

FACULDADE DE ODONTOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Flávia Fonseca Carvalho Soares

ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE DOR NA SALIVA DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM DOR MIOFASCIAL E SUBMETIDOS AO
TRATAMENTO COGNITIVO E FISIOTERÁPICO.

Belo Horizonte - MG
2017

Flávia Fonseca Carvalho Soares

ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE DOR NA SALIVA DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM DOR MIOFASCIAL E SUBMETIDOS AO
TRATAMENTO COGNITIVO E FISIOTERÁPICO.

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia - Área de concentração em Patologia Bucal.

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Cavaliéri Gomes

Co-orientadora: Dra. Elizete Maria Rita Pereira

Belo Horizonte - MG

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por guiar minha vida e me dar suporte emocional e espiritual necessários para concluir minhas jornadas.

Aos meus pais, Valéria e Romeu Cláudio, que sempre apoiaram minhas decisões e aos meus irmãos, Gabriel e Vítor, que me deram forças quando pensei que já não as tinha.

Aos grandes amigos que fiz ao longo de meu caminho na FO-UFMG, Aline, Josiane, Bruna Antonini, Andrea, Luiz Paulo, Ivana, Igor, Henrique e tantos outros que contribuíram gentilmente ao meu convívio, por compartilhar confissões, lágrimas, angústias e medos, mas também alegrias e vitórias que conquistamos, minha gratidão!

À minha orientadora, Carolina Cavaliéri Gomes pela confiança, oportunidade, ensinamentos e disponibilidade.

Ao professor Ricardo Santiago Gomez pelo aprendizado constante, dedicação, incentivo e exemplo.

À minha co-orientadora, Elizete Maria Rita Pereira pelo carinho, orientação e confiança.

À amizade e brilhante contribuição ao meu trabalho, agradeço Elisa, Fabrício e Letícia.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular da FO-UFMG e do Laboratório de Farmacologia e Neurotransmissores do Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa – Belo Horizonte/MG, agradeço por terem me recebido tão bem, e pela ajuda no desenvolvimento do estudo.

Aos colegas do laboratório de Anatomia Patológica, Dani, Inês e Domênico, pelas risadas compartilhadas nos estressantes dias de rotina.

Aos meus amigos que, mesmo à distância, sempre me motivaram e contribuíram de forma ímpar na minha formação.

Aos pacientes e aos funcionários do CASEU que gentilmente colaboraram para a realização deste estudo.

Ao apoio financeiro do CNPq.

RESUMO

A dor miofascial é caracterizada por sintomas sensoriais, motores e autonômicos complexos causados por pontos de gatilho, que podem levar à dor, redução de movimento e diminuição do fluxo salivar, afetando a qualidade de vida. A terapia cognitivo-fisioterápica é uma modalidade de tratamento para dor miofascial, visando o controle da dor e melhora nos parâmetros funcionais da articulação temporomandibular. Os efeitos de tal terapia no fluxo salivar e na expressão salivar de mediadores de dor como IL-6, IL-1 β , glutamato, substância P e ROS são desconhecidos. Neste trabalho, foi investigada a taxa de fluxo salivar juntamente com os níveis salivares de IL-6, IL-1 β , substância P, glutamato e ROS em pacientes com dor miofascial antes e durante o tratamento cognitivo-fisioterápico. Além disso, a associação da intensidade da dor com a concentração de biomarcadores também foi estudada. Todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo responderam à versão validada na língua portuguesa do questionário RDC/TMD (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders). A saliva de pacientes diagnosticados com dor miofascial foi coletada antes do tratamento cognitivo-fisioterápico e durante o tratamento (quatro e oito semanas). Dos 34 indivíduos que concordaram participar do estudo e que iniciaram o tratamento, 19 compareceram aos 03 momentos de coleta, constituindo a amostra final. Não foi encontrada alteração significativa dos níveis de expressão dos biomarcadores avaliados, nem da taxa de fluxo salivar ao longo do tempo. Também, não foi encontrada associação entre a intensidade da dor e os parâmetros moleculares avaliados em qualquer um dos três momentos. Em conclusão, os biomarcadores avaliados e as taxas de fluxo salivar não mudaram durante oito semanas de intervenção cognitiva e fisioterápica na amostra avaliada.

Palavras-chave: Biomarcadores de dor, citocinas, dor miofascial, disfunções temporomandibulares, fluxo salivar, tratamento cognitivo / fisioterapêutico.

ABSTRACT

Myofascial pain is characterised by complex sensory, motor and autonomic symptoms caused by trigger points. It leads to pain, limited motion range and salivary flow decrease, impacting life quality. Cognitive and physiotherapy is a treatment modality for myofascial pain, aiming pain control and improvement on functional parameters of the temporomandibular joint. The effects of such therapy on salivary flow and salivary expression of pain mediators such as IL-6, IL-1 β , glutamate, substance P and ROS is unknown. We investigated the salivary flow rate together with salivary levels of IL-6, IL-1 β , substance P, glutamate and ROS in patients with myofascial pain before and during cognitive and physiotherapeutic treatment. Moreover, the association of pain intensity with the biomarkers concentration was also studied. Saliva of nineteen patients diagnosed with myofascial pain was collected before cognitive and physiotherapeutic treatment and during the treatment (04 and 08 weeks). No significant alteration of the expression levels of the biomarkers evaluated and the salivary flow rate throughout time was found. No correlation was found between pain intensity and the molecular parameters evaluated at any of the three moments. In conclusion, the biomarkers evaluated and salivary flow rates did not change during eight weeks of cognitive and physiotherapeutic intervention in the sample evaluated.

Keywords: Pain Biomarkers, cytokines, myofascial pain, Temporomandibular Disorders, salivary flow, cognitive/physiotherapeutic treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Diagrama de fluxo de indivíduos elegíveis para o estudo

Figura 02 - Taxa de fluxo salivar antes do tratamento (medido no dia zero) e durante o tratamento cognitivo e fisioterápico (4^a semana e 8^a semanas).

Figura 03 - Média de abertura bucal antes (dia zero) e durante (4^a e 8^a semana) o tratamento. ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

Figura 04 – Média de intensidade de dor antes (dia zero) e durante (4^a e 8^a semana) o tratamento. ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

Figura 05 - Níveis de Substância P (A), IL-1 β (B); ROS (C), glutamato (D) e IL-6 (E) na saliva de indivíduos com dor miofascial antes (dia zero) e durante o tratamento cognitivo e fisioterápico (medido na 4^a semana e 8^a semanas de tratamento).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT – hidroxitriptamina / Serotonina

µL – microlitros

AINES – Anti-inflamatório não esteroidal

AMPA – Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

ATM – Articulação temporomandibular

BSA – (*Bovine Serum Albumin*) – Albumina do soro bovino

CGRP (Calcitonin gene-related peptide) – Peptídeo Relacionado ao gene da calcitonina

DCF – Diclorofluoresceína diacetato

DTMs - Disfunções temporomandibulares

EDTA –(Ethylenediamine Tetraacetic Acid) – ácido etilendiamino tetra-acético

ELISA – (Enzyme-linked immunosorbent assay) – Ensaio imunoenzimático

EROs - Espécies reativas de oxigênio

FO-UFGM – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais

GABA (Gamma-Amino Butyric Acid) – Ácido gama-aminobutírico

GDH – Glutamato desidrogenase

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

HEPES – (*2-hydroxyethyl*)-1-piperazineethanesulfonic acid – ácido 2-etanossulfônico

HO₂ - Hidroperóxil

iGluR – Receptor ionotrópico de glutamato

IL - Interleucina

KA (*Kainic acid*) – ácido cainato

kDa – *Kilodalton*

KRH – *Krebs-Ringer-Hepes*

mg – miligrama

mGluR – Receptor metabotrópicos de glutamato

ml – mililitro

mm – milímetros

mM- milimolar

NADPH – (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) – Fosfato de dinucleotídeo de adenina

nm – nanômetros

NMDA – N-metil-D-aspartato

O₂⁻- Superóxido

pg – Picograma

RDC/TMD - *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

Sérum – Soro-sangue sem plaquetas

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TENS (*Transcutaneous electric stimulation*) – Estimulação elétrica transcutânea

TNF-alfa (*Tumor necrosis factor*) – Fator de necrose tumoral alfa

USA/EUA – *United States of America*/Estados Unidos da América

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 DOR MIOFASCIAL	13
2.2 ETIOLOGIA	16
2.3 BIOMARCADORES DE DOR	19
2.3.1 Interleucina-6	21
2.3.2 Interleucina-1β	21
2.3.3 Substância P	22
2.3.4 Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)	23
2.3.5 Glutamato	24
2.4 SALIVA E FLUXO SALIVAR	26
2.5 TRATAMENTOS DA DOR MIOFASCIAL	27
2.5.1 Terapia cognitiva e comportamental	28
2.5.2 Fisioterapia	29
3 OBJETIVOS	31
4 METODOLOGIA	32
4.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS E LEGAIS	32
4.2 RECRUTAMENTO DE INDIVÍDUOS	32
4.3 COLETA E ARMAZENAMENTO DA SALIVA	34
4.4 DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL NA SALIVA	34
4.5 DOSAGEM DE INTERLEUCINA-6, INTERLEUCINA-1 β E SUBSTÂNCIA P NA SALIVA	34
4.6 DOSAGEM DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROs) NA SALIVA	35
4.7 ENSAIO DE DOSAGEM DE GLUTAMATO NA SALIVA	35
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5 RESULTADOS	37
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO AMOSTRAL	37
5.2 PARÂMETROS MOLECULARES x PARÂMETROS CLÍNICOS	37
6 DISCUSSÃO	41

7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXOS	59
ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa da UFMG.....	59
ANEXO B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido Para Maiores de Idade.....	60
ANEXO C – Questionário RDC-TMD.....	61
ANEXO D – Protocolo de Tratamento Cognitvo-fisioterápico.....	71
APÊNDICE	72
APÊNDICE A - Dados coletados do questionário RDC/TMD que não foram incluídos neste estudo	72

1 INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são definidas como uma coleção de sinais e sintomas que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) ou ambos. A dor relatada por portadores de DTMs é tipicamente localizada nos músculos de mastigação, na área pré-auricular ou na própria articulação temporomandibular (BENDER, 2012), podendo chegar a uma prevalência de até 25% dos casos na população em geral (WRIGHT *et al.*, 2000). Embora a etiopatogênese das DTMs não seja bem elucidada, ela envolve tanto componentes psicossociais quanto neurofisiológicos (SUVINEN *et al.*, 2005).

Dentre os tipos de DTM, as de origem muscular como a dor miofascial é a mais comum, e ainda pouco compreendida devido à sua etiologia multifatorial. Acredita-se ser causada por uma interação entre a neuromusculatura, aspectos psicossociais e articulação temporomandibular (BHATTACHARYYA, SEN, BHAMBHANI, 2012). Essa disfunção é descrita como sensorial motora, e por sintomas autonômicos causados por pontos de gatilho, faixas distendidas no músculo que produzem dor local e referida, entre outros sintomas (BRON e DOMMERHOLT, 2012).

As dores musculares podem ser causadas por diferentes substâncias e metabólitos. O aumento localizado e progressivo do metabolismo oxidativo, eleva a concentração de subprodutos metabólicos oxidativos resultando em nocicepção periférica. Além disso, o estresse oxidativo causado por espécies reativas de oxigênio tem sido relacionado como mecanismo de lesões de isquemia e hipóxia, podendo levar a dores musculares (TREVISANI *et al.*, 2007; SOTILLO *et al.*, 2011, KUZNETSOV *et al.*, 2011; HALLIWELL E GUTTERIDGE, 2007). Outro mecanismo que leva à dor muscular, foi demonstrado por Cairns *et al.* (2007) em que foi verificado que injeções de alta concentração de glutamato provocam dor muscular localizada e sensibilização mecânica, fenômenos similares aos que ocorrem em pacientes que sofrem de DTM miofascial (CAIRNS *et al.*, 2002; CAIRNS *et al.*, 2003).

A interleucina 1 β (IL-1 β) e a interleucina 6 (IL-6) também estão envolvidas no processo da dor. Essas citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas no aumento de receptores P2X₃, um membro de receptor da

adenosina trifosfato que está presente em neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal inervados por fibras aferentes de pequeno diâmetro (BURNSTOCK, 2000), e também estão envolvidas em dor muscular crônica após a contração muscular (DESSEM *et al.*, 2010). A substância P, um membro da família taquicinina dos neuropeptídeos, é uma proteína presente na saliva também está correlacionada à dor crônica (PARRIS *et al.*, 1990).

Recentemente, um estudo na União Europeia considerou que os distúrbios osteomusculares são responsáveis por 49% de todos os afastamentos do trabalho e 60% de invalidez permanente, a um custo estimado de 240 bilhões de euros por ano (BEVAN *et al.*, 2009). No entanto, o tratamento da dor crônica é limitado em sua eficácia, em parte porque os mecanismos neurobiológicos responsáveis pela dor não foram completamente elucidados (FISCHER, STRASSER, SCHEIBE, 2011). Os tratamentos para DTMs de origem muscular incluem uso de terapias farmacológicas, agulhamento seco, acupuntura, estimulação elétrica transcutânea (TENS) e técnicas combinadas (alongamento e resfriamento da área afetada) (CASTIEN *et al.*, 2009; BRON *et al.*, 2007).

Na região craniofacial, dores musculares incluindo desordens temporomandibulares musculares são responsáveis por uma parcela substancial de toda a dor percebida na região da cabeça e pescoço (MCNEILL *et al.*, 1990; EPKER *et al.*, 1999; AARON *et al.*, 2000). Apesar de sua alta prevalência, ainda existem poucos estudos que descrevem as bases moleculares de tratamentos da dor miofascial. Portanto, é de extrema importância avaliar como tratamentos desta disfunção impactam nos parâmetros clínicos e moleculares, a fim de guiar novos estudos que possam contribuir no tratamento da dor crônica. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o fluxo salivar e as concentrações de biomarcadores de dor na saliva de pacientes diagnosticados com dor miofascial antes e durante o tratamento cognitivo e fisioterápico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR MIOFASCIAL

A dor miofascial é uma das afecções mais comuns no âmbito das DTMs, entretanto, ainda é pouco compreendida devido à sua etiologia multifatorial. Geralmente é causada por uma interação entre a neuromusculatura, aspectos psicossociais, a articulação temporomandibular e a oclusão (BHATTACHARYYA, SEN, BHAMBHANI, 2012). Além disto, esta condição está associada com depressão (DOHRENWEND *et al.*, 1999), e regulação da expressão de raiva (BRUEHL, CHUNG, BURNS, 2003). Essa disfunção é descrita como sensorial motora e por sintomas autonômicos causados por pontos de gatilho, que são definidos como pontos sensíveis em bandas tensas discretas do músculo endurecido que produzem dor local e referida, entre outros sintomas (BRON e DOMMERHOLT, 2012; BORG-STEIN e SIMONS, 2002). Estes são compostos por numerosos nós de contração individual que aparecem como um segmento de uma fibra muscular com sarcômeros extremamente contraídos e um diâmetro aumentado (BRON e DOMMERHOLT, 2012). A hipótese integrada do ponto de gatilho postula que na dor miofascial, placas motoras liberam acetilcolina em excesso, o que é evidenciado histologicamente pela presença de encurtamento do sarcômero (SIMONS, 2004).

Essas áreas de intensa contração focal de sarcômero foram descritas em animais e seres humanos (BRON e DOMMERHOLT, 2012). Clinicamente, os pontos de gatilhos podem ser definidos como latentes ou ativos (JAFRI, 2014). Aqueles que estão ativos são reconhecidos por provocar dor espontânea, assim como dor referida, e sintomas motores e autonômicos à palpação (SHAH JP e GILLIAMS, 2008; JAFRI, 2014). Enquanto que a presença de pontos de gatilho latentes resulta em limitação dos movimentos, suscetibilidade à fadiga e fraqueza muscular (HAN E HARRISON, 1997; GRAFF-RADFORD, 2004; GE, ARENDT-NIELSEN, MADELEINE, 2012; GE, FERNÁNDEZ, YUE, 2011). Os pontos de gatilho são sempre macios e refere-se a dor reconhecida pelo paciente em compressão. Ele impede o alongamento

completo do músculo, enfraquece-o, e medeia uma resposta de contração local de fibras musculares quando adequadamente estimuladas.

Os sintomas característicos da dor miofascial podem iniciar após discreto trauma, lesão ou de início insidioso. Os pacientes relatam sensações localizadas ou regionais de dor profunda que podem variar a intensidade de dor suave à dor severa (BORG-STEIN e SIMONS, 2002). Os pontos de gatilho de cada músculo tem seu próprio padrão de dor. Desta maneira, a distribuição da dor pode ajudar a identificar quais músculos contêm os pontos de gatilho responsáveis (BORG-STEIN e SIMONS, 2002). Geralmente, associados à disfunção autonômica podem ocorrer sintomas como sudorese anormal, lacrimejamento, rubor facial e mudanças vasomotoras e de temperatura. Sintomas otológicos como desequilíbrio, tontura e zumbidos também podem ser observados, principalmente quando relacionados à dor miofascial cervical, assim como sintomas neurológicos, especificamente, parestesias, dormência, visão turva e tremores (BORG-STEIN e SIMONS, 2002). Dentre as queixas relacionadas ao funcionamento mandibular, incluem coordenação muscular prejudicada, rigidez articular, fadiga, fraqueza muscular e perda de coordenação (BORG-STEIN e SIMONS, 2002; GIAMBERARDINO *et al.*, 2011; CELIK e MUTLU, 2013). Estágios tardios podem ser agravados por distúrbios do sono, mudanças de humor e estresse (BORG-STEIN e SIMONS, 2002).

A dor miofascial, por vezes, pode ser confundida com a dor neuropática, sendo importante distinguir essas duas entidades. A primeira, como uma disfunção da articulação temporomandibular (ATM), ocorre na ausência de lesão ou inflamação do sistema nervoso, caracterizando-se como dor disfuncional (WOOLF, 2010). Enquanto que a dor neuropática ocorre por lesão ou mau funcionamento do sistema nervoso periférico ou central (BARON, 2000; BARON 2006). A fibromialgia também entra como diagnóstico diferencial, por se apresentar como uma condição de sensibilidade muscular difusa com ausência de bandas tensas. É definida como uma forma crônica de mialgia de, pelo menos, 03 meses de duração e sensibilidade muscular generalizada (GERWIN, 2001). Como critério de diagnóstico da fibromialgia, é necessária a identificação de pontos de sensibilidade muscular em pelo menos três a quatro quadrantes do corpo. Estes são retratados no critério de pesquisa de 11 pontos de sensibilidade positivos de 18 possíveis pontos (WOLFE, SMYTHE, YUNUS

et al., 1990). É importante ressaltar que os pontos sensíveis se diferem dos pontos de gatilho, uma vez que não têm bandas de tensão no músculo e não provocam dor referida como os pontos de gatilho. Essa distinção requer atenção durante o exame clínico, pois o ponto de gatilho em si também se mostra sensível, exigindo então a procura das bandas de tensão e também a identificação de dor referida para se confirmar o ponto de gatilho. Para isso é preciso aplicação de pressão no local de 5-10 segundos, pois a dor referida é uma resposta retardada e não de desenvolvimento instantâneo (GERWIN, 2001).

De acordo com o RDC/TMD, o diagnóstico da dor miofascial é feito através do relato de dor na mandíbula, têmporas, face, área pré-auricular, ou dentro da orelha em repouso ou durante a função, além de dor relatada pelo indivíduo em resposta à palpação de três ou mais dos 20 sítios musculares seguintes (sendo que os lados esquerdo e direito contam como sítios separados para cada músculo): temporal posterior, temporal médio, temporal anterior, origem do masseter, corpo do masseter, inserção do masseter, região posterior de mandíbula, região submandibular, área do pterigoideo lateral e tendão do temporal. Podendo identificar movimento limitado (abertura sem auxílio e sem dor menor que 40mm) e rigidez do músculo durante o alongamento na presença de uma dor miofascial.

A dor miofascial é muito mais comum do que é geralmente reconhecida, afetando a qualidade de vida dos pacientes com essa condição. Simons (1988) constatou que 85% dos pacientes internados em um centro de dor crônica estavam sofrendo principalmente dessa disfunção. A identificação precoce da doença, utilizando métodos diagnósticos precisos, melhora a eficácia do tratamento e, conseqüentemente, leva a uma redução no custo da saúde pública (HADDAD, BRIOSCHI, ARITA, 2012).

Em um estudo feito por Mello *et al.* (2014), investigou-se a prevalência de DTM e dor miofascial e suas associações com sexo, idade e classe socioeconômica na cidade de Recife, PE. A amostra foi composta por 100 indivíduos, com idades entre 15 e 70 anos, usuários das Unidades de Saúde da Família, da cidade. De acordo com os resultados desse estudo, 42% dos indivíduos tinham DTM e 14% dor miofascial.

2.2 ETIOLOGIA

A etiologia da DTM é complexa e multifatorial (ORAL *et al.*, 2009; POVEDA-RODA *et al.*, 2007; SCRIVANI, KEITH, KABAN, 2008; CHISNOUI *et al.*, 2015). Existem diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento dessa comorbidade que podem ser agrupados em três categorias: fatores desencadeantes, predisponentes e perpetuantes (CHISNOUI *et al.*, 2015).

Fatores desencadeantes são aqueles que levam ao aparecimento dos sinais e sintomas, e são principalmente relacionados à macro/micro trauma ou carga adversa ao sistema mastigatório (CHISNOUI *et al.*, 2015). O macro trauma pode ser considerado um fator desencadeador ou também como um predisponente. Lesões do tipo *whiplash* (refere-se ao movimento de chicote que ocorre com o corpo de um indivíduo em paradas bruscas de movimento, como acontece em acidentes automobilísticos) (KLOBAS, TEGELBER, AXELSSON 2004; FISCHER *et al.*, 2006; CHIOMENTO *et al.*, 2010) e intubação endotraqueal (MARTIN *et al.*, 2007; CHIOMENTO *et al.*, 2010) são exemplos de macro trauma que acometem a região de cabeça e pescoço e que podem ter consequências ao sistema estomatognático.

Os fatores predisponentes são aqueles que podem predispor ao desenvolvimento da DTM, podendo ser patofisiológicos, psicológicos e/ou processos estruturais que alteram o sistema mastigatório e levam ao aumento do risco de desenvolver uma DTM (CHISNOUI *et al.*, 2015) como por exemplo, hiperlaxidade articular e hipermobilidade articular. Kavuncu *et al.*, (2006) descreveram que hipermobilidade, tanto local quanto generalizada, são mais frequentemente detectadas em pacientes com DTM que em pacientes saudáveis, e que o risco de disfunção era maior em pacientes que apresentavam os dois tipos de alterações simultaneamente.

Fatores psicológicos como o estresse e a personalidade foram submetidos a exames minuciosos em relação à etiologia da DTM, e estes têm se mostrado tanto como fator predisponente, quanto como fator agravante (CHIOMENTO *et al.*, 2010; CHISNOUI *et al.*, 2015). Estudos psicológicos mostram que pacientes com DTM têm perfil psicológico semelhante àqueles com outros distúrbios de dores musculoesqueléticas, como dor de cabeça tensional, dor nas costas e dor de artrite (DWORKIN e MASSOTH, 1994; SUVINEN e READE, 1995). Estresse, ansiedade e outros fatores psicológicos

induzem a hiperatividade muscular e a fadiga muscular, que em conjunto com espasmos musculares podem levar às contraturas, desarmonia oclusal, distúrbios internos na articulação temporomandibular e artrite degenerativa (CHISNOUI *et al.*, 2015).

Como dito anteriormente, fatores psicológicos podem atuar também como fatores agravantes da DTM. Fatores agravantes ou perpetuantes são aqueles que intensificam e/ou pioram os sinais e sintomas da DTM. Estes podem ser, além dos fatores psicológicos, fatores hormonais e parafunções (CHIOMENTO *et al.*, 2010; CHISNOUI *et al.*, 2015). Alguns estudos apontam para a hipótese que a presença de receptores de estrógeno na ATM de mulheres muda as funções metabólicas da região e conseqüentemente aumentam a lassidão ligamentar (LERESCHE *et al.*, 2003; WANG *et al.*, 2008; CHISNOUI *et al.*, 2015). Além disso, o estrógeno aumentaria a susceptibilidade aos estímulos dolorosos através da modulação do sistema límbico e sensibilizando nociceptores no glânglio do nervo trigêmeo (FLAKE *et al.*, 2005; PURI *et al.*, 2005). Wang, Hayami e Kapila (2007) mostraram que estrógeno e relaxina podem contribuir com a degeneração da homeostase da cartilagem rompendo a ATM e induzindo a ativação de metaloproteinases que degradam macromoléculas da matriz cartilaginosa, como colágeno e proteoglicanos.

Além dos fatores hormonais, as parafunções também atuam como fator agravante para a DTM. Parafunção é definida como qualquer atividade não funcional ou comportamento envolvendo o sistema mastigatório (EMODI-PERMALMAN *et al.*, 2012). São hábitos comuns que nem sempre são prejudiciais, mas quando excedem a tolerância fisiológica do indivíduo, a falha no sistema mastigatório pode ocorrer. São considerados hábitos parafuncionais: mascar chiclete em excesso, apertamento dentário, bruxismo e hábitos de morder (lápiz/caneta e/ou unhas) (MIYAKE *et al.*, 2004, SUVINEN *et al.*, 2005). Hábitos como os citados anteriormente são responsáveis por repetitivos micros traumas que levam a pequenas lesões na ATM e aos músculos mastigatórios ao longo do tempo. Estes têm sido considerados fatores importantes na etiologia e manutenção da dor na DTM (CHIOMENTO *et al.*, 2010).

Svensson *et al.* (2008) descreveram que o papel do bruxismo do sono na etiologia da DTM ainda permanece obscuro, mas alguns estudos sugerem

que o apertamento dentário em vigília está mais frequentemente associado com DTM que o bruxismo noturno (SATO, SLAVICEK, 2008; MANDFREDINI, LOBBEZOO, 2010).

A etiopatogênese da DTM é multifatorial, e mesmo com todos os fatores citados anteriormente, não é possível determinar quais e como irão influenciar cada paciente. Por isso, é preciso que o clínico leve em consideração o fator adaptabilidade de cada indivíduo, já que cada um tem seu próprio sistema biológico e este pode tolerar certo grau de variação do ideal (OKESON *et al.*, 2013). O complexo musculoesquelético humano é adaptável, dessa forma, pode tolerar uma variabilidade significativa sem apresentar sinais de disfunção. Portanto, mesmo na presença de todos os fatores citados anteriormente, ainda é possível que o indivíduo não desenvolva DTM porque, frequentemente, estes estão dentro da adaptabilidade do sistema musculoesquelético do indivíduo (OKESON *et al.*, 2013).

Os fatores que interferem na adaptabilidade individual são, provavelmente, relacionados a questões inatas como variabilidade genética e resistência do hospedeiro, fatores biológicos como dieta, hormônios, sono e até mesmo condicionamento físico (OKESON *et al.*, 2013). Deve-se levar em consideração inclusive fatores demográficos como idade e sexo. A partir do momento que um ou mais fatores etiológicos excedem a adaptabilidade individual, os sinais e sintomas de DTM aparecem (OKESON *et al.*, 2013).

Alguns estudos têm esclarecido parte do mecanismo fisiopatológico envolvido em DTM de origem muscular, como a dor miofascial. (JUNG, BILEZIKJAN, 2013). A “hipótese integrada” é o modelo de maior aceitação para a fisiopatologia dos pontos de gatilho (SIMONS, 2004; GERWIN, DOMMERHOLT, SHAH, 2004; MCPARTLAND, SIMONS, 2006), em que ocorre uma disfunção neuromuscular na placa motora de uma fibra extrafusional de musculatura esquelética. Além disso, nesse modelo podem acontecer alterações no sistema nervoso central que é a base para a dor referida e da sensibilização central (DOMMERHOLT, BRON, FRANSSSEN, 2006).

Estudos de eletrodiagnóstico em musculatura afetada pelos pontos de gatilho mostram um aumento patológico de liberação de acetilcolina (ACh) pelo terminal nervoso de uma placa motora anormal em condições de repouso. É possível que estímulos mecânicos, químicos e outros nocivos, podem mediar a

liberação anormal de ACh (BORG-STEIN, SIMONS, 2002). Supõe-se que o aumento da liberação de ACh resulte em despolarização sustentada da membrana pós-funcional da fibra muscular, produzindo um encurtamento e contratura do sarcômero. Dessa forma, a persistência do aumento de liberação de ACh por pontos de gatilho envolvidos pode ser explicada por *feedback* positivo, onde isquemia local e aumento do metabolismo são causados pela contração sustentada do sarcômero levando a uma crise energética do tecido (BORG-STEIN, SIMONS, 2002). Então, a liberação de substâncias sensibilizantes gera dor e propaga a liberação aumentada de ACh, sustentando o ciclo.

A isquemia muscular localizada estimula a liberação de substâncias neurovasoativas como prostaglandinas, bradicinina, serotonina, glutamato, substância P e histamina que sensibiliza fibras nervosas aferentes no músculo que são responsáveis pela sensibilidade local dos pontos de gatilhos (MENSE, 1997; MENSE, SIMONS, RUSSEL, 2001). Outros marcadores moleculares como IL-6, IL-1 β e espécies reativas de oxigênio também participam do mecanismo da dor muscular crônica (KUZNETSOV *et al*, 2011; GROSMAN-RIMON *et al.*, 2016). Cada um desses biomarcadores de dor será discutido em detalhes nos próximos tópicos.

2.3 BIOMARCADORES DE DOR

A dor é uma sensação essencial que geralmente sinaliza lesão tecidual infligida por eventos danosos externos ou internos. A informação sensorial gerada por nociceptores localizados nos tecidos periféricos é transmitida para neurônios na medula espinal que se projetam para o tálamo e córtex para provocar dor. Frequentemente, o dano tecidual leva ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória em que vários mediadores indutores de nocicepção, tais como bradicinina e substância P, juntamente com outras, incluindo as prostaglandinas, citocinas e aminas simpáticas, promovem a hiperalgesia, causando dor inflamatória (CODERRE *et al.*, 1984; NAKAMURA e FERREIRA, 1987; DUARTE, NAKAMURA, FERREIRA, 1988; CUNHA *et al.*, 1992; MALMBERG e YAKSH, 1995; SAFIEH-GARABEDIAN *et al.* , 2002).

O envolvimento de substâncias biológicas na periferia, fora do sistema nervoso central, pode contribuir para a indução e manutenção de processos de

desadaptação, uma vez que são capazes de induzir a ativação de diversos sistemas endógenos como o imune, autonômico, endócrino e suas interações (BENARROCH, 2001; BLACKBURN-MUNRO, BLACKBURN-MUNRO, 2001; REN, DUBNER, 2010; MEDEIROS *et al.*, 2016). É importante ressaltar que essas substâncias foram encontradas em pontos de gatilho ativos, como altos níveis de mediadores inflamatórios, neuropeptídeos, catecolaminas, e citocinas associadas com pH ácido. Esses mediadores podem ser liberados para atuar em músculos, nervos e tecidos de conexão (SHAH *et al.*, 2008). A presença contínua desses pode ser responsável por condições de dor persistentes como a da dor miofascial (MENSE, 2003).

Em um estudo feito por Shah *et al.* (2008), foi demonstrado que a concentração de marcadores bioquímicos associados à dor e inflamação, como bradicinina, substância P, CGRP, TNF- α , IL-1 β , 5-HT, IL-6 e IL-8, está aumentada em indivíduos com pontos de gatilho tanto ativos quanto latentes, em relação à indivíduos saudáveis com ausência de sintomatologia dolorosa. Os autores do estudo sugerem ainda que essas substâncias não estão limitadas às áreas locais dos pontos de gatilho ou a um único local anatômico.

As concentrações elevadas dessas substâncias algicas sustenta a hipótese integrada de Simons (1999) em que um ponto de gatilho tem múltiplas fibras musculares com placas motoras liberando ACh em excesso, e apresenta evidências histológicas de encurtamento do sarcômero. Este requer alto nível de oxigenação para manter a contração muscular continuada, dessa forma, a combinação da elevada demanda metabólica e isquemia provinda da circulação local comprometida, por causa do aumento de tensão dos sarcômeros envolvidos, poderia explicar a hipóxia local grave. Em consequência, a combinação de isquemia e hipóxia levariam aos níveis elevados das substâncias supracitadas encontradas nos pontos de gatilho.

As alterações bioquímicas associadas a dor miofascial tem sido descritas nos pontos de gatilho, entretanto, outras alterações séricas devem ser pesquisadas com mais profundidade devido ao seu potencial diagnóstico e terapêutico, como é atualmente estudado para outras condições de dor crônica (MEDEIROS *et al.*, 2016). Estudos recentes sugerem a participação de estresse oxidativo nos mecanismos patofisiológicos da fibromialgia e dores de cabeça tensionais e, ainda assim, têm sido pouco explorado na dor miofascial (NEYAL

et al., 2013). A maioria dos estudos concentra-se em disfunções articulares, como deslocamentos de disco, artralguas e artrites, mas são poucos os estudos que avaliam a dosagem de biomarcadores, como citocinas, neurotransmissores e estresse oxidativo, em disfunções temporomandibulares de origem muscular, especialmente a dor miofascial.

2.3.1 Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma glicoproteína de aproximadamente 22-27kDa que tem ação pleiotrópica (isto é, podem atuar sobre muitos tipos celulares diferentes) e é secretada por diferentes tipos celulares, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos, células da glia, neurônios e células endoteliais (PINTO *et al.*, 2014; KISHIMOTO, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A produção dessa citocina pode estar associada a fadiga, hiperalgesia, depressão, estresse e ativação do sistema nervoso simpático (WALLACE *et al.*, 2001), além de exercer um papel importante na indução da dor.

Ribeiro-Dasilva, Filligim e Wallet (2017) realizaram um estudo de caso-controle em que foram avaliados os níveis de expressão de IL-6 em um grupo de mulheres com DTM e em um grupo controle de mulheres saudáveis. Os resultados do estudo revelaram níveis elevados de IL-6 nas mulheres do grupo caso quando comparado com o grupo controle. Além disso, as participantes que relataram mais dor na escala visual análoga (EVA) produziram níveis elevados de IL-6 em comparação com as participantes que relataram menor sensibilidade à dor (RIBEIRO-DASILVA, FILLIGIM, WALLETT, 2017).

A contribuição da IL-6 para condições de dor crônica ainda é pouco investigada. A maioria dos estudos de DTM tem focado nos efeitos locais das citocinas nas ATMs. Porém, é possível que mais processos sistêmicos generalizados possam contribuir para DTM e distúrbios relacionados. (SLADE *et al.*, 2011).

2.3.2 Interleucina-1 β

A interleucina-1 β (IL-1 β) é uma citocina pró-inflamatória que tem efeito pleiotrópico em uma variedade de células, além de atuar em inflamações agudas e crônicas (REN, TORRES, 2009). Ela é produzida por queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, neuronais, macrófagos e mastócitos.

A IL-1 β exerce importantes funções na homeostase do organismo, como regulação da alimentação, sono e temperatura. Entretanto, a superprodução de IL-1 β participa em mudanças patofisiológicas que ocorrem durante estados diferentes de doenças como artrite reumatoide, dor neuropática, doença inflamatória do intestino, osteoartrites, doenças vasculares, esclerose múltipla e Alzheimer (DINARELLO, 1996; BRADDOCK, QUINN, 2004; DINARELLO, 2004).

Citocinas e outros mediadores inflamatórios têm um papel importante na percepção neuronal da dor. A IL-1 β , hipersensibiliza nociceptores exercendo um importante papel na hiperalgesia e dor inflamatória (CHEN, MECKFESSEL, 2013). A mediação de interações entre as células presentes no local da lesão tecidual via IL-1 β , pode facilitar atividade sináptica, transmissão da dor e contribuir para o desenvolvimento da dor crônica.

Em um estudo feito por Norma *et al.* (2013) foi investigado o possível envolvimento de IL-1 β na hiperalgesia mecânica no músculo masseter de ratos após contração muscular (grupo caso) e em ratos sem estímulo de hiperalgesia mecânica (grupo controle), que é o mesmo tipo de mecanismo que ocorre nas DTMs. Os resultados do estudo revelaram níveis significativamente elevados de IL-1 β no grupo caso em comparação com o controle. Os autores do estudo sugerem que a liberação dessa citocina no músculo masseter após contração pode estar envolvida na dor muscular crônica (NORMA *et al.*, 2013). Além disso, a concentração de IL-1 β no músculo esquelético humano aumenta após exercício excêntrico prolongado, e também se mostrou aumentada após aplicação de agentes hiperálgicos (FIELDING *et al.*, 1993).

2.3.3 Substância P

Substância P é um oligopeptídeo de onze aminoácidos que pertence à família das taquicininas (HARRISON, GEPPEI, 2001). Foram identificados três tipos de sítios de ligação das taquicininas, mas a substância P é o ligante endógeno preferencial para o receptor da neuroquinina 1 (DEL RÍO *et al.*, 1983; AICHER, PUNNOOSE, GOLDBERG, 2000; COMMONS, VALENTINO, 2002). Esse receptor é bem distribuído pelo sistema nervoso central e periférico, e apresenta-se em alta concentração na amígdala, córtex cerebral, hipotálamo, mesencéfalo e corno dorsal da medula espinal (HARRISON e

GEPPETTI, 2001), enquanto que a substância P é encontrada em fibras aferentes primárias A- δ , C, fibras sensíveis à capsaicina e no sistema nervoso central (HURD *et al.*, 1999; CAHILL e CODERRE, 2002). Em função da sua vasta distribuição, a substância P e o receptor NK1 estão envolvidos em muitas funções como atividade locomotora, ansiedade, respiração, processos inflamatórios e transmissão de dor (ROSENKRANZ, 2007; HASENOHRL *et al.*, 2000).

Esse neuropeptídeo é produzido em terminais, tanto centrais quanto periféricos, de neurônios primários sensoriais e é liberado após um estímulo nocivo, exercendo um importante papel no processo de nocicepção na medula espinal (CHEN, ZHANG, ZHAO, 2006; GAO, ZHANG, ZHAO, 2003).

Shah *et al.* (2008) investigaram a presença de substância P, e outros biomarcadores, em pontos de gatilho ativos de indivíduos com dor miofascial. Os autores encontraram altos níveis de substância P, CGRP, bradicinina, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e serotonina em comparação com níveis séricos desses marcadores em indivíduos saudáveis. Estudos longitudinais que avaliam a presença de biomarcadores e seu papel na patogênese da DTM, principalmente as de origem muscular, como a dor miofacial, ainda são necessários para o melhor entendimento dessas disfunções.

2.3.4 Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

As espécies reativas de oxigênio são moléculas altamente reativas em detrimento de um número ímpar de elétrons na sua última camada (FERREIRA, MATSUBARA, 1997). Durante o metabolismo celular aeróbio, em condições fisiológicas, o oxigênio sofre um processo de redução em que resulta na geração de água. Em meio a esse processo, aproximadamente 2% a 3% do oxigênio molecular sofre redução incompleta, formando então intermediários reativos como o hidroperoxil (HO₂), superóxido (O₂⁻) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (FERREIRA *et al.*, 1997).

Moderados níveis de EROs são cruciais para diversas respostas celulares necessárias para o funcionamento celular normal (KUZNETSOV *et al.*, 2011). Entretanto, o aumento de EROs acima do nível necessário para a homeostase celular pode causar danos moleculares, como em proteínas, fosfolípídeos, RNA e DNA, podendo resultar em mau funcionamento ou até

mesmo morte celular. A superprodução de EROs tem sido relacionada como um mecanismo fundamental em muitas doenças, incluindo lesões de isquemia e hipóxia (KUZNETSOV *et al.*, 2011), podendo causar dor muscular (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007). Estudos sobre dor muscular crônica sugerem que o aumento localizado e progressivo do metabolismo oxidativo, principalmente em fibras do tipo I com carência de energia, aumenta os subprodutos metabólicos oxidativos resultando em nocicepção periférica (TREVISANI *et al.*, 2007; SOTILLO *et al.*, 2011).

SOTILLO *et al.* (2011) sugerem que o estresse oxidativo pode ter um papel no mecanismo patológico da DTM ou dor muscular, mas que ainda não está bem compreendido.

2.3.5 Glutamato

O aminoácido glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central que têm suas ações mediadas por receptores ionotrópicos (iGluRs) e metabotrópicos (mGluRs) de glutamato (SWANSON *et al.*, 2005).

Os mGluRs são receptores acoplados à proteína G e agem na modulação da transmissão sináptica e excitabilidade neuronal (FERRAGUTI E SHIGEMOTO, 2006). Esses são expressos em terminais nervosos, sítios polissinápticos e na modulação de células da glia na transmissão de glutamato em vários níveis (SHIGEMOTO *et al.*, 1997; D'ANTONI *et al.*, 2008). Os subtipos mGluR4, mGluR7 e mGluR8 têm a capacidade de modular tanto o principal neurotransmissor inibitório quanto o excitatório no sistema nervoso central. Quase todos os tecidos nervosos envolvidos na nocicepção expressam, de maneira vasta, esses subtipos de receptores. Isto indica que esses receptores podem participar nos mecanismos moleculares na base de distúrbios neurológicos, caracterizados pelo desequilíbrio da neurotransmissão de glutamato/GABA, incluindo dor crônica (AL-GHOUL *et al.*, 1993; HUDSON *et al.*, 2002; DMITRIEVA *et al.*, 2004; PITCHER *et al.*, 2007; ZEILHOFER e ZEILHOFER, 2008; SANTANGELO *et al.*, 2012).

Os receptores iGluRs são classificados em: N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os de ácido cainato (KA). Estes estão envolvidos em respostas rápidas da

transmissão de sinais nervosos (PALAZZO *et al.*, 2014), e alguns estudos mostram que a ativação de receptores NMDA periféricos excitam e sensibilizam fibras aferentes musculares quando os níveis intersticiais de glutamato estão elevados (CAIRNS *et al.*, 2002; CAIRNS *et al.*, 2003). A associação de níveis de glutamato com a intensidade da dor em curso e limiares de dor de pressão foi demonstrada por Cairns *et al.* (2007) e também em outros estudos pelo mesmo grupo de pesquisadores (CAIRNS *et al.*, 2002; CAIRNS *et al.*, 2003). Essa mesma equipe demonstrou que injeções de alta concentração de glutamato no músculo masseter de humanos provocam dor muscular localizada e sensibilização mecânica, sintomas similares àqueles reportados por pacientes que sofrem de DTM miofascial.

Em 2010, Castrillon *et al.* desenvolveram um estudo de caso-controle em que foi avaliado a concentração de glutamato no músculo masseter de um grupo de pacientes com dor miofascial de DTM e em um grupo de indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que existe uma concentração significativamente maior de glutamato intersticial no masseter de pacientes com a dor de DTM quando comparado ao grupo controle. Esse achado reconhece uma mudança específica no microambiente intersticial do músculo masseter envolvido na dor crônica miofascial de DTM e sustenta a hipótese que a liberação local de substâncias algogênicas no músculo pode estar envolvida na fisiopatologia da persistente dor miofascial de DTM (CASTRILLON *et al.*, 2010). Ainda assim, é possível que as elevadas concentrações de glutamato, encontradas no estudo, reflitam mais um estado global de mudança metabólica no tecido do músculo masseter e, portanto não são diretamente responsáveis pela dor nesse músculo (CASTRILLON *et al.*, 2010).

Estudos em animais sugerem que elevados níveis de glutamato no músculo masseter podem resultar em liberação de outros neuropeptídeos (HARGREAVES *et al.*, 1994), contribuindo para dor muscular e sensibilização direta ou indireta de receptores NMDA periféricos e/ou outros subtipos de receptor de glutamato, ou até mesmo indiretamente através de liberação de outros agentes neuroativos (CASTRILLON *et al.*, 2010).

O estudo desse neurotransmissor no âmbito da DTM ainda é escasso e precisa ser aprofundado para uma melhor compreensão da fisiopatologia dessa comorbidade.

2.4 SALIVA E FLUXO SALIVAR

A saliva é composta por secreção de, principalmente, três pares de glândulas salivares maiores: parótida, submandibular e sublingual, e de glândulas salivares menores distribuídas pela mucosa oral, totalizando de 400 a 500 glândulas (FALCÃO *et al.*, 2013). A saliva total é composta por secreções multiglandulares, mas também incorpora fluido gengival, microorganismos, restos alimentares, células epiteliais descamadas, leucócitos, muco da cavidade nasal e da faringe (FALCÃO *et al.*, 2013), além de conter muitos tipos de proteínas e peptídeos que carregam diversas funções biológicas significativas (LIU, DUAN, 2012).

Em decorrência da quantidade e variedade de componentes presentes na saliva, e com o avanço de novos ramos na tecnologia, como bioinformática, metabolômica, genômica e proteômica, a saliva como uma ferramenta clínica tem se tornado uma opção de alto interesse devido a sua habilidade de espelhar tanto a saúde oral, quanto a condição sistêmica (STRECKFUS, DUBINSKY, 2007). O motivo pelo qual a saliva tem potencial para ser usado como material para diagnóstico é graças às trocas de substâncias existentes no sêrum humano. Os ductos salivares são separados da circulação sistêmica por uma fina camada de células epiteliais, permitindo a transferência dessas substâncias para a saliva através de passagem ativa, difusão pela membrana, e difusão passiva via gradiente de concentração (LIU, DUAN, 2012). Quando comparado ao sangue, a saliva apresenta menor concentração de proteínas.

Além de grande potencial para diagnóstico como mencionado acima, a saliva exerce um importante papel de proteção dos tecidos orais e do epitélio gastroentérico, digestão, umidificação, lubrificação, e atividade antibacteriana (HUMPHREY E WILLIAMSON, 2001; DAWES *et al.*, 2015). Sua ausência ou alteração pode causar problemas significativos (FOX *et al.*, 1998; RAYMAN *et al.*, 2010). Meta-análise de diferentes estudos demonstra que cerca de 5% a 47% da população geral apresenta a redução do fluxo salivar, também chamado de hipossalivação (THOMSON, 2005). Esse quadro é diagnosticado quando o indivíduo produz menos que 0,1ml de saliva não estimulada por minuto, e pode ser considerado natural que o ser humano enfrente curtos períodos de hipossalivação, principalmente quando efeito de estresse psicológico (FALCAO *et al.*, 2013; TURNER, 2016). As queixas mais comuns

de quem sofre dessa alteração são: desconforto, sensação de queimação, dificuldade em alimentar-se, perda do paladar, mau hálito e dificuldade de deglutição (BROMLEY, 2000; CARSONS, 2001; NASRI *et al.*, 2007; DIRIX, NUYTS, 2010).

Em 2011, Silva *et al.*, relataram em um estudo de caso-controle que pacientes diagnosticados com dor orofacial tinham o fluxo salivar reduzido em relação a pacientes saudáveis. Entretanto, ainda há poucos estudos na área, e é preciso investigar mais a fundo a relação entre hipossalivação e dor orofacial.

2.5 TRATAMENTOS DA DOR MIOFASCIAL

Existem poucos estudos que descrevem os tratamentos da dor miofascial e sua eficácia. Dentre os tratamentos utilizados, estes se dividem em terapias farmacológicas, terapias de agulhamento seco, acupuntura, estimulação elétrica transcutânea (TENS) e técnicas combinadas (alongamento e resfriamento da área afetada) (CASTIEN *et al.*, 2009; BRON *et al.*, 2007). Apesar da variedade de abordagens de tratamento, existe uma falta de evidências clínicas para orientar o tratamento (FLECKENSTEIN *et al.*, 2010).

Uma das modalidades de tratamento que tem sido frequentemente utilizada por clínicos é a combinação de terapias que visam ensinar ao paciente o autoconhecimento sobre o tipo de dor que ele sofre e as possíveis causas dessa, para que aprenda a controlar e identificar os fatores perpetuantes e predisponentes daquela dor. Essa é a chamada terapia cognitiva e comportamental, que geralmente é combinada com abordagens de auto-manejo de exercícios físicos em casa, como a fisioterapia. Mas a atual evidência para eficácia desse tipo de abordagem é fraca devido ao limitado número de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura científica.

Desai, Saini e Saini (2013) desenvolveram um trabalho de revisão de literatura em que examinaram a variedade de tratamentos da dor miofascial, especificamente as evidências de tratamentos farmacológicos e terapias não invasivas. Esses autores concluíram que a maioria das intervenções demonstra um corpo de provas limitado para a sua utilização. A falta de evidência de alta qualidade é provavelmente devido à heterogeneidade da dor miofascial, combinados com desenho de estudo e metodologias dos estudos feitos. O tratamento deve se concentrar principalmente sobre a identificação e a

correção da causa subjacente dos sintomas (DESAI, SAINI e SAINI, 2013). A patogênese complexa da dor miofascial com os seus mecanismos neurais, centrais e periféricos, podem contribuir para a dificuldade no tratamento, particularmente no âmbito da dor crônica.

2.5.1 Terapia cognitiva e comportamental

O início do tratamento de pacientes que apresentam disfunções crônicas deve se ater ao modelo biocomportamental, que reconhece a importância de fatores não-físicos, como história prévia de dor ou trauma e o atual estado emocional que interagem com os distúrbios fisiológicos reais para determinar a experiência da dor para cada paciente (CARLSON, 2008). Quando fatores comportamentais, sociais e psicológicos são incluídos no tratamento proposto pelo clínico, a probabilidade de sucesso do tratamento a longo prazo dos sintomas é maior (GATCHEL *et al.*, 2006; CARLSON *et al.*, 2001).

O termo “biocomportamental” integra os importantes papéis que os fatores biológicos interpretam no funcionamento administrativo humano, com influências de fatores comportamentais, incluindo princípios de aprendizagem, processos interpessoais e técnicas de auto-mudança (CARLSON, 2008). Dworkin (2001) discute a abordagem biocomportamental usando um modelo *dual-axis* que integra os componentes biológicos do problema apresentado (eixo I) com as respostas psicológicas ou adaptações às alterações fisiológicas mediadas por questões comportamentais e sociais (eixo II). Dessa forma, a perspectiva biocomportamental permite uma compreensão mais ampla das queixas apresentadas e oferece mais possibilidades para intervenção terapêutica, sendo que uma das mais importantes intervenções nesse tipo de abordagem é oferecer ao paciente informações precisas sobre sua condição. Essa medida inclui fornecer: 1) Um diagnóstico compreensível e informação sobre a natureza das estruturas físicas envolvidas, como a função da ATM, músculos e nervos associados com essa função; 2) O papel de fatores biocomportamentais, como culpa, raiva, sono e estresse na interpretação da dor; 3) O propósito do tratamento; 4) Instrução sobre o autocuidado como fundamento do manejo dos sintomas.

As instruções de “auto-gestão” orientam o paciente formas rotineiras para descansar a musculatura mastigatória através da limitação de seu uso de forma voluntária. Dentre as recomendações estão evitar alimentos duros ou que demandam muita mastigação, e restringir atividades que sobrecarregam a musculatura como apertamento dentário, mascar chicletes e grandes bocejos. Esse tipo de modalidade terapêutica incentiva a conscientização e eliminação de hábitos parafuncionais (WRIGHT, NORTON, 2009). Dessa forma, a perspectiva biocomportamental oferece aos clínicos a opção de desenvolver um plano de gerenciamento de componentes múltiplos para a dor crônica que pode ser introduzida no paciente no início do tratamento.

2.5.2 Fisioterapia

A fisioterapia, farmacoterapia, aparelhos interoclusais e a terapia cognitiva comportamental são terapias reversíveis e conservadoras comumente usadas na conduta de disfunções temporomandibulares. Tais modalidades podem ser aplicadas em conjunto ou como única estratégia de tratamento. Dentre essas, a fisioterapia pode ser eficaz para a maioria dos pacientes com dor de DTM e restrição de movimentos (MICHELOTTI *et al.*, 2005).

Para o tratamento de disfunções na região orofacial, a fisioterapia é escolhida por diversas razões: é relativamente simples, reversível, não invasiva e de baixo custo quando comparada a outros tratamentos, além de permitir uma fácil abordagem de auto-conduta que leva o paciente a estar envolvido de forma ativa em seu próprio tratamento, sendo responsável pelo seu bem estar (MICHELOTTI *et al.*, 2005).

Os propósitos da fisioterapia, especificamente na região orofacial, são controlar a dor e desconforto, reduzir o tônus muscular, melhorar os parâmetros cinéticos e funcionais da articulação temporomandibular, que conseqüentemente, levam à melhora do funcionamento global do indivíduo e auxilia a atender a demanda da vida diária. Entretanto, a abordagem fisioterápica inclui também uma avaliação psico-cognitiva, reeducação comportamental e o desempenho de diversos tipos de exercícios (MICHELOTTI *et al.*, 2005). Esse tipo de intervenção é eficaz para pacientes com dor proveniente de DTM muscular e com movimento restrito (AU,

KLINEBERG, 1993; NICOLAKIS *et al.*, 2001; GRACE *et al.*, 2002; NICOLAKIS *et al.*, 2002; MALONEY *et al.*, 2002; MICHELOTTI *et al.*, 2004).

Terapia de exercícios é considerada a base para reabilitação de disfunções musculares regionais (PALLA, 1999; MICHELOTTI *et al.*, 2005). Envolve a aplicação positiva, progressiva e de ajuste de estresse e forças do tipo e quantidade apropriadas para o sistema do corpo, com a finalidade de resolver a deficiência e melhorar a função musculoesquelética, mantendo assim um estado de bem estar. Exercícios de alongamento para os músculos mastigatórios são, principalmente, utilizados em pacientes com diagnóstico de dor miofascial com abertura de boca limitada (MICHELOTTI *et al.*, 2005). A eficácia desse tipo de técnica também tem sido sugerida para outras condições de dor crônica musculoesquelética.

Mesmo diante de todas as informações acima mencionadas, a atual evidência para a eficácia de exercícios terapêuticos caseiros ainda é fraca em função do limitado número de estudos disponíveis na literatura. É preciso trabalhos com metodologias mais minuciosas para atingir o nível de evidência científica maior. Além disso, em função da complexa etiopatogênese da dor miofascial e de sua alta prevalência na população, levando à baixa qualidade de vida daqueles que sofrem dessa disfunção, é importante avaliar os efeitos de tratamentos, como a terapia cognitiva e fisioterápica, em parâmetros clínicos e moleculares, como os biomarcadores de dor supracitados nos tópicos anteriores.

3 OBJETIVOS

- Avaliar o fluxo salivar, parâmetros clínicos e a dosagem de IL-1 β , IL-6, substância P, glutamato e espécies reativas de oxigênio na saliva de um grupo de pacientes com dor miofascial antes do tratamento cognitivo e fisioterápico (no momento do diagnóstico) e durante o tratamento (após quatro semanas e após oito semanas).
- Avaliar possíveis associações entre a intensidade de dor relatada pelo paciente de acordo com a escala de dor disponível no questionário RDC/TMD, com a expressão dos cinco biomarcadores (IL-6, IL-1 β , substância P, glutamato e espécies reativas de oxigênio).

4 METODOLOGIA

4.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS E LEGAIS

A pesquisa realizada seguiu as normas requeridas pela legislação brasileira, de acordo com as resoluções nº 196/6 e 304/00 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Este estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o CAEE: 50915415.1.0000.5149 (ANEXO A). Os voluntários que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B).

4.2 RECRUTAMENTO DE INDIVÍDUOS

Foram recrutados indivíduos diagnosticados com dor miofascial atendidos na clínica de Dor Orofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG) no período de dezembro de 2015 a janeiro de 2017. O diagnóstico foi estabelecido de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) (ANEXO C) por um único examinador (F.F.C.S.) durante todo o período de coleta de dados. Foram excluídos os voluntários que faziam uso de medicação que causa xerostomia; que estavam sob uso de analgésicos ou anti-inflamatórios durante o tratamento proposto na clínica de Dor Orofacial da FO-UFMG; que estavam sob tratamento ortodôntico; que estavam sofrendo de outras dores de origem odontogênica como pulpíte, e/ou dores neuropáticas; que foram diagnosticados com periodontite (quatro ou mais dentes com pelo menos um sítio com nível de inserção clínica maior ou igual a 3mm e quatro ou mais dentes com pelo menos um sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm, segundo a definição dada por López *et al.* (2002), presença de gengivite em mais de 30% dos sítios sangrantes; também aqueles que sofrem de outros distúrbios que possam interferir na dor miofascial, como, osteoartrose, osteoartrite, poliartrites, aquilose, miosite, mioespaço e contração muscular protetiva; e pacientes que estavam sob tratamentos alternativos, como acupuntura, também foram excluídos.

Os indivíduos diagnosticados com dor miofascial e que aceitaram o tratamento cognitivo e fisioterápico (ANEXO D), proposto pela clínica de Dor Orofacial da FO-UFMG, foram convidados a participar do estudo. Após lerem o Termo de Consentimento livre e esclarecido e terem suas dúvidas respondidas, aqueles indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento e responderam a um questionário validado para a língua portuguesa (PEREIRA *et al.*, 2004) e padronizado internacionalmente para pesquisas na área de dor orofacial e disfunções temporomandibulares, o RDC/TMD. Diante dessa caracterização, os indivíduos foram submetidos a três coletas de saliva total, sendo a primeira coleta no dia do diagnóstico da enfermidade, a segunda coleta após quatro semanas da primeira, e a terceira coleta após 08 semanas da primeira, de acordo com o diagrama de fluxo apresentado na Figura 01. O questionário RDC/TMD foi aplicado nos três momentos estipulados de coleta. A intensidade da dor foi marcada de acordo com uma escala de dor em que zero significa "sem dor" e dez "a pior dor possível" disponível no questionário RDC-TMD.

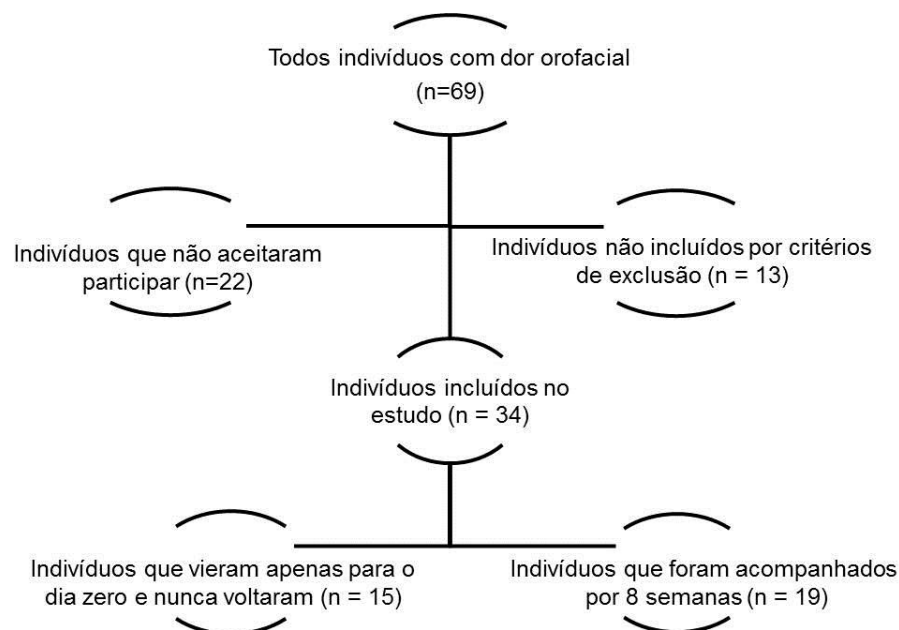


Figura 01 - Diagrama de fluxo de indivíduos elegíveis para o estudo.

4.3 COLETA E ARMAZENAMENTO DA SALIVA

Foi coletada uma amostra de saliva não estimulada sob os seguintes parâmetros: O paciente foi orientado a permanecer 60 minutos sem alimentação ou ingestão de líquidos, a lavar a boca com água filtrada, e a engolir a saliva presente na boca antes de iniciar a coleta. Feito isso, o mesmo manteve-se em repouso sem realizar movimentos de deglutição, mastigação e fala, sentado com o tronco voltado para frente durante dois minutos. Toda a saliva acumulada durante esse período foi descartada por deglutição, e a partir desse momento, o paciente foi orientado à quando acumular saliva na cavidade oral, cuspir em um tubo Falcon estéril com capacidade de 50ml durante 10 minutos. Todas as coletas foram realizadas no período da manhã e em gelo.

Após a coleta, a saliva foi centrifugada a 1229G por 15 minutos a 4°C, em seguida, o sobrenadante foi mensurado por micropipetas calibradas e diluído 1:1 em uma solução de PBS (0,4mM de NaCl e 10mM de NaPO₄) contendo inibidores de proteases (0,1mM de Fluoreto de Fenil metil sulfonil, 0,1mM de cloreto de benzetônio, 10mM de EDTA e 0,01mg/ml de aprotinina A) e 0,05% de Tween-20. A solução foi homogeneizada, distribuída em alíquotas e congelada a -20°C, no máximo por seis meses, para posterior análise das citocinas, espécies reativas de oxigênio e neurotransmissores.

4.4 DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL NA SALIVA

Foi realizada a dosagem de proteína total, pelo Método de Bradford, usando reagente de Bradford (Sigma, Saint Louis, MO, USA) e curva padrão de BSA (Fermentas Life Sciences, Vilnius, Lithuania), de acordo com o protocolo do fabricante e, depois, os valores totais obtidos foram usados para corrigir os valores de cada amostra em cada ensaio de ELISA, dosagem de glutamato e de EROs.

4.5 DOSAGEM DE INTERLEUCINA-6, INTERLEUCINA-1 β E SUBSTÂNCIA P NA SALIVA

A saliva armazenada a -20°C foi utilizada para quantificação dos níveis de IL-1 β (Catalog Number: DY201-05, R&D Systems Inc, USA), IL-6 (Catalog Number: DY206-05, R&D Systems Inc, USA) e substância P (Kit number 583751, Cayman Chemical, USA) presentes na saliva, conforme o protocolo de

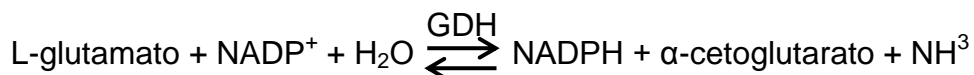
cada fabricante. Os kits comerciais empregados têm como fundamentação as reações do tipo ELISA. Estes são ensaios quantitativos, baseados em reações do tipo antígeno-anticorpo, em que a reação de uma enzima com um substrato específico permite a mudança de cor em presença do antígeno em estudo (neste caso, as citocinas IL-6, IL-1 β e o neuropeptídeo substância P). A intensidade da cor obtida na reação é proporcional à quantidade de antígeno presente na amostra, e dessa forma é possível quantificar as amostras a partir da absorvância quando comparado ao padrão estabelecido por cada kit, até mesmo em baixas concentrações, pelo equipamento EPOCH (HONRBECK, 2001). Feito os ensaios imunoenzimáticos, os valores obtidos por espectrofotometria foram corrigidos pela concentração de proteína total encontrada, chegando, então a uma concentração, pg/mg, para cada parâmetro de cada indivíduo.

4.6 DOSAGEM DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROs) NA SALIVA

A dosagem de EROs na saliva coletada foi feita pelo método experimental de análise que se baseia na desacetilação da sonda diclorofluoresceína diacetato (DCF-DA), e a sua oxidação subsequente por EROs, gerando um composto altamente fluorescente (HALLIWELL *et al.*, 2007). A placa foi incubada, por 30 minutos a 37°C para oxidação de uma sonda de DCF-DA. Na presença de EROs, a sonda sofre oxidação e gera produtos fluorescentes, que foram submetidos à leitura da emissão mensuração da fluorescência (488/525 nm) no leitor de microplacas VICTOR X4 (Perkin Elmer). Os valores encontrados são expressos em unidades arbitrárias de fluorescência por miligrama de proteína total.

4.7 ENSAIO PARA DOSAGEM DE GLUTAMATO NA SALIVA

Os níveis de glutamato foram obtidos pelo método enzimático a partir do aumento da fluorescência em função da produção de NADPH⁺ na presença de glutamato desidrogenase (GDH), de NADP⁺ e de glutamato na amostra, de acordo com método descrito por Nicholls *et al.* (1987). A técnica tem como base a conversão de glutamato em α -cetoglutarato, catalisada pela enzima GDH, acoplada à redução de NADP⁺ à NADPH, de acordo com a equação da reação 1.



Reação 1 – Oxidação de glutamato pela GDH na presença de NADP+ e KRH sem cálcio para a formação de NADPH e α-cetogluturato. O NADPH ao ser excitado por luz em comprimento de onda de 360nm emite luz no comprimento de onda de 450nm, que é detectada por um fotomultiplicador no espectrofluorímetro.

A dosagem é feita de maneira indireta pela quantificação da fluorescência emitida pelo NADH a 450nm, quando excitado a 360nm. As reações foram realizadas a 37°C em 2ml de solução de KRH sem cálcio, 22µl de GDH, 5µl NAD+, 5µl de glutamato padrão e 45µl de saliva, utilizando um espectrofluorímetro (Shimadzu, modelo RF-5301).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos foram processados no software SPSS versão 21 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, EUA) e o nível de significância nominal adotado foi de 5%, logo, os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para avaliar o tipo de distribuição da amostra, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk e foi constatada uma distribuição não paramétrica para todas as variáveis do estudo. O teste estatístico adotado para as análises dos resultados foi o de Friedman e de Mann Whitney.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO AMOSTRAL

Considerando-se os critérios de exclusão e inclusão supracitados, um total de 19 indivíduos foi incluído no estudo.

A amostra final consiste de 10,5% de participantes do sexo masculino (n=02) e 89,5% (n=17) do sexo feminino, com a mediana de idade de 33,89 anos (variando entre 20 e 60 anos), diagnosticados com dor miofascial (74% sem limitação de abertura e 26% com limitação de abertura).

A intensidade da dor relatada no dia do diagnóstico de dor miofascial no grupo de indivíduos que vieram apenas no dia zero não foi estatisticamente diferente dos 19 pacientes incluídos no estudo ($p > 0,05$).

5.2 PARÂMETROS MOLECULARES x PARÂMETROS CLÍNICOS

Foi observado um aumento do fluxo salivar durante o tratamento proposto, mas não houve significância estatística ($p > 0,05$). A figura 02 apresenta a cinética do fluxo salivar em mililitro por minuto. Também não foi encontrada associação do fluxo salivar e a intensidade de dor relatada pelo paciente no momento da coleta ($p > 0,05$).

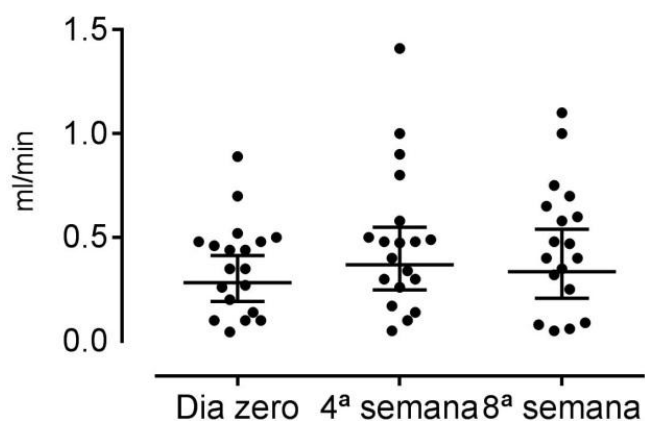


Figura 02 - Taxa de fluxo salivar antes do tratamento (medido no dia zero) e durante o tratamento cognitivo e fisioterápico (4ª semana e 8ª semana). O eixo X representa os três momentos de coleta da saliva e o eixo Y representa a taxa

de fluxo salivar em mililitro por minuto. Não houve diferença nas taxas de fluxo salivar antes e durante o tratamento ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

Também foi avaliada a extensão de abertura bucal máxima sem dor em milímetros e a intensidade de dor, que foi relatada pelo participante de acordo com mesma escala de dor disponível no questionário RDC-TMD. As figuras 03 e 04, apresentando respectivamente, a média da abertura bucal e da intensidade de dor nos três momentos estipulados. Mesmo não sendo possível encontrar significância estatística nos três dados coletados, pode-se observar uma tendência à evidência de efeito da intervenção terapêutica proposta ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

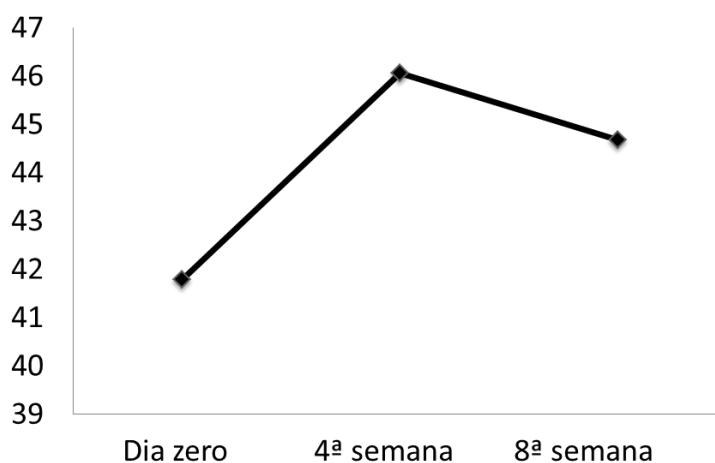


Figura 03 - Média de abertura bucal antes (dia zero) e durante (4ª e 8ª semana) o tratamento. ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

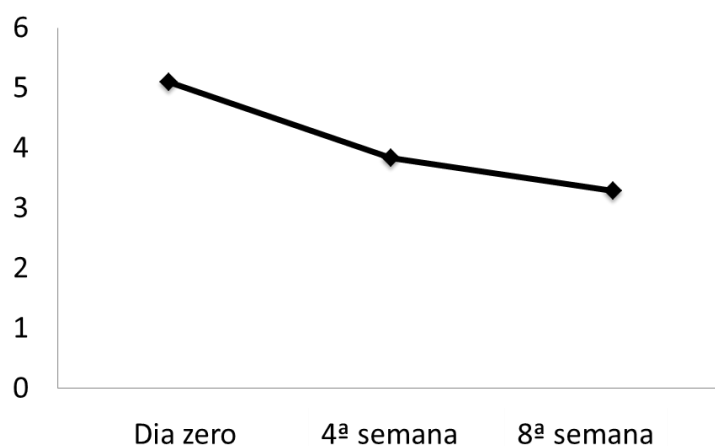


Figura 04 – Média de intensidade de dor antes (dia zero) e durante (4ª e 8ª semana) o tratamento. ($p > 0,05$, Teste de Friedman).

Em relação aos biomarcadores avaliados, as médias da dosagem das interleucinas e a substância P apresentaram o mesmo padrão de expressão: decaimento da concentração da primeira coleta para a segunda, seguido de um pequeno aumento da segunda coleta para a terceira. Enquanto que o padrão do glutamato e de EROs ficaram semelhantes entre si, apresentando um aumento da primeira para a segunda coleta, seguido de um decaimento da segunda para a terceira. A cinética dos cinco biomarcadores de acordo com o tempo de coleta está demonstrada na Figura 05. As análises estatísticas não revelaram significância para essas diferenças nos três momentos de coleta para nenhum dos biomarcadores avaliados ($p > 0,05$). Também não foi encontrada associação entre a dosagem dos biomarcadores e a intensidade de dor relatada pelo paciente no momento da coleta ($p > 0,05$).

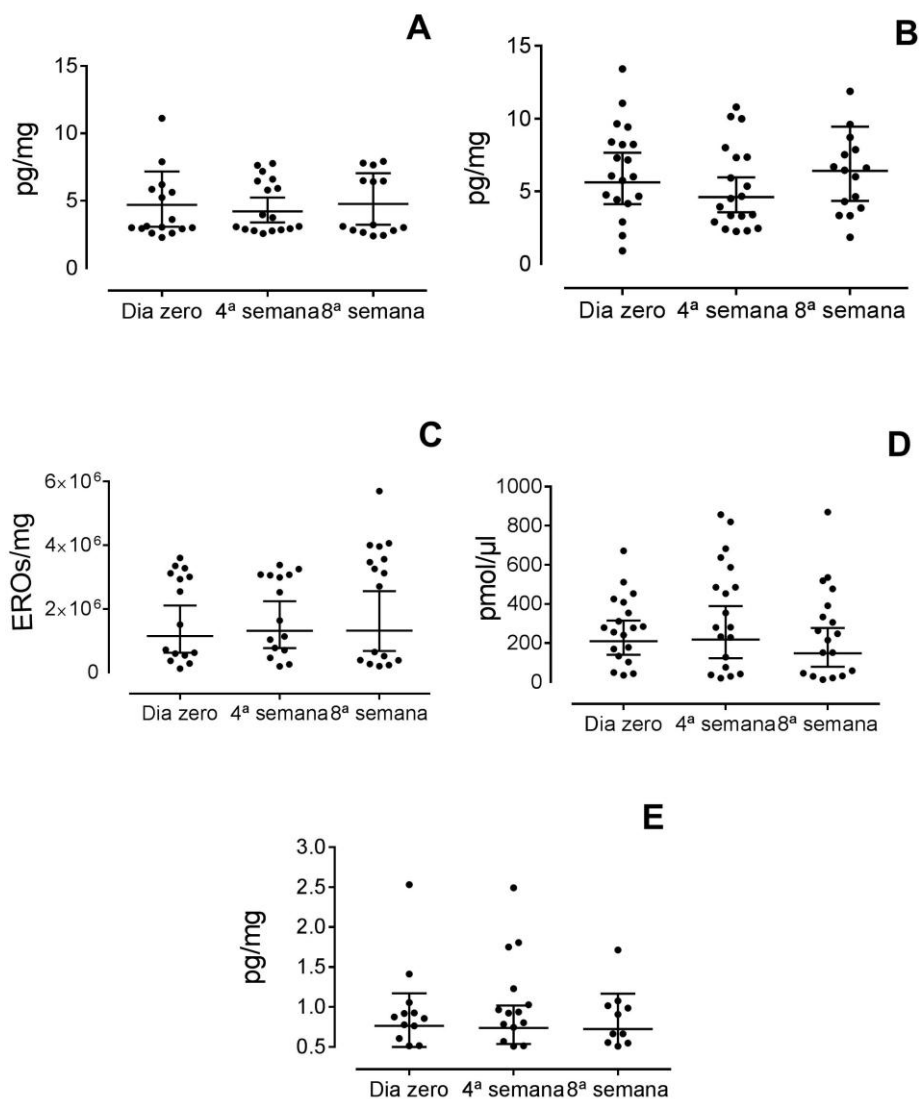


Figura 05 - Níveis de Substância P (A), IL-1 β (B); EROs (C), glutamato (D) e IL-6 (E) na saliva de indivíduos com dor miofascial antes (dia zero) e durante o tratamento cognitivo e fisioterápico (medida na 4ª semana e 8ª semana de tratamento). Não houve diferença nas taxas de fluxo salivar antes e durante o tratamento. O eixo X representa os três momentos da coleta de saliva e o eixo Y representa a dosagem dos biomarcadores em picograma por miligrama de proteína total, exceto para (C), em que o eixo Y representa unidades arbitrárias de fluorescência por miligrama de proteína total e em (D) picomol por microlitro de saliva. Não houve diferença nas taxas de fluxo salivar antes e durante o tratamento ($p > 0,05$; Teste de Friedman).

6 DISCUSSÃO

São escassos os estudos que investigam biomarcadores de dor em dor miofascial de DTM (Grosman-Rimon *et al*, 2016; Basi *et al*, 2012; Medeiros *et al*, 2016; Shah *et al*, 2008; Shah, 2008; Etoz, 2009). Estudos de caso-controle descrevem altos níveis de mediadores nociceptivos e, em alguns casos, diminuição do fluxo salivar em indivíduos diagnosticados com dor miofascial quando comparados a pacientes saudáveis, mas esses parâmetros não foram avaliados ao longo do tempo (Grosman-Rimon *et al*, 2016; Basi *et al*, 2012; Medeiros *et al*, 2016; Shah *et al*, 2008; Shah, 2008; Etoz, 2009; Da Silva *et al*, 2011). Até então, os efeitos do tratamento cognitivo e fisioterápico em parâmetros bioquímicos e fluxo salivar em pacientes com dor miofascial são desconhecidos. Além de avaliar, prospectivamente, indivíduos com dor miofascial e os níveis de concentração de marcadores salivares importantes associados à dor crônica, avaliamos também a cinética desses mediadores durante a terapia cognitiva e fisioterápica, em três diferentes momentos.

Foram avaliadas as concentrações dos cinco biomarcadores na saliva total, uma vez antes do tratamento cognitivo e fisioterápico e duas vezes durante o mesmo. É importante ressaltar que a saliva humana é um reflexo do sangue e tem sido utilizada nas pesquisas de bioinformática, metabolômica, genômica e proteômica, que tem a capacidade de refletir as condições orais e sistêmicas. Quando comparado ao sangue, a saliva contém menor quantidade de proteínas, mas, como nosso estudo usava uma coleção padrão de saliva e sempre nos mesmos indivíduos, as possíveis diferenças que poderiam ser encontradas seriam proporcionais à concentração protéica presente na saliva.

Cada um desses marcadores é importante em diferentes mecanismos de dor. Enquanto EROs é um indicador do estresse oxidativo, IL-6 e IL-1 β participam de dor inflamatória, a substância P tem papel importante na inflamação neurogênica, e o glutamato é um neurotransmissor envolvido na nocicepção tanto central quanto periférica. A hipótese do trabalho era que a dosagem de IL-6, IL1 β , Substância P, ROS e glutamato decairiam ao longo do tempo de tratamento, enquanto que o fluxo salivar aumentaria. As concentrações dos cinco biomarcadores não mostraram diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo (considerando cada indivíduo individualmente) e a taxa de fluxo salivar não mudou significativamente. Esses

dados corroboram os resultados encontrados por Medeiros *et al.* (2016), que avaliaram os efeitos da Terapia de Estimulação Intramuscular Profunda (TEIM) e de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTR) sobre parâmetros bioquímicos, como dosagem de BDNF, S100 β , lactato desidrogenase, TNF- α , IL-6, IL-10, superóxido dismutase, atividade de catalase, glutatona peroxidase e EROs, em amostras de sangue em indivíduos diagnosticados com dor miofascial, e também não encontraram mudanças sobre os parâmetros avaliados. Além disso, não conseguimos provar uma associação entre os parâmetros moleculares e a intensidade da dor em cada momento avaliado.

Deve-se considerar que este é um estudo piloto, com um pequeno grupo amostral. A ausência de significância estatística pode, em parte, ser atribuído ao fato de que o poder do teste estatístico para identificar essa associação é pequeno.

Estudos moleculares no campo da DTM concentram-se na maior parte em potenciais biomarcadores presentes no líquido sinovial das ATMs (KOPP, 1998, TAKAHASHI *et al.*, 1998; VERNAL *et al.*, 2008; LOBBEZOO *et al.*, 2004; BOULOUX, 2009; GULEN *et al.*, 2009, HERR *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2012; KELLESARIAN *et al.*, 2016). Esses estudos concluíram que a sintomatologia clínica, como a intensidade da dor, não pôde ser correlacionada com a concentração dos biomarcadores avaliados, como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), neuropeptídeo Y, bradicinina, leucotrieno B4 e prostaglandina E2 (HOLMLUND *et al.*, 1991; KANEYAMA *et al.*, 2007). No contexto da DTM de dor muscular, nossos dados corroboram com esses resultados.

Uma importante limitação do estudo é que muitos pacientes iniciaram o tratamento proposto e não voltaram para acompanhamento devido possivelmente à melhora da dor, restringindo assim o grupo de amostra. Conforme descrito na seção de resultados, cerca de metade dos indivíduos elegíveis que concordaram em participar do estudo não veio na segunda e terceira consulta. Nós especulamos que o grupo de indivíduos que continuaram o tratamento até a 8ª semana provavelmente incluiu alguns indivíduos refratários ao tratamento. Deve-se reconhecer que a adesão a tratamentos que tem como base exercícios feito em casa, ainda é um desafio. É preciso

considerar que os momentos definidos para a segunda e terceira coleta de saliva foram arbitrariamente definidos como a 4ª e 8ª semana de tratamento, já que atualmente não existe protocolo estabelecido na literatura. Apesar dessas limitações, a natureza exploratória deste estudo fornece resultados preliminares para futuras pesquisas.

7 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que os níveis salivares de IL-6, IL-1 β , ROS, glutamato, substância P e taxas de fluxo salivar não mudam durante 08 semanas de intervenção cognitiva e fisioterápica. Não foi possível provar uma associação entre a intensidade da dor e a dosagem destes biomarcadores. Esses resultados preliminares podem orientar novos trabalhos moleculares no campo dos distúrbios temporomandibulares, incluindo uma coorte maior de amostras.

REFERÊNCIAS

1. AARON, L.A.; BURKE, M.M.; BUCHWALD, D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. **Arc Intern Med.** v.160, p.221-227. 2000.
2. AICHER, S.A.; PUNNOOSE, A.; GOLDBERG, A. Opioid Receptors Often Colocalize With The Substance P Receptor (NK1) In The Trigeminal Dorsal Horn. **J Neurosci.** v.20, p.4345-4354. 2000.
3. AL-GHOUL, W.M. *et al.* Glutamate Immunocytochemistry In The Dorsal Horn After Injury Or Stimulation Of The Sciatic Nerve Of Rats. **Brain Res Bull.** v.30, p.453-459. 1993.
4. AU, A.R.; KLINEBERG, I.J. Isokinetic Exercise Management Of Temporomandibular Joint Clicking In Young Adults. **J Prosthet Dent.** v.67, p.33-39. 1993.
5. BARON, R.; Mechanisms Of Disease: Neuropathic Pain – A Clinical Perspective. **Nature Clinical Practice Neurology.** v.2, n.2, p.95-106. 2006.
6. BARON, R.; Peripheral Neuropathic Pain: From Mechanisms To Symptoms. **Clinical Journal Of Pain.** v.16, n.2, p.12-20. 2000.
7. BASI, D. L. *et al.* Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: A case-control study. **Journal of Oral Rehabilitation,** v. 39, n. 5, p. 326–337, 2012.
8. BENARROCH, E.E. Pain-autonomic interactions: A selective review. **Clin Auton Res.** v.11, p.343–9. 2011.
9. BENDER, S.D. Temporomandibular Disorders, Facial Pain, and **Headaches.** 2012.
10. BEVAN, S. *et al.* Fit for work? Musculoskeletal disorders in the European workforce. 2009. Disponível em: <www.theworkfoundation.com>. Acesso em: 17 Mai. 2015.
11. BHATTACHARYYA, J.; SEN, S.K.; BHAMBHANI, R. Evaluation of Certain Dentofacial Characteristics as Predisposing Factors in Patients with Myofascial Pain Dysfunction Syndrome. **J Indian Prosthodont Soc.** v.12, n.1, p.27-36, 2012.
12. BLACKBURN-MUNRO, G.; BLACKBURN-MUNRO, R.E. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? **J Neuroendocrinol.** v.13, p.1009–23. 2001.
13. BORG-STEIN J, SIMONS DG. Myofascial pain. **Arch Phys Med Rehabil.** v.83, n.3, p.40–7. 2002.

14. BOULOUX, G. F. Temporomandibular Joint Pain and Synovial Fluid Analysis: A Review of the Literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 11, p. 2497–2504, 2009.
15. BRADDOCK, M.; QUINN, A. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention. **Nat. Rev. Drug Discov.** v.3, p.1–10. 2004.
16. BROMLEY, S.M. Smell And Taste Disorders: A Primary Care Approach. **Am Acad Family Physicians**. v.61, n.2. 2000.
17. BRON, C. *et al.* Treatment of Myofascial Trigger Points In Common Shoulder Disorders By Physical Therapy: A Randomized Controlled Trial. **BMC Musculoskelet Disord**. v.8, n.107. 2007.
18. BRON, C.; DOMMERHOLT J.D. Etiology of Myofascial Trigger Points. **Curr Pain Headache Rep**. v.16, p.439-444, 2012.
19. BRUEHL, S.; CHUNG, O.Y.; BURNS, J.W. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. **Pain**. v.104, n.3, p.54-647. 2003.
20. BURNSTOCK, G. P2X Receptors in Sensory Neurones. **British Journal of Anaesthesia**. v.84, n.4, p.88-476. 2000.
21. CAHILL, C.M.; CODERRE, T.J. Attenuation Of Hyperalgesia In A Rat Model Of Neuropathic Pain After Intrathecal Pre- Or Post-treatment With A Neurokinin-1 Antagonist. **Pain**. v.95, p.277-285. 2002.
22. CAIRNS, B. E. *et al.* Systemic administration of monosodium glutamate elevates intramuscular glutamate levels and sensitizes rat masseter muscle afferent fibers. **Pain**, v. 132, n. 1–2, p. 33–41, 2007.
23. CAIRNS, B.E. *et al.* Activation Of Peripheral NMDA Receptors Contributes To Human Pain And Rat Afferent Discharges Evoked By Injection Of Glutamate Into The Masseter Muscle. **J Neurophysiol**. v.90, p.2098-2105. 2003.
24. CAIRNS, B.E. *et al.* Glutamate-induced Sensitization Of Rat Masseter Muscle Fibers. **Neuroscience**. v.109, p.389-399. 2002.
25. CARLSON, C. R. *et al.* Physical self-regulation training for the management of temporomandibular disorders. **Journal of orofacial pain**, v. 15, n. 1, p. 47–55, 2001.
26. CARLSON, C. R. Psychological Considerations for Chronic Orofacial Pain. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 20, n. 2, p. 185–195, 2008.

27. CARSONS, S.M.D. A Review And Update Of Sjogren's Syndrome Manifestations, Diagnosis And Treatment. **Am J Manag Care**. v.7, n.14, p.433-443. 2001.
28. CASTIEN, R.F. *et al.* Effectiveness Of Manual Therapy Compared To Usual Care By The General Practitioner For Chronic Tension-Type Headache: Design Of A Randomised Clinical Trial. **BMC Musculoskelet Disord**. v.10, n.21. 2009.
29. CASTRILLON, E. E. *et al.* Interstitial glutamate concentration is elevated in the masseter muscle of myofascial temporomandibular disorder patients. **Journal of orofacial pain**, v. 24, n. 4, p. 350–60, 2010.
30. CELIK, D.; MUTLU EK. Clinical Implication Of Latent Myofascial Trigger Point. **Current Pain and Headache Reports**. v.17, n.8. 2013.
31. CHEN, M. C.; MECKFESSEL, M. H. Autoinflammatory disorders, pain, and neural regulation of inflammation. **Dermatologic Clinics**, v. 31, n. 3, p. 461–470, 2013.
32. CHEN, W.L.; ZHANG, Y.Q.; ZHAO, Z.Q. Neurokinin-1 Receptor In Peripheral Nerve Terminals Mediates Thermal Hyperalgesia. **Biochem Biophys Res Commun**. v.339, p.132-136. 2006.
33. CHIOMENTO, A.; ROBIN, O. Prevalence of risk factors for temporomandibular disorders: a retrospective survey from 300 consecutive patients seeking care for TMD in a French dental school. **International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine**, v. 3, n. 4, p. 179–186, 2010
34. CHISNOIU, A. M. *et al.* Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. **Clujul medical**, v. 88, n. 4, p. 473–8, 2015.
35. CODERRE, T.J.; ABBOTT, F.V.; MELZACK, R. Effects of peripheral anti-sympathetic treatments in the tail-flick, formalin and autotomy tests. **Pain**. v.18, p.13-23. 1984.
36. COMMONS, K.G.; VALENTINO, R.J. Cellular Basis For The Effects Of Substance P In The Periaqueductal Gray And Dorsal Raphe Nucleus. **J Comp Neurol**. v.447, n.1, p.82-97. 2002.
37. CUNHA, F.Q. *et al.* The pivotal role of tumor necrosis factor alfa in the development of inflammatory hyperalgesia. **Br. J. Pharmacol**. v.107, p.660-664. 1992.
38. D'ANTONI, S. *et al.* Metabotropic Glutamate Receptors In Glial Cells. **Neurochem Res**. v.33, p.2436-2443. 2008.
39. DAWES, C. *et al.* The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. **Archives of Oral Biology**, v.

- 60, n. 6, p. 863–874, 2015.
40. DEL-RIO, J. et al. Substance P-induced Release Of Met5-enkephalin From Striatal And Periaqueductal Gray Slices. **Brain Res.** v.447, n.1, p.82-97. 2002.
 41. DESAI, M.J.; SAINI, V.; SAINI, S. Myofascial Pain Syndrome: A Treatment Review. **Pain Ther.** v.2, p.21-36. 2013.
 42. DESSEM, D. et al. Eccentric Muscle Contraction and Stretching Evoke Mechanical Hyperalgesia and Modulate CGRP and P2X₃ Expression in a Functionally Relevant Manner. **Pain.** v.149, n.2, p.284-295. 2010.
 43. DINARELLO, C.A. Biological basis for Interleukin-1 in disease. **Blood.** v.87, n.6, p.2095–2147. 1996.
 44. DINARELLO CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. **Curr. Opin. Pharmacol.** v.4, p.378–385. 2004.
 45. DIRIX, P.; NUYTS, S. Evidence-based Organ-sparing Radiotherapy In Head And Neck Cancer. **Lancet Oncol.** v.11, n.1, p.85-91. 2010.
 46. DMITRIEVA, N. et al. Differential Release Of Neurotransmitters From Superficial And Deep Layers Of The Dorsal Horn In Response To Acute Noxious Stimulation And Inflammation Of The Rat Paw. **Eur J Pain.** v.8, p.245-252. 2007.
 47. DOHRENWEND, B.P. et al. Why is depression comorbid with chronic myofascial face pain? A family study test of alternative hypotheses. **Pain.** v.83, n.2, p.92-183. 1999.
 48. DOMMERHOLT J, BRON C, FRANSSSEN J. Myofascial trigger points: an evidence-informed review. **J Man Manip Ther.** v.14, p.206–21. 2006.
 49. DUARTE, I.D.G.; NAKAMURA, M.; FERREIRA, S.H. Participation of the sympathetic system in acetic acid-induced writhing in mice. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v.21, p.341-343. 1988.
 50. DWORKIN, S.F. et al. Psychosocial Issue. In: Lund J.P., Lavigne G., Dubner, R. Orofacial Pain: From Basic Science To Clinical Management. Chicago. Quintessence. p.115-127. 2001.
 51. DWORKIN, S.F.; MASSOTH, D.L. Temporomandibular Disorders And Chronic Pain: Disease or Illness? **J Prosthet Dent.** v.72, p.29-38. 1994.
 52. EMODI-PERLMAN, A. et al. Bruxism, oral parafunctions, anamnestic and clinical findings of temporomandibular disorders in children. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 39, n. 2, p. 126–135, 2012.

53. EPKER, J. *et al.* A model for predicting chronic TMD: practical application in clinical settings. **J Am Dent Assoc.** v.130, p.1470-1475. 1990.
54. ETOZ, O. A. *et al.* Association of serum total antioxidant capacity and total oxidant status with pain perception in patients with myofascial pain dysfunction. **International Journal of Neuroscience**, v. 119, n. 9, p. 1282–1291, 2009.
55. FALCÃO, D. P. *et al.* Sialometria: Aspectos de interesse clínico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 525–531, 2013.
56. FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Medicina**, v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997.
57. FERREIRA, S.H.; LORENZETTI, B.B.; POOLE, S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. **Br. J. Pharmacol.** v.110, p.1227-1231. 1993.
58. FIELDING, R.A.; MANFREDI, T.J.; DING, W. *et al.* Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. **Am J Physiol.** v.265, p.166-172.1993.
59. FISCHER *et al.* The Association Of Temporomandibular Disorder Pain With History Of Head and Neck Injury In Adolescents. **J Orofac Pain.** v.20, p.191-198. 2006.
60. FISCHER, M.J.; STRASSER, E.; SCHEIBE, R.J. Going in deeper and deeper: signal transduction pathways in myofascial trigger points – A narrative review. **Internacional Musculoskeletal Medicine.** v.33, n.2, p.64-74. 2011.
61. FLAKE NM, BONEBREAK DB, GOLD MS. Estrogen and inflammation increase the excitability of rat temporomandibular joint afferent neurons. **J Neurophysiol.** v.93, p.1585–97. 2005.
62. FLECKENSTEIN, J. *et al.* Discrepancy Between Prevalence And Perceived Effectiveness Of Treatment Methods In Myofascial Pain Syndrome: Results Of A Cross-sectional, Nationwide Survey. **BMC Muscolokeletal Disorders.** v.11, n.32. 2010.
63. FOX, P.C. *et al.* Sjogren's Syndrome: A Model For Dental Care In 21st Century. **J Am Dent Assoc.** v.29. p.719-728. 1998.
64. GAO, Y.J.; ZHANG, Y.Q., ZHAO, Z.Q. Involvement of Spinal Neurokinin-1 Receptors In The Maintenance But Not Induction Of Carrageenan-induced Thermal Hyperalgesia In Rat. **Brain Res Bull.** v.61, p.587-593. 2003.

65. GATCHEL, R.J. *et al.* Efficacy Of An Early Intervention For Patients With Acute Temporomandibular Disorder-related Pain: A One Year Outcome Study. **J Am Dent Assoc.** v.137, p.339-347. 2006.
66. GE, H.Y.; ARENDT-NIELSEN, L.; MADELEINE, P. Accelerated Muscle Fatigability of Latent Myofascial Trigger Points In Humans. **Pain Medicine.** v.13, n.7, p.957-964. 2012.
67. GE, H.Y.; FERNANDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; YUE, S.W. Myofascial Trigger Points: Spontaneous Electrical Activity And Its Consequences For Pain Induction And Propagation. **Chinese Medicine.** 2011.
68. GERWIN, R. D. Classification, Epidemiology, and Natural History of Myofascial Pain Syndrome. **Journal Of Musculoskeletal Pain,** v. 5, p. 412–420, 2001.
69. GERWIN RD, DOMMERHOLT J, SHAH JP. An Expansion of Simons' Integrated Hypothesis of Trigger Point Formation. **Current pain and headache reports.** v.8, n.6, p.468–75. 2004.
70. GIAMBERARDINO, M.A.; GINNAPIA, A.; FABRIZIO, A.; CONSTANTINI, R. Myofascial Pain Syndromes And Their Evaluation. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology.** v.25, p.185-198. 2011.
71. GRACE, E.G. *et al.* The Use Of An Oral Exercise Device In The Treatment Of Muscular TMD. **J Craniomandib Pract.** v.20, p.204-208. 2002.
72. GRAFF-RADFORD, S.B. Myofascial Pain: Diagnosis and Management. **Current Pain and Headache Reports.** n.8, p.7-463. 2004.
73. GROSMAN-RIMON, L. *et al.* Circulating biomarkers in acute myofascial pain. **Medicine,** v. 95, n. 37, p.4650, 2016.
74. GULEN, H. *et al.* Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology,** v.107, n.5, p.1–4, 2009.
75. HADDAD, D.S.; BRIOSCHI, M.L.; ARITA, E.S. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. **Dentomaxillofacial Radiology.** v.41, p.621-629. 2012.
76. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J;M. eds. Free Radicals In Biology And Medicine. London: Oxford University Press. 2007.
77. HAN, S.C.; HARRISON, P. Myofascial Pain Syndrome And Trigger Point Management. **Regional Anesthesia.** n.22, p.89-101. 1997.
78. HARGREAVES, K.M. *et al.* Pharmacology Of Peripheral Neuropeptide

- And Inflammatory Mediator Release. **Oral Surg Med Oral Pathol.** v.78, p.503-510. 1994.
- 79.HARRISON, S.; GEPPEI, P. Substance P. **Int J Biochem Cell Biol.** v.33, p.555-576. 2001.
- 80.HASENOHRL, H.U. *et al.* Substance P And Its Roles In Neural Mechanisms Governing Learning, Anxiety And Funcional Recovery. **Neuropeptides.** v.34, p.272-280. 2000.
81. HERR, M. M. *et al.* Potential biomarkers of temporomandibular joint disorders. **J Oral Maxillofac Surg,** v. 69, n. 1, p. 41–47, 2011.
- 82.HOLMLUND, A.; EKBLUM, A.; HANSSON P. *et al.* Concentrations of neuropeptides substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid of the human temporomandibular joint. A correlation with symptoms, signs and arthroscopic findings. **Int J Oral Maxillofac Surg.** v.20, p.228–231. 1991.
- 83.HORNBECK, P.; Enzyme-linked immunosorbent assays.**Curr Protoc Immunol.** v.110, n.2. 2005.
- 84.HUDSON, L.J.*et al.* Metabotropic Glutamate Receptor 5 upregulation in A-fibers After Spinal Nerve Injury: 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) Reverses In Induced Thermal Hyperalgesia. **J Neurosci.** v.22, p.2260-2268. 2002.
- 85.HUMPHREY, S. P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. **Journal of Prosthetic Dentistry,** v. 85, n. 2, p. 162–169, 2001.
- 86.HURD, Y.L. *et al.* Preprotachykinin-A mRNA Expression In The Human And Monkey Brain: An In Situ Hybridization Study. **J Comp Neurol.** v.411, p.56-72. 1999.
87. JAFRI, M.S. Mechanisms Of Myofascial Pain. **Int Sch Res Notices.** 2014.
- 88.JUNG, J. H.; BILEZIKJIAN, M. A. Review of the Use of Botulinum Toxin in the Setting of Back Pain. **Curr Phys Med Rehabil Rep,** v. 1, p. 114–119, 2013.
89. KANEYAMA, K.; SEGAMI, N.; SATO, J. *et al.* Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: comparison of bradykinin, leukotriene B4, prostaglandin E2, and substance P level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases. **J Oral Maxillofac Surg.** v.65, p.242–247. 2007.

90. KAVUNCU et al. The role of systemic Hypermobility And Condylar Hypermobility In Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome. **Rheumatol Int.** v.26, p.257-260. 2006.
91. KELLESARIAN, S.V.; AL-KHERAIF, A.A.; VOHRA, F. *et al.* Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. **Cytokine.** v.77, p.98–106. 2016.
92. KIM, Y.K.; KIM, S.G.; KIM, B.S. *et al.* Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: Preliminary study. **J Cranio-Maxillofacial Surg.** v.40, n.8, p.337–41. 2012.
93. KISHIMOTO, T. IL-6: From its discovery to clinical applications. **International Immunology,** v. 22, n. 5, p. 347–352, 2010.
94. KLOBAS, L.; TEGELBERG, A.; AXELSSON, S. Symptoms and Signs Of Temporomandibular Disorders In Individuals With Chronic Whiplash-Associated Disorders. **Swed Dent J.** v.28, p.29-36. 2004.
95. KOPP S. The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1beta on temporomandibular joint pain and inflammation. **J Oral Maxillofac Surg.** v.56, n.2, p.189–91. 1998.
96. KUZNETSOV, A. V. *et al.* Mitochondrial ROS production under cellular stress: Comparison of different detection methods. **Analytical and Bioanalytical Chemistry,** v. 400, n. 8, p. 2383–2390, 2011.
97. LERESCHE, L. Epidemiology of Temporomandibular Disorders: Implications For The Investigation of Etiologic Factors. **Crit Rev Oral Biol Med.** v.8, n.3, p.291-305, 1997.
98. LIU, J.; DUAN, Y. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. **Oral Oncology,** v. 48, n. 7, p. 569–577, 2012.
99. LOBBEZOO, F.; DRANGSHOLT, M.; PECK C, *et al.* Topical review: new insights into the pathology and diagnosis of disorders of the temporomandibular joint. **J Orofac Pain.** v.18, n.3, p.181–91. 2004.
100. LÓPEZ, N.J. *et al.* Periodontal Therapy May Reduce The Risk Of Preterm Low Birth Weight In Women With Periodontal Disease: A Randomized Controlled Trial. **J Periodontol.** v.73. p.911-924. 2002.
101. MALMBERG, A.B.; YAKSH, L. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. **J. Neurosci.** v.15, p.2768-2776. 1995.
102. MALONEY, G.E. *et al.* Effect Of A Passive Jaw Motion Device On Pain And Range Of Motion In TMD Patients Not Responding To Flat Plane Intraoral Appliances. **Cranio.** v.20, p.55-66. 2002.

103. MANFREDINI, D.; LOBBEZOO, F. Relationship between bruxism and temporomandibular disorders: A systematic review of literature from 1998 to 2008. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 109, n. 6, 2010
104. MARTIN, P. R.; FORSYTH, M. R.; REECE, J. Cognitive-behavioral Therapy Versus Temporal Pulse Amplitude Biofeedback Training for Recurrent Headache. **Behavior Therapy**, v. 38, n. 4, p. 350–363, 2007.
105. MCNEILL, C. *et al.* Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. **J Am Dent Assoc.** v.120, p.253-263. 1990.
106. MCPARTLAND, J.M.; SIMONS, D.G. Myofascial trigger points: translating molecular theory into manual therapy. **J Man Manip Ther.** v.14, p.232–9. 2006.
107. MEDEIROS LICIANE F, CIOATO, S. G. *et al.* Original Research Article Effect of Deep Intramuscular Stimulation and Transcranial Magnetic Stimulation on Neurophysiological Biomarkers in Chronic Myofascial Pain Syndrome. *Pain Medicine*. p.122–135, 2016.
108. MELLO, V.V.C. *et al.* Temporomandibular Disorders in Sample Population of the Brazilian Northeast. **Brazilian Dental Journal.** v.25, n.5, p.442-446. 2014.
109. MENSE S. Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes. **Phys Med Rehabil Clin North Am.** v.8, p.23-53. 1997.
110. MENSE, S. The pathogenesis of muscle pain. **Current pain and headache reports**, v. 7, n. 6, p. 419–425, 2003.
111. MENSE, S.; SIMONS, D.G.; RUSSELL, I.J. Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
112. MICHELOTTI, A. *et al.* Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 32, n. 11, p. 779–785, 2005.
113. MICHELOTTI, A. *et al.* The additional value of a home physical therapy regimen versus patient education only for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles: short-term results of a randomized clinical trial. **Journal of Orofacial Pain**, v. 18, n. 2, p. 114–125, 2004.
114. MIYAKE, R.; HAYAMI, T.; KAPILA, S. Estrogen and Relaxin Induce While Progesterone Represses MMP Expression In TMJ Fibrocondrocytes. **J Dent Res.** v.86, p.1279-1286. 2007.

115. NAKAMURA, M.; FERREIRA, S.H. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. **Eur. J. Pharmacol.** v.135, p.145-153. 1987.
116. NASRI, C. *et al.* Burning Mouth Complaints: Clinical Characteristics Of A Brazilian Sample. **Clinics (São Paulo)**. v.62, n.5, p.561-566. 2010.
117. NICHOLLS, D. G.; SIHRA, T. S.; SANCHEZ-PRIETO, J. Calcium dependent and independent release of glutamate from synaptosomes monitored by continuous fluorometry. **J Neurochem.** v.49 p.50-57. 1987.
118. NICOLAKIS, P. *et al.* Effectiveness Of Exercise Therapy In Patients With Internal Derangement Of The Temporomandibular Joint. **J Oral Rehabil.** v.28, p.1158-1164. 2001.
119. NICOLAKIS, P. *et al.* Effectiveness Of Exercise Therapy In Patients With Myofascial Pain Dysfunction Syndrome. **J Oral Rehabil.** v.29, p.362-368. 2002.
120. OKESON, J.P. Etiologia das Desordens Funcionais no Sistema Mastigatório. In: OKESON, J.P. 7ª Ed. *Tratamentos das Desordens Temporomandibulares E Oclusão*. p.102. 2013.
121. OLIVEIRA, C.M.B. *et al.* Cytokines and Pain. **Rev Bras Anesthesiol.** v.61, n.2, p.255-265. 2011.
122. ORAL, K. *et al.* Etiology of Temporomandibular Disorder Pain. **Agri.** v.21, p-89-94. 2009.
123. PALAZZO, E. *et al.* Supraspinal metabotropic glutamate receptor subtype 8: A switch to turn off pain. **Amino Acids**, v. 46, n. 6, p. 1441–1448, 2014.
124. PALLA, S. *et al.* Therapeutic Approach To Muscle Pain In Patients With Myoarthropathies Of The Masticatory System. In: Vecchiet L, Giamberardino, MA, eds. *Muscle Pain, Myofascial Pain, And Fibromyalgia*. New York: The Haworth Medical Press. p.171-181. 1999.
125. PARRIS, W.C.V. *et al.* Immunoreactive Substance P is Decreased in Saliva of Patients with Chronic Back Pain Syndromes. **Anesth Analg.** v.70, p.7-63. 1990.
126. PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; SCHJERLING, P. Topical Review Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. **Journal of Physiology**, v. 6, n. 2, p. 329–337, 2001.
127. PEREIRA, J. F.J.; FAVILLA, E.E.; DWORKIN, S.F. Critérios de diagnóstico para pesquisa das disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). Tradução oficial para a língua portuguesa. **Bras Clin Odontol Integr.** v.8, n.47, p.384–95. 2004.

128. PINTO, I. *et al.* Fibromyalgia and cytokines. **Immunology Letters**, v. 161, n. 2, p. 200–203, 2014.
129. PITCHER, M.H.; RIBEIRO-DA-SILVA, A.; CODERRE, T.J. Effects Of Inflammation On The Ultrastructural Localization Of Spinal Cord Dorsal Horn Group I Metabotropic Glutamate Receptors. **J Comp Neurol**. v.505, p.412-423. 2007.
130. POLESHUCK, L. *et al.* Depressive symptoms, pain, chronic medical morbidity, and interleukin-6 among primary care patients. **Pain medicine (Malden, Mass.)**, v. 14, n. 5, p. 686, 2013.
131. POVEDA-RODA, R. P. *et al.* Review of temporomandibular joint pathology. Part 1: Classification, epidemiology and risk factors. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 12, p. 292–298, 2007.
132. PURI, V. *et al.* Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. **Neuropeptides**. v.39, n.4, p.409–17. 2005.
133. RAYMAN, S.; DINCER, E.; ALMAS, K. Xerostomia. Diagnosis And Management In Dental Practice. **N Y State Dent J**. v.76, p.24-27. 2010.
134. REN, K.; DUBNER, R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. **Nat Med**. v.16, p.1267–76. 2010.
135. REN, K.; TORRES, R. Role Of Interleukin-1 β During Pain And Inflammation. **Brain Res Rev**. v.60, n.1, p.57-64. 2009.
136. RIBEIRO-DASILVA, M. C.; FILLINGIM, R. B.; WALLET, S. M. Estrogen-Induced Monocytic Response Correlates with Temporomandibular Disorder Pain. **Journal of Dental Research**, p. 22034516678599, 2017.
137. RODRIGUEZ-BLANCO, C. *et al.* Immediate Effects of Combining Local Techniques in the Craniomandibular Area and Hamstring Muscle Stretching in Subjects with Temporomandibular Disorders: A Randomized Controlled Study. **Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)**, v. 21, n. 8, p. 451–459, 2015.
138. SOTILLO, R.D. *et al.* Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: A pilot study. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 38, n. 10, p. 722–728, 2011.
139. ROSENKRANZ, M.A. Substance P At The Nexus Of Mind And Body In Chronic Inflammation And Affetive Disorders. **Psychol Bull**. v.133, p.1007-1037. 2007.
140. SAFIEH-GARABEDIAN, B. *et al.* The role of the sympathetic efferents in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia and cytokine upregulation. **Neuropharmacol**. v.42, n.6, p.864-872. 2002.

141. SANTAGELO, R.M. *et al.* Novel NMDA Receptor Modulators: An Update. **Expert Opin Ther Pat.** v.22, p.1337-1352. 2012.
142. SATO, S.; SLAVICEK, R. The Masticatory Organ And Stress Management. **J Stomat Occ Med.** v.1, p.51-57. 2008.
143. SCRIVANI, S.J.; KEITH, D.A.; KABAN, L.B. Temporomandibular disorders. **N Engl J Med.** v.359, p.2693-2705. 2007.
144. SHAH, J.P.; GILLIAMS, E.A. Unconverging The Biochemical Milieu Of Myofascial Trigger Points Using In Vivo Microdialysis: An Application Of Muscle Pain Concepts To Myofascial Pain Syndrome. **Journal Of Bodywork and Movement Therapies.** v.12, n.4, p.371-384. 2008.
145. SHAH, J.P.; GILLIAMS, E.A. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vitro microdialysis: An application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. **J Bodyw Mov Ther** 12:371–384. 2008.
146. SHIGEMOTO, R. *et al.* Differential Presynaptic Localization Of Metabotropic Glutamate Receptor Subtypes In The Rat Hippocampus. **J Neurosci.** v.17, p.7503-7522. 1997.
147. SILVA, L. A. *et al.* Xerostomia and salivary flow in patients with orofacial pain compared with controls. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 10, p. 1142–1147, 2011.
148. SIMONS, D.; TRAVELL, J.G.; SIMONS, L.S. Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. **Upper half of body.** 2. Ed. Balstimore: Lippincott, 1999.
149. SIMONS, D.G. Myofascial pain syndromes: where are we? Where are we going?. **Arch Phys Med Rehabil.** v.69, p.207-212. 1988.
150. SIMONS, D.G. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. **J Eletrocmiogr Kinesiolog.** v.14, n.1, p.95-107. 2004.
151. SLADE, G. D. *et al.* Cytokine biomarkers and chronic pain: Association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. **Pain**, v. 152, n. 12, p. 2802–2812, 2011.
152. STRECKFUS, C.F.; DUBINSKY, W.P. Proteomic Analysis Of Saliva For Saliva For Cancer Diagnosis. **Expert Rev Proteomics.** v.4, n.3, p.329-332. 2007.
153. SUVINEN, T. I.; AND READE, P. C. Temporomandibular disorders: A critical review of the nature of pain and its assessment. **J. Orofac. Pain.** v.9. p.317–339. 1995.

154. SUVINEN, T.I. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: Towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. **Eur J Pain**. v.9, p.613-633, 2005.
155. SVENSSON et al. Relationships Between Craniofacial Pain And Bruxism. **J Oral Rehabil**. v.35, p.524-547. 2008.
156. SWANSON, C.J. et al. Metabotropic Glutamate Receptors As Novel Targets For Anxiety And Stress Disorders. **Nat Rev Drug Discov**. v,4, p.131-144. 2005.
157. TAKAHASHI, T., KONDOH, T., FUKUDA, M. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v.85, p.135–41. 1998.
158. THOMSON, W. M. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. **Gerodontology**, v. 22, n. 2, p. 65–76, 2005.
159. TREVISANI, M. *et al.* 4-Hydroxynonenal, An Endogenous Aldehyde, Causes Pain And Neurogenic Inflammation Through Activation Of The Irritant Receptor TRPA1. **PANAS**. v.104, p.13519-13524. 2007.
160. TURNER, M. D. Hyposalivation and Xerostomia. Etiology, Complications, and Medical Management. **Dental Clinics of North America**, v. 60, n. 2, p. 435–443, 2016.
161. UÇEYLER, N.; HAUSER, W.; SOMMER, C. Systematic Review With Meta-analysis: Cytokines in Fibromyalgia Syndrome. **BMC Musculoskelet Disord**. v.12, p.212-245. 2011.
162. VERNAL, R.; VELÁSQUEZ, E.; GAMONAL, J. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. **Arch Oral Biol**. v.53, n.10, p.910–5. 2008.
163. WALLACE, D. J. et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 40, n. 7, p. 743–749, 2001.
164. WANG, W.; HAYAMI, T.; KAPILA, S. Estrogen And Relaxin Induce While Progesterone Reoresses MMP Expression In TMJ Fibrochondrocytes. **J Dent Res**. v.86, n.1279, 2007.
165. WOLFE, F. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, n. 2, p. 160–172, 1990.
166. WOOLF, C. J. Review series introduction What is this thing called pain ? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 10–12, 2010.

167. WRIGHT, E. F. Referred Craniofacial Pain Patterns in Patients With Temporomandibular Disorder. **The Journal of the American Dental Association**, v. 131, n. 9, p. 1307–1315, 2000.
168. WRIGHT, E.F., NORTH, S.L. Management and treatment of temporomandibular disorders: a clinical perspective. *J Man Manip Ther.* v.17, n.4, p.247–54. 2009.
169. ZEILHOFER, H.U.; ZEILHOFER, U.B. Spinal Dis-Inhibition In Inflammatory Pain. **Neurosci Lett.** v.437, p.170-174. 2008.
170. ZHANG, J.M.; AN, J. Cytokines, Inflammation and Pain. **Int Anesthesiol Clin.** v.45, n.2, p.27-37. 2007.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa da UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP****Projeto: CAAE – 50915415.1.0000.5149****Interessado(a): Prof. Ricardo Santiago Gomez
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia
Odontológicas
Faculdade de Odontologia- UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 09 de dezembro de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Análise de biomarcadores de dor na dor miofascial**" bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido Para Maiores de Idade

TCLE destinado a indivíduos maiores de 18 anos**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “**Análise de biomarcadores de dor na Dor Miofascial**”. A dor miofascial é um dos problemas mais comuns dentre as várias disfunções que acometem a articulação temporomandibular (que é a articulação dos maxilares, localizada próxima à orelha). No entanto, o tratamento da dor crônica é limitado em sua eficácia, em parte porque os mecanismos responsáveis pela dor não foram completamente entendidos. Esta pesquisa tem como finalidade compreender melhor o impacto do tratamento cognitivo e fisioterápico (que é feito aqui na clínica) na dor miofascial.

Caso você queira participar desta pesquisa, será necessária a coleta de uma pequena quantidade da sua saliva hoje e daqui quatro semanas e 12 semanas novamente. Com a saliva vamos avaliar alguns compostos presentes nela para observar se o tratamento e a melhora da dor vão interferir na presença destes compostos na sua saliva. Este procedimento não envolve nenhuma técnica cirúrgica ou interferência no tratamento da doença, por se tratar de um procedimento simples e não traumático. A coleta da saliva é feita com material estéril e não causa dor e nem desconforto. A coleