesão celular (MAC), moléculas da matriz extracelular (MCE) e as moléculas de orientação mantêm um papel importante durante a regeneração axonal, exercendo vias de atração / repulsão para a ponta do recrescimento axonal. Graças aos receptores presentes no local do cone de crescimento, os axônios podem responder às diferentes vias (Huber et al., 2003). Moléculas da MCE e células de Schwann (CS) são

componentes importantes da regeneração do nervo periférico (Platt et al., 2003). Moléculas da MEC fornecem apoio e ancoragem para as células e regulam a morfologia, migração e proliferação das células. CS contribuem para a regeneração axonal por secretarem moléculas da MEC tais como a laminina e colágeno, moléculas de adesão celular, e fatores tróficos incluindo neurotrofinas (Brushart, 2011). Lamininas desempenham um papel crucial na regulação da sinalização citoesquelética de CS e tem uma participação crítica para a proliferação de CS, além disso, a sua presença é essencial às células de Schwann para mielinizar os axônios com sucesso (Yu et al., 2009; Yu et al., 2007).

Tanto o meio extracelular, por meio do qual os axônios crescem, bem como a disponibilidade e ação de fatores neurotróficos desempenham papéis fundamentais na regulação do crescimento e regeneração axonal. Sendo que foi mostrado que parece haver uma convergência das vias de sinalização de NGF e integrinas ativadas e isto pode estar subjacente aos efeitos de reforço observados da laminina ou outras moléculas da MEC sobre respostas celulares dependentes de fatores de crescimento (Tucker et al., 2005). Outro estudo mostrou que a laminina é um substrato de plasmina que é clivada durante o crescimento de neurites induzido por NGF. Além disso, também se sugeriu que esta degradação é um importante mecanismo para facilitar o crescimento de neurites (Gutierrez-Fernandez et al., 2009).

O sucesso da regeneração do sistema nervoso periférico depende em grande parte da manutenção da lâmina basal, devido à remoção eficaz dos resíduos de mielina por macrófagos e células de Schwann. A expressão de fatores neurotróficos pelas células de Schwann, regula o programa de crescimento intrínseco nos neurônios do sistema nervoso periférico. Em casos de lesão axonal, inicialmente ocorre à degeneração Walleriana, seguida por brotamento axonal, formação de cones de crescimento neuronal que é dependente da ativação de cascatas complexas de sinalização, que envolve vários receptores (Beirowski et al., 2005; Lubinska, 1977).

A bainha de mielina é dependente da presença de moléculas altamente adesivas que mantém a membrana basal bem aderida ao axônio. A glicoproteína (Proteína zero – P0) é o principal componente do sistema nervoso periférico responsável pela formação da bainha de mielina nos mamíferos (Rotenstein et al., 2008).

Outro componente importante para a regeneração nervosa são os Neurofilamentos (NFs) que são filamentos intermediários neuronais, o mais abundante dos polímeros do citoesqueleto estrutural de axônios mielinizados de vertebrados, sendo sua expressão restrita a células neuronais. NFs influenciam tanto a morfologia quanto a fisiologia dos axônios e

determinam o calibre do axônio, promovendo o crescimento axonal em longas distâncias (Perrot et al., 2008; Walker et al., 2001). A expressão altamente regulada de proteínas de NFs, durante o crescimento axonal sugere que NFs são importantes para o desenvolvimento do axônio, um estudo mostrou que a perda de NFs pode alterar um parâmetro específico da dinâmica de crescimento de neurite (Walker et al., 2001). Sendo que os resultados de um estudo no qual as células foram transfectadas com uma codificação de construção de proteína verde fluorescente (GFP) conjugados subunidades NF-M indicou que os cones de crescimento contem uma população de subunidades recém-sintetizadas de NF que podem participar na remodelação do citoesqueleto regional (Chan et al., 2003).

Portanto, é importante aprofundar a compreensão das interações moleculares entre os fatores neurotróficos, seus receptores, moléculas de adesão e os elementos da matriz extracelular no processo regenerativo. Estas interações estão envolvidas na quimiotaxia celular, migração e alongamento axonal, e suas vias de sinalização pode promover a sobrevivência celular ou a apoptose (Allodi et al., 2012).

## 6 CONCLUSÃO

Em síntese o tratamento com a técnica de laserterapia foi capaz de reverter, a partir da segunda sessão, a nocicepção induzida pela lesão no NAI. O protocolo proposto foi capaz de promover a regeneração do NAI lesionado, que ficou evidenciado por meio da modulação da expressão de proteínas relacionadas ao processo de reparação do tecido nervoso e confirmada pela análise da morfologia do nervo por microscopia eletrônica. A modulação dos receptores para glutamato (GluR1 e GluR2) no gânglio trigeminal não parecem estar envolvidos no processo da neuropatia trigeminal pós lesão, porém após o tratamento com laserterapia, a modulação de sua expressão provavelmente está envolvida no processo de reorganização do sistema trigeminal após a reversão do quadro hipernociceptivo. Ainda, vimos que o processo de nocicepção em nosso modelo envolveu a participação do TRPV1, da SP e da CGRP.

Dor neuropática orofacial devido à lesão de nervo do sistema trigeminal pode ser uma das condições mais severas e debilitantes da dor neuropática, com opções terapêuticas limitadas. Com este trabalho apresentamos um protocolo que demonstrou ser eficiente para esta situação e certamente poderá auxiliar na prática clínica durante o tratamento de lesões do NAI sejam elas de causas idiopáticas, iatrogênicas ou devido a traumas da região mandibular.

## REFERÊNCIAS\*

Albrektsson T, Hansson HA. An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces. *Biomaterials*. 1986; 7(3): 201-5.

Alghadir A, Omar MT, Al-Askar AB, Al-Muteri NK. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: a single-blinded randomized clinical study. *Lasers Med Sci*. 2013.

Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Prog Neurobiol*. 2012; 98(1): 16-37.

Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, Gomes JR, Mendes CS, Graos MM, Carvalho RF, Carvalho AP, Duarte CB. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Differ*. 2005; 12(10): 1329-43.

Amaya F, Oh-hashii K, Naruse Y, Iijima N, Ueda M, Shimosato G, Tominaga M, Tanaka Y, Tanaka M. Local inflammation increases vanilloid receptor 1 expression within distinct subgroups of DRG neurons. *Brain Res*. 2003; 963(1-2): 190-6.

Amorim JC, de Sousa GR, de Barros Silveira L, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2006; 24(5): 588-94.

Andraus R BC, Mazzer N. . A irradiação local com o laser de baixa potência acelera a regeneração do nervo fibular de ratos. *Acta Ortop Bras.* 2010; 18(3): 152-7.

Armstrong N, Gouaux E. Mechanisms for activation and antagonism of an AMPA-sensitive glutamate receptor: crystal structures of the GluR2 ligand binding core. *Neuron*. 2000; 28(1): 165-81.

Asai H, Ozaki N, Shinoda M, Nagamine K, Tohnai I, Ueda M, Sugiura Y. Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain. *Pain*. 2005; 117(1-2): 19-29.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113-e88.

Awawdeh L, Lundy FT, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, Kennedy JG. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J*. 2002; 35(1): 30-6.

Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg*. 2003; 97(3): 785-90.

\*De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. [2011 Jul 15].

Available from:

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

- Bae CS, Lim SC, Kim KY, Song CH, Pak S, Kim SG, Jang CH. Effect of Ga-as laser on the regeneration of injured sciatic nerves in the rat. *In Vivo*. 2004; 18(4): 489-95.
- Bae YC, Oh JM, Hwang SJ, Shigenaga Y, Valtschanoff JG. Expression of vanilloid receptor TRPV1 in the rat trigeminal sensory nuclei. *J Comp Neurol*. 2004; 478(1): 62-71.
- Bai Q, Sun M, Stolz DB, Burton EA. Major isoform of zebrafish P0 is a 23.5 kDa myelin glycoprotein expressed in selected white matter tracts of the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2011; 519(8): 1580-96.
- Bajrovic F, Srpacic M, Sketelj J. Schwann cell dependence of regenerating rat sensory neurons is inversely related to the quality of axon growth substratum. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60(1): 65-74.
- Barbosa RI, Marcolino AM, de Jesus Guirro RR, Mazzer N, Barbieri CH, de Cassia Registro Fonseca M. Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion. *Lasers Med Sci*. 2010; 25(3): 423-30.
- Bascom DA, Schaitkin BM, May M, Klein S. Facial nerve repair: a retrospective review. *Facial Plast Surg*. 2000; 16(4): 309-13.
- Battiston B, Tos P, Conforti LG, Geuna S. Alternative techniques for peripheral nerve repair: conduits and end-to-side neuroorrhaphy. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 100: 43-50.
- Baxter GD, Diamantopoulos C. *Therapeutic Lasers: Theory and Practice* Churchill Livingstone; 1994. p. 259.
- Beirowski B, Adalbert R, Wagner D, Grumme DS, Addicks K, Ribchester RR, Coleman MP. The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (WldS) nerves. *BMC Neurosci*. 2005; 6: 6.
- Bennet MIS, B. H.; Torrance, N.; Lee, A. J. . Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*. 2006; v. 122: p. 289-94.
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988; 33(1): 87-107.
- Benoliel R, Eliav E, Iadarola MJ. Neuropeptide Y in trigeminal ganglion following chronic constriction injury of the rat infraorbital nerve: is there correlation to somatosensory parameters? *Pain*. 2001a; 91(1-2): 111-21.
- Benoliel R, Eliav E, Tal M. No sympathetic nerve sprouting in rat trigeminal ganglion following painful and non-painful infraorbital nerve neuropathy. *Neurosci Lett*. 2001b; 297(3): 151-4.
- Bereiter DA HK, Hu JW. Trigeminal mechanisms of nociception: peripheral and brainstem organization. In: Allan I. Basbaum AK, Gordon M. Shepherd, Gerald Westheimer, Thomas D. Albright, Richard H. Masland, Peter Dallos, Donata Oertel, Stuart Firestein, Gary K.



- Beauchamp, M. Catherine Bushnell, Jon H. Kaas, Esther Gardner editor. *The Senses: A Comprehensive Reference*. New York City: Elsevier Inc.; 2010. p. pp. 435–60.
- Bird GC, Han JS, Fu Y, Adwanikar H, Willis WD, Neugebauer V. Pain-related synaptic plasticity in spinal dorsal horn neurons: role of CGRP. *Mol Pain*. 2006; 2: 31.
- Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol*. 2006; 17(5): 592-604.
- Blomstedt P. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 452-3.
- Bowles WR, Withrow JC, Lepinski AM, Hargreaves KM. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2003; 29(4): 265-7.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976; 72: 248-54.
- Breese NM, George AC, Pauer LE, Stucky CL. Peripheral inflammation selectively increases TRPV1 function in IB4-positive sensory neurons from adult mouse. *Pain*. 2005; 115(1-2): 37-49.
- Brennan TJZ, P. K.; Pogatzki-Zahn, E. M. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005; 23(1): 1-20.
- Brown AM, Tekkok SB, Ransom BR. Glycogen regulation and functional role in mouse white matter. *J Physiol*. 2003; 549(Pt 2): 501-12.
- Brushart TM. *Nerve Repair* Oxford University Press; 2011. p. 480.
- Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004; 16(5): E1.
- Campana WM, Li X, Dragojlovic N, Janes J, Gaultier A, Gonias SL. The low-density lipoprotein receptor-related protein is a pro-survival receptor in Schwann cells: possible implications in peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2006; 26(43): 11197-207.
- Canossa M, Giordano E, Cappello S, Guarnieri C, Ferri S. Nitric oxide down-regulates brain-derived neurotrophic factor secretion in cultured hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(5): 3282-7.
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitze KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000; 288(5464): 306-13.
- Caviedes-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguin MM, Munoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J*. 2006; 39(5): 394-400.

Chan WK, Yabe JT, Pimenta AF, Ortiz D, Shea TB. Growth cones contain a dynamic population of neurofilament subunits. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2003; 54(3): 195-207.

Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(4): 299-309.

Chaplan SR, Bach, F.W., Pogrel, J.W., Chung, J.M. & Yaksh, T.L. . Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J. Neurosci. Methods*. 1994; 53: 55-63.

Chen AC, Arany PR, Huang YY, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, Saleem T, Mooney D, Yull FE, Blackwell TS, Hamblin MR. Low-level laser therapy activates NF- $\kappa$ B via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22453.

Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*. 2002; 111(4): 761-73.

Chen ZL, Strickland S. Laminin gamma1 is critical for Schwann cell differentiation, axon myelination, and regeneration in the peripheral nerve. *J Cell Biol*. 2003; 163(4): 889-99.

Cheng C, Zochodne DW. In vivo proliferation, migration and phenotypic changes of Schwann cells in the presence of myelinated fibers. *Neuroscience*. 2002; 115(1): 321-9.

Chidiac JJ, Rifai K, Hawwa NN, Massaad CA, Jurjus AR, Jabbur SJ, Saade NE. Nociceptive behaviour induced by dental application of irritants to rat incisors: a new model for tooth inflammatory pain. *Eur J Pain*. 2002; 6(1): 55-67.

Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain*. 1999; 83(3): 433-40.

Christoph T, Gillen C, Mika J, Grunweller A, Schafer MK, Schiene K, Frank R, Jostock R, Bahrenberg G, Weihe E, Erdmann VA, Kurreck J. Antinociceptive effect of antisense oligonucleotides against the vanilloid receptor VR1/TRPV1. *Neurochem Int*. 2007; 50(1): 281-90.

Ciena AP, de Almeida SR, Dias FJ, Bolina Cde S, Issa JP, Iyomasa MM, Ogawa K, Watanabe IS. Fine structure of myotendinous junction between the anterior belly of the digastric muscle and intermediate tendon in adults rats. *Micron*. 2012; 43(2-3): 258-62.

Coderre TJ. Spinal cord mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *The Senses: A Comprehensive Reference*. 2006; vol. 5: 339-80.

Costa HJZR, Silva CFd, Korn GP, Lazarini PR. Regeneração pós-traumática do nervo facial em coelhos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2006; 72: 786-93.

Cotman CW, Monaghan DT, Ganong AH. Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1988; 11: 61-80.

- Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005; 438(7070): 1017-21.
- Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*. 2005; 72(5): 359-71.
- Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezza S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, Mamei S, Millefiorini E, Truini A. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009; 143(3): 186-91.
- Cull-Candy S, Kelly L, Farrant M. Regulation of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. *Curr Opin Neurobiol*. 2006; 16(3): 288-97.
- Davies AJK, Y. H.; OH, S. B. . Painful Neuron-Microglia Interactions in the Trigeminal Sensory System. . *The Open Pain Journal*. 2010; v. 3, : p. 14-28.
- Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 2000; 405(6783): 183-7.
- Dawbarn D, Allen SJ. Neurotrophins and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003; 29(3): 211-30.
- DeLeo JA, Yeziarski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*. 2001; 90(1-2): 1-6.
- Denadai-Souza A, Camargo Lde L, Ribela MT, Keeble JE, Costa SK, Muscara MN. Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint. *Eur J Pain*. 2009; 13(8): 812-9.
- Devor M, Govrin-Lippmann R. Selective regeneration of sensory fibers following nerve crush injury. *Exp Neurol*. 1979; 65(2): 243-54.
- Dombrowski MA, Sasaki M, Lankford KL, Kocsis JD, Radtke C. Myelination and nodal formation of regenerated peripheral nerve fibers following transplantation of acutely prepared olfactory ensheathing cells. *Brain Res*. 2006; 1125(1): 1-8.
- Dvali L, Mackinnon S. Nerve repair, grafting, and nerve transfers. *Clin Plast Surg*. 2003; 30(2): 203-21.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60(11): 1524-34.
- Edlund T, Jessell TM. Progression from extrinsic to intrinsic signaling in cell fate specification: a view from the nervous system. *Cell*. 1999; 96(2): 211-24.

- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008; 120(1): 1-34.
- Epelbaum E. Tratamento de Deficiência Neurosensorial por Laser em Baixa Intensidade e sua Associação a Acunputura a Laser São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
- Fan W, Huang F, Wu Z, Zhu X, Li D, He H. The role of nitric oxide in orofacial pain. *Nitric Oxide.* 2012; 26(1): 32-7.
- Fehrenbach MJ, Herring SW. *Illustrated Anatomy of the Head and Neck.* St. Louis: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 336.
- Ferreira DM, Zangaro RA, Villaverde AB, Cury Y, Frigo L, Picolo G, Longo I, Barbosa DG. Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23(2): 177-81.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010; 150(3): 573-81.
- Fragoso G, Robertson J, Athlan E, Tam E, Almazan G, Mushynski WE. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase interferes with cell shape changes and gene expression associated with Schwann cell myelination. *Exp Neurol.* 2003; 183(1): 34-46.
- Fried K, Bongenhielm U, Boissonade FM, Robinson PP. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system. *Neuroscientist.* 2001; 7(2): 155-65.
- Fukuoka T, Tokunaga A, Tachibana T, Dai Y, Yamanaka H, Noguchi K. VR1, but not P2X(3), increases in the spared L4 DRG in rats with L5 spinal nerve ligation. *Pain.* 2002; 99(1-2): 111-20.
- Gal P, Mokry M, Vidinsky B, Kilik R, Depta F, Harakalova M, Longauer F, Mozes S, Sabo J. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats. *Lasers Med Sci.* 2009; 24(4): 539-47.
- Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000; 61(3): 267-304.
- Garcia-Martinez C, Humet M, Planells-Cases R, Gomis A, Caprini M, Viana F, De La Pena E, Sanchez-Baeza F, Carbonell T, De Felipe C, Perez-Paya E, Belmonte C, Messeguer A, Ferrer-Montiel A. Attenuation of thermal nociception and hyperalgesia by VR1 blockers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(4): 2374-9.
- Geng SJ, Liao FF, Dang WH, Ding X, Liu XD, Cai J, Han JS, Wan Y, Xing GG. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol.* 2010; 222(2): 256-66.

Gigo-Benato D, Geuna S, Rochkind S. Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. *Muscle Nerve*. 2005; 31(6): 694-701.

Goldberg JL, Barres, B.A. The relationship between neuronal survival and regeneration. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 512-79.

Gooch C, Podwall D. The diabetic neuropathies. *Neurologist*. 2004; 10(6): 311-22.

Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, Papalois AE, Patralexis CG, Iconomou TG, Panayotou PN, Ioannovich JD. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. *Microsurgery*. 2004; 24(5): 408-15.

Grimpe B, Silver J. The extracellular matrix in axon regeneration. *Prog Brain Res*. 2002; 137: 333-49.

Gutierrez-Fernandez A, Gingles NA, Bai H, Castellino FJ, Parmer RJ, Miles LA. Plasminogen enhances neuritogenesis on laminin-1. *J Neurosci*. 2009; 29(40): 12393-400.

Gutierrez-Fernandez A, Parmer RJ, Miles LA. Plasminogen gene expression is regulated by nerve growth factor. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(8): 1715-25.

Ha SO, Kim JK, Hong HS, Kim DS, Cho HJ. Expression of brain-derived neurotrophic factor in rat dorsal root ganglia, spinal cord and gracile nuclei in experimental models of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2001; 107(2): 301-9.

Haas K, Li J, Cline HT. AMPA receptors regulate experience-dependent dendritic arbor growth in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(32): 12127-31.

Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain*. 2006; 125(1-2): 188-96.

Hamid S, Hayek R. Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview. *Eur Spine J*. 2008; 17(9): 1256-69.

Hansen JM, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and migraine with aura: A systematic review. *Cephalalgia*. 2014; 34(9): 695-707.

Hartmann B, Ahmadi S, Heppenstall PA, Lewin GR, Schott C, Borchardt T, Seeburg PH, Zeilhofer HU, Sprengel R, Kuner R. The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain. *Neuron*. 2004; 44(4): 637-50.

Hashmi JT, Huang YY, Sharma SK, Kurup DB, De Taboada L, Carroll JD, Hamblin MR. Effect of pulsing in low-level light therapy. *Lasers Surg Med*. 2010; 42(6): 450-66.

Henry MA, Freking AR, Johnson LR, Levinson SR. Increased sodium channel immunofluorescence at myelinated and demyelinated sites following an inflammatory and partial axotomy lesion of the rat infraorbital nerve. *Pain*. 2006; 124(1-2): 222-33.

- Hu WP, Wang JJ, Yu CL, Lan CC, Chen GS, Yu HS. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(8): 2048-57.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24: 677-736.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003; 72: 609-42.
- Huber AB, Kolodkin AL, Ginty DD, Cloutier JF. Signaling at the growth cone: ligand-receptor complexes and the control of axon growth and guidance. *Annu Rev Neurosci.* 2003; 26: 509-63.
- Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci.* 2001; 13(11): 2105-14.
- Inglis FM, Crockett R, Korada S, Abraham WC, Hollmann M, Kalb RG. The AMPA receptor subunit GluR1 regulates dendritic architecture of motor neurons. *J Neurosci.* 2002; 22(18): 8042-51.
- Ivins JK, Yurchenco PD, Lander AD. Regulation of neurite outgrowth by integrin activation. *J Neurosci.* 2000; 20(17): 6551-60.
- Iwata K, Imai T, Tsuboi Y, Tashiro A, Ogawa A, Morimoto T, Masuda Y, Tachibana Y, Hu J. Alteration of medullary dorsal horn neuronal activity following inferior alveolar nerve transection in rats. *J Neurophysiol.* 2001; 86(6): 2868-77.
- Iwata K, Imamura Y, Honda K, Shinoda M. Physiological mechanisms of neuropathic pain: the orofacial region. *Int Rev Neurobiol.* 2011; 97: 227-50.
- Iwata K, Tsuboi Y, Shima A, Harada T, Ren K, Kanda K, Kitagawa J. Central neuronal changes after nerve injury: neuroplastic influences of injury and aging. *J Orofac Pain.* 2004; 18(4): 293-8.
- Jenkins PAC, J.D. How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/ Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2011; 29: 785-7.
- Jubran M, Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol.* 2003; 181(2): 204-12.
- Julius DB, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001; 413(6852): 203-10.
- Kanai Y, Nakazato E, Fujiuchi A, Hara T, Imai A. Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats. *Neuropharmacology.* 2005; 49(7): 977-84.

- Kapur TA, Shoichet MS. Chemically-bound nerve growth factor for neural tissue engineering applications. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2003; 14(4): 383-94.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999; 49(1): 1-17.
- Khawaja N, Renton T. Case studies on implant removal influencing the resolution of inferior alveolar nerve injury. *Br Dent J.* 2009; 206(7): 365-70.
- Kim HY, Park CK, Cho IH, Jung SJ, Kim JS, Oh SB. Differential Changes in TRPV1 expression after trigeminal sensory nerve injury. *J Pain.* 2008; 9(3): 280-8.
- Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 1992; 50(3): 355-63.
- Kingham PJ, Terenghi G. Bioengineered nerve regeneration and muscle reinnervation. *J Anat.* 2006; 209(4): 511-26.
- Kitagawa J, Takeda M, Suzuki I, Kadoi J, Tsuboi Y, Honda K, Matsumoto S, Nakagawa H, Tanabe A, Iwata K. Mechanisms involved in modulation of trigeminal primary afferent activity in rats with peripheral mononeuropathy. *Eur J Neurosci.* 2006; 24(7): 1976-86.
- Kitt CA, Gruber K, Davis M, Woolf CJ, Levine JD. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain.* 2000; 85(1-2): 3-7.
- Krafft RM. Trigeminal neuralgia. *Am Fam Physician.* 2008; 77(9): 1291-6.
- Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002; 30(5): 365-9.
- Kuhlein HN, Tegeder I, Moser C, Lim HY, Haussler A, Spieth K, Jennes I, Marschalek R, Beckhaus T, Karas M, Fauth M, Ehnert C, Geisslinger G, Niederberger E. Nerve injury evoked loss of latexin expression in spinal cord neurons contributes to the development of neuropathic pain. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19270.
- Kuner R, Groom AJ, Bresink I, Kornau HC, Stefovskaja V, Muller G, Hartmann B, Tschauner K, Waibel S, Ludolph AC, Ikonomidou C, Seeburg PH, Turski L. Late-onset motoneuron disease caused by a functionally modified AMPA receptor subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(16): 5826-31.
- Kung LH, Gong K, Adedoyin M, Ng J, Bhargava A, Ohara PT, Jasmin L. Evidence for glutamate as a neuroglial transmitter within sensory ganglia. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68312.
- Lapchak PA, De Taboada L. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5'-triphosphate (ATP) content following embolic strokes in rabbits. *Brain Res.* 2010; 1306: 100-5.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009; 10(9): 895-926.

- Lavi R, Shainberg A, Friedmann H, Shneyvays V, Rickover O, Eichler M, Kaplan D, Lubart R. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J Biol Chem.* 2003; 278(42): 40917-22.
- Lazarov NE. The mesencephalic trigeminal nucleus in the cat. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2000; 153: iii-xiv, 1-103.
- Lazarov NE. Comparative analysis of the chemical neuroanatomy of the mammalian trigeminal ganglion and mesencephalic trigeminal nucleus. *Prog Neurobiol.* 2002; 66(1): 19-59.
- Lee AC, Yu VM, Lowe JB, 3rd, Brenner MJ, Hunter DA, Mackinnon SE, Sakiyama-Elbert SE. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol.* 2003; 184(1): 295-303.
- Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 2002; 82(6): 1367-75.
- Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais da neurociência. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Lillien L. Neural progenitors and stem cells: mechanisms of progenitor heterogeneity. *Curr Opin Neurobiol.* 1998; 8(1): 37-44.
- Lin Q, Li D, Xu X, Zou X, Fang L. Roles of TRPV1 and neuropeptidergic receptors in dorsal root reflex-mediated neurogenic inflammation induced by intradermal injection of capsaicin. *Mol Pain.* 2007; 3: 30.
- Liu SJ, Zukin RS. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci.* 2007; 30(3): 126-34.
- Loescher AR, Smith KG, Robinson PP. Nerve damage and third molar removal. *Dent Update.* 2003; 30(7): 375-80, 82.
- Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6(8): 603-14.
- Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23(1): 3-9.
- Lubinska L. Early course of Wallerian degeneration in myelinated fibres of the rat phrenic nerve. *Brain Res.* 1977; 130(1): 47-63.
- Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am.* 2000; 25(3): 391-414.



- Lundborg G, Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair--a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst.* 2003; 8(4): 209-26.
- Luo H, Cheng J, Han JS, Wan Y. Change of vanilloid receptor 1 expression in dorsal root ganglion and spinal dorsal horn during inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant in rats. *Neuroreport.* 2004; 15(4): 655-8.
- Machado AV. *Neuroanatomia Funcional.* Rio de Janeiro; 1993. p. 361.
- Madeira MC. *Anatomia da Face.* 2.ED. São Paulo; 1997. p. 176.
- Malm-Buatsi E, Nepple KG, Boyt MA, Austin JC, Cooper CS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder refractory to pharmacotherapy. *Urology.* 2007; 70(5): 980-3.
- Marcol W, Kotulska K, Larysz-Brysz M, Kowalik JL. BDNF contributes to animal model neuropathic pain after peripheral nerve transection. *Neurosurg Rev.* 2007; 30(3): 235-43; discussion 43.
- Marzola C. *Fundamentos de Cirurgia Buco Maxilo Facial.* Bauru - SP: Ed. Independente; 2005.
- Matayoshi S, Jiang N, Katafuchi T, Koga K, Furue H, Yasaka T, Nakatsuka T, Zhou XF, Kawasaki Y, Tanaka N, Yoshimura M. Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol.* 2005; 569(Pt 2): 685-95.
- Matesz C, Modis L, Halasi G, Szigeti ZM, Felszeghy S, Bacskai T, Szekely G. Extracellular matrix molecules and their possible roles in the regeneration of frog nervous system. *Brain Res Bull.* 2005; 66(4-6): 526-31.
- Mattson MP. Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008. p. 97-112
- McKenna M. C. GR, Sonnewald U., Waagepetersen H. S., Schousboe A. . Energy metabolism of the brain. In: Siegel G. J. ARW, Brady S.T. and Price D. L., eds, editor. *Basic Neurochemistry* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. pp. 531-57.
- Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr.* 2000; 130(4S Suppl): 1007S-15S.
- Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, Bardoni R. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol.* 2008; 85(3): 297-317.
- Miletic G, Hanson EN, Miletic V. Brain-derived neurotrophic factor-elicited or sciatic ligation-associated phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in the rat spinal dorsal horn is reduced by block of tyrosine kinase receptors. *Neurosci Lett.* 2004; 361(1-3): 269-71.
- Miletic G, Miletic V. Increases in the concentration of brain derived neurotrophic factor in the lumbar spinal dorsal horn are associated with pain behavior following chronic constriction injury in rats. *Neurosci Lett.* 2002; 319(3): 137-40.

- Miloro M, Halkias LE, Mallery S, Travers S, Rashid RG. Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93(1): 27-34.
- Naff NJ, Ecklund JM. History of peripheral nerve surgery techniques. *Neurosurg Clin N Am.* 2001; 12(1): 197-209, x.
- Nagamine K, Ozaki N, Shinoda M, Asai H, Nishiguchi H, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M, Sugiura Y. Mechanical allodynia and thermal hyperalgesia induced by experimental squamous cell carcinoma of the lower gingiva in rats. *J Pain.* 2006; 7(9): 659-70.
- Nascimento PM. Efeito da variação da intensidade e do comprimento de onda do LASER não cirúrgico em feridas cirúrgicas em dorso de ratos: Estudo histológico São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba; 2001.
- Navarro X, Vivo M, Valero-Cabre A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007; 82(4): 163-201.
- Neubert JK, Maidment NT, Matsuka Y, Adelson DW, Kruger L, Spigelman I. Inflammation-induced changes in primary afferent-evoked release of substance P within trigeminal ganglia in vivo. *Brain Res.* 2000; 871(2): 181-91.
- Nomura H, Ogawa A, Tashiro A, Morimoto T, Hu JW, Iwata K. Induction of Fos protein-like immunoreactivity in the trigeminal spinal nucleus caudalis and upper cervical cord following noxious and non-noxious mechanical stimulation of the whisker pad of the rat with an inferior alveolar nerve transection. *Pain.* 2002; 95(3): 225-38.
- Obata K, Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. *Neurosci Res.* 2006; 55(1): 1-10.
- Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Mizushima T, Katsura H, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Role of mitogen-activated protein kinase activation in injured and intact primary afferent neurons for mechanical and heat hypersensitivity after spinal nerve ligation. *J Neurosci.* 2004; 24(45): 10211-22.
- Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Mizushima T, Katsura H, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. The effect of site and type of nerve injury on the expression of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion and on neuropathic pain behavior. *Neuroscience.* 2006; 137(3): 961-70.
- Ogawa A, Dai Y, Yamanaka H, Iwata K, Niwa H, Noguchi K. Ca(2+)/calmodulin-protein kinase IIalpha in the trigeminal subnucleus caudalis contributes to neuropathic pain following inferior alveolar nerve transection. *Exp Neurol.* 2005; 192(2): 310-9.
- Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Fisiopatologia da dor pós-operatória, in *Revista Brasileira de Medicina São Paulo - SP, Grupo Editorial Moreira Junior, 2010, p.415-8.*

- Ortiz MCSM-R, S. M.; Soares, E. G.; Parizotto, N. A.; . Influencia do LASER de baixa potência nos níveis das proteínas plasmáticas de coelhos. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2001; 7(3): 187-94.
- Passafaro M, Nakagawa T, Sala C, Sheng M. Induction of dendritic spines by an extracellular domain of AMPA receptor subunit GluR2. *Nature*. 2003; 424(6949): 677-81.
- Pastore D, Greco M, Passarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int J Radiat Biol*. 2000; 76(6): 863-70.
- Patel NB. *Physiology of pain. Guide to pain management in low-resource settings*. Amsterdam: Internacional Association for the Study of Pain., 2010: cap. 3, p.13-8.
- Pellitteri R, Russo A, Stanzani S. Schwann cell: a source of neurotrophic activity on cortical glutamatergic neurons in culture. *Brain Res*. 2006; 1069(1): 139-44.
- Perrot R, Berges R, Bocquet A, Eyer J. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2008; 38(1): 27-65.
- Pezet S, Malcangio M, McMahon SB. BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Brain Res Rev*. 2002; 40(1-3): 240-9.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29: 507-38.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(5): 386-98.
- Pisera D. Fisiologia da dor, in Otero P, (ed): *Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. São Paulo, Elsevier, 2005, p. p. 30-74.
- Platt CI, Krekoski CA, Ward RV, Edwards DR, Gavrilovic J. Extracellular matrix and matrix metalloproteinases in sciatic nerve. *J Neurosci Res*. 2003; 74(3): 417-29.
- Pomonis JD, Harrison JE, Mark L, Bristol DR, Valenzano KJ, Walker K. N-(4-Tertiarybutylphenyl)-4-(3-cholorphyridin-2-yl)tetrahydropyrazine -1(2H)-carbox-amide (BCTC), a novel, orally effective vanilloid receptor 1 antagonist with analgesic properties: II. in vivo characterization in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306(1): 387-93.
- Prado MMB. *Estudo Sobre a Parestesia do Nervo Alveolar Inferior Pós Cirurgias de Terceiros Molares Inferiores* São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004.
- Prasad S, Galetta S. Trigeminal neuralgia: historical notes and current concepts. *Neurologist*. 2009; 15(2): 87-94.
- Prindeze NJ, Moffatt LT, Shupp JW. Mechanisms of action for light therapy: a review of molecular interactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012; 237(11): 1241-8.

- Prithviraj R, Kelly KM, Espinoza-Lewis R, Hexom T, Clark AB, Inglis FM. Differential regulation of dendrite complexity by AMPA receptor subunits GluR1 and GluR2 in motor neurons. *Dev Neurobiol.* 2008; 68(2): 247-64.
- Raghoobar GM, Meijndert L, Kalk WW, Vissink A. Morbidity of mandibular bone harvesting: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007; 22(3): 359-65.
- Rashid MH, Inoue M, Kondo S, Kawashima T, Bakoshi S, Ueda H. Novel expression of vanilloid receptor 1 on capsaicin-insensitive fibers accounts for the analgesic effect of capsaicin cream in neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 304(3): 940-8.
- Ribeiro MSZ, D. M. Laser em Baixa Intensidade. *A Odontologia e o Laser*; 2004. p. 217.
- Ro JY, Lee JS, Zhang Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain.* 2009; 144(3): 270-7.
- Robaina F, Clavo B. Spinal cord stimulation in the treatment of post-stroke patients: current state and future directions. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(Pt 1): 277-82.
- Robinson PP, Boissonade FM, Loescher AR, Smith KG, Yates JM, Elcock C, Bird EV, Davies SL, Smith PL, Vora AR. Peripheral mechanisms for the initiation of pain following trigeminal nerve injury. *J Orofac Pain.* 2004; 18(4): 287-92.
- Rochkind S. Phototherapy in peripheral nerve regeneration: From basic science to clinical study. *Neurosurg Focus.* 2009; 26(2): E8.
- Rochkind S, Drory V, Alon M, Nissan M, Ouaknine GE. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg.* 2007a; 25(5): 436-42.
- Rochkind S, Nissan M, Alon M, Shamir M, Salame K. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats. *Lasers Surg Med.* 2001; 28(3): 216-9.
- Rotenstein L, Herath K, Gould RM, de Bellard ME. Characterization of the shark myelin Po protein. *Brain Behav Evol.* 2008; 72(1): 48-58.
- Rui B, Guo S, Zeng B, Wang J, Chen X. An implantable electrical stimulator used for peripheral nerve rehabilitation in rats. *Exp Ther Med.* 2013; 6(1): 22-8.
- Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, Clark JD. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain.* 2009; 145(3): 341-9.
- Satake H, Aoyama M, Sekiguchi T, Kawada T. Insight into molecular and functional diversity of tachykinins and their receptors. *Protein Pept Lett.* 2013; 20(6): 615-27.
- Schaefer AT, Larkum ME, Sakmann B, Roth A. Coincidence detection in pyramidal neurons is tuned by their dendritic branching pattern. *J Neurophysiol.* 2003; 89(6): 3143-54.

Schmidt CE, Leach JB. Neural tissue engineering: strategies for repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003; 5: 293-347.

Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008; 359(25): 2693-705.

Seeburg PH, Single F, Kuner T, Higuchi M, Sprengel R. Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. *Brain Res.* 2001; 907(1-2): 233-43.

Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain.* 1990; 43(2): 205-18.

Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(1): 57-91.

Sessle BJ. Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. *J Oral Rehabil.* 2006; 33(4): 243-61.

Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *Int Rev Neurobiol.* 2011; 97: 179-206.

Shakur SF, Bhansali A, Mian AY, Rosseau GL. Neurosurgical treatment of trigeminal neuralgia. *Dis Mon.* 2011; 57(10): 570-82.

Shamir MH, Rochkind S, Sandbank J, Alon M. Double-blind randomized study evaluating regeneration of the rat transected sciatic nerve after suturing and postoperative low-power laser treatment. *J Reconstr Microsurg.* 2001; 17(2): 133-7; discussion 8.

Shankland WE, 2nd. The trigeminal nerve. Part I: An over-view. *Cranio.* 2000; 18(4): 238-48.

Shen CC, Yang YC, Liu BS. Large-area irradiated low-level laser effect in a biodegradable nerve guide conduit on neural regeneration of peripheral nerve injury in rats. *Injury.* 2011; 42(8): 803-13.

Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain.* 2002; 99(1-2): 167-74.

Shinoda M, Ogino A, Ozaki N, Urano H, Hironaka K, Yasui M, Sugiura Y. Involvement of TRPV1 in nociceptive behavior in a rat model of cancer pain. *J Pain.* 2008; 9(8): 687-99.

Silveira PC, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2007; 86(3): 279-82.

Song M, Chen SZ, Han H, Xiong Y. An experimental study on repair of peripheral nerve injury by transplantation of microcapsulated NGF-expressing NIH 3T3 cells. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2005; 21(1): 53-7.

Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, Vanderah TW, Spencer RH. Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain Res Rev.* 2009; 60(1): 90-113.

Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst.* 2002; 7(1): 13-27.

Strauss ER, Ziccardi VB, Janal MN. Outcome assessment of inferior alveolar nerve microsurgery: a retrospective review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(12): 1767-70.

Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, Yan JY, Lin Q, Willis WD. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization. *J Neurophysiol.* 2004; 92(5): 2859-66.

Sun W, Sun C, Zhao H, Lin H, Han Q, Wang J, Ma H, Chen B, Xiao Z, Dai J. Improvement of sciatic nerve regeneration using laminin-binding human NGF-beta. *PLoS One.* 2009; 4(7): e6180.

Suzuki M, Nelson AD, Eickstaedt JB, Wallace K, Wright LS, Svendsen CN. Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex. *Eur J Neurosci.* 2006; 24(3): 645-53.

Suzuki R, Morcuende S, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat Neurosci.* 2002; 5(12): 1319-26.

Szundi I, Liao GL, Einarsson O. Near-infrared time-resolved optical absorption studies of the reaction of fully reduced cytochrome c oxidase with dioxygen. *Biochemistry.* 2001; 40(8): 2332-9.

Takeda M, Tanimoto T, Ikeda M, Nasu M, Kadoi J, Shima Y, Ohta H, Matsumoto S. Temporomandibular joint inflammation potentiates the excitability of trigeminal root ganglion neurons innervating the facial skin in rats. *J Neurophysiol.* 2005b; 93(5): 2723-38.

Takeda M, Tanimoto T, Nasu M, Ikeda M, Kadoi J, Matsumoto S. Activation of NK1 receptor of trigeminal root ganglion via substance P paracrine mechanism contributes to the mechanical allodynia in the temporomandibular joint inflammation in rats. *Pain.* 2005a; 116(3): 375-85.

Tal M, Devor M. Ectopic discharge in injured nerves: comparison of trigeminal and somatic afferents. *Brain Res.* 1992; 579(1): 148-51.

Tarsa L, Balkowiec-Iskra E, Kratochvil FJ, 3rd, Jenkins VK, McLean A, Brown AL, Smith JA, Baumgartner JC, Balkowiec A. Tooth pulp inflammation increases brain-derived neurotrophic factor expression in rodent trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience.* 2010; 167(4): 1205-15.

Thompson DM, Buettner HM. Schwann cell response to micropatterned laminin surfaces. *Tissue Eng.* 2001; 7(3): 247-65.

- Thyboll J, Korttesmaa J, Cao R, Soininen R, Wang L, Iivanainen A, Sorokin L, Risling M, Cao Y, Tryggvason K. Deletion of the laminin alpha4 chain leads to impaired microvessel maturation. *Mol Cell Biol.* 2002; 22(4): 1194-202.
- Tominaga M. [Activation and regulation of nociceptive transient receptor potential (TRP) channels, TRPV1 and TRPA1]. *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130(3): 289-94.
- Tong KC, Lo SK, Cheing GL. Alternating frequencies of transcutaneous electric nerve stimulation: does it produce greater analgesic effects on mechanical and thermal pain thresholds? *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(10): 1344-9.
- Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76(9): 4350-4.
- Tranquilli WJ. Fisiologia da dor aguda. In: Greene S, editor. Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 399-402.
- Tsuboi Y, Takeda M, Tanimoto T, Ikeda M, Matsumoto S, Kitagawa J, Teramoto K, Simizu K, Yamazaki Y, Shima A, Ren K, Iwata K. Alteration of the second branch of the trigeminal nerve activity following inferior alveolar nerve transection in rats. *Pain.* 2004; 111(3): 323-34.
- Tucker BA, Rahimtula M, Mearow KM. Integrin activation and neurotrophin signaling cooperate to enhance neurite outgrowth in sensory neurons. *J Comp Neurol.* 2005; 486(3): 267-80.
- Tuner J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg.* 1998; 16(5): 245-8.
- Urano H, Ara T, Fujinami Y, Hiraoka BY. Aberrant TRPV1 expression in heat hyperalgesia associated with trigeminal neuropathic pain. *Int J Med Sci.* 2012; 9(8): 690-7.
- Varejao AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma.* 2004; 21(11): 1652-70.
- Veal EA, Day AM, Morgan BA. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Mol Cell.* 2007; 26(1): 1-14.
- Vetter P, Roth A, Hausser M. Propagation of action potentials in dendrites depends on dendritic morphology. *J Neurophysiol.* 2001; 85(2): 926-37.
- Vos BP, Strassman AM. Fos expression in the medullary dorsal horn of the rat after chronic constriction injury to the infraorbital nerve. *J Comp Neurol.* 1995; 357(3): 362-75.
- Waite PM. Trigeminal Sensory System. In: Paxinos, G. *The Rat Nervous System.* Elsevier; 2003. p. 817-51.
- Waite PM, Ashwell, K. W. . Trigeminal Sensory System. In: Paxinos, G. *The Rat Nervous System.* Elsevier, ; 2004. p. 817-51.

Walker KL, Yoo HK, Undamatla J, Szaro BG. Loss of neurofilaments alters axonal growth dynamics. *J Neurosci*. 2001; 21(24): 9655-66.

Walker KM, Urban L, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ, McIntyre P. The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304(1): 56-62.

Wang X, Luo E, Li Y, Hu J. Schwann-like mesenchymal stem cells within vein graft facilitate facial nerve regeneration and remyelination. *Brain Res*. 2011; 1383: 71-80.

Watanabe I, Yamada E. The fine structure of lamellated nerve endings found in the rat gingiva. *Arch Histol Jpn*. 1983; 46(2): 173-82.

Watson CP. Management issues of neuropathic trigeminal pain from a medical perspective. *J Orofac Pain*. 2004; 18(4): 366-73.

Wong-Riley MT, Bai X, Buchmann E, Whelan HT. Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons. *Neuroreport*. 2001; 12(14): 3033-7.

Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, Kane M, Whelan HT. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem*. 2005; 280(6): 4761-71.

Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci*. 2004; 74(21): 2605-10.

Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007; 55(3): 353-64.

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000; 288(5472): 1765-9.

Yajima Y, Narita M, Usui A, Kaneko C, Miyatake M, Yamaguchi T, Tamaki H, Wachi H, Seyama Y, Suzuki T. Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice. *J Neurochem*. 2005; 93(3): 584-94.

Yang D, Bierman J, Tarumi YS, Zhong YP, Rangwala R, Proctor TM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Miner JH, Sherman LS, Gold BG, Patton BL. Coordinate control of axon defasciculation and myelination by laminin-2 and -8. *J Cell Biol*. 2005; 168(4): 655-66.

Yin Q, Kemp GJ, Yu LG, Wagstaff SC, Frostick SP. Expression of Schwann cell-specific proteins and low-molecular-weight neurofilament protein during regeneration of sciatic nerve treated with neurotrophin-4. *Neuroscience*. 2001; 105(3): 779-83.

Yonehara N, Kudo C, Kamisaki Y. Involvement of NMDA-nitric oxide pathways in the development of tactile hypersensitivity evoked by the loose-ligation of inferior alveolar nerves in rats. *Brain Res*. 2003; 963(1-2): 232-43.



- Yoshimura M, Yonehara N. Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain. *Neurosci Res.* 2006; 56(1): 21-8.
- Yu WM, Chen ZL, North AJ, Strickland S. Laminin is required for Schwann cell morphogenesis. *J Cell Sci.* 2009; 122(Pt 7): 929-36.
- Yu WM, Yu H, Chen ZL. Laminins in peripheral nerve development and muscular dystrophy. *Mol Neurobiol.* 2007; 35(3): 288-97.
- Yu X, Bellamkonda RV. Tissue-engineered scaffolds are effective alternatives to autografts for bridging peripheral nerve gaps. *Tissue Eng.* 2003; 9(3): 421-30.
- Yu Y, Lundeberg T, Yu LC. Role of calcitonin gene-related peptide and its antagonist on the evoked discharge frequency of wide dynamic range neurons in the dorsal horn of the spinal cord in rats. *Regul Pept.* 2002; 103(1): 23-7.
- Zakrzewska JM. Facial pain: an update. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3(2): 125-30.
- Zeng X, Zhang L, Sun L, Zhang D, Zhao H, Jia J, Wang W. Recovery from rat sciatic nerve injury in vivo through the use of differentiated MDSCs in vitro. *Exp Ther Med.* 2013; 5(1): 193-6.
- Zhang H, Cang CL, Kawasaki Y, Liang LL, Zhang YQ, Ji RR, Zhao ZQ. Neurokinin-1 receptor enhances TRPV1 activity in primary sensory neurons via PKCepsilon: a novel pathway for heat hyperalgesia. *J Neurosci.* 2007; 27(44): 12067-77.
- Zhang J, Xing D, Gao X. Low-power laser irradiation activates Src tyrosine kinase through reactive oxygen species-mediated signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2008; 217(2): 518-28.
- Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(1): 100-5.
- Zigmond MJ. Otto Loewi and the demonstration of chemical neurotransmission. *Brain Res Bull.* 1999; 50(5-6): 347-8.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain.* 1983; 16(2): 109-10.
- Zochodne D.W. C, C. Neurotrophin and other growth factors in the regenerative milieu of proximal nerve stump tips. *J Anat* 2002; 196: 279—332.
- Zochodne DW. The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves. *Muscle Nerve Suppl.* 2000; 9: S33-8.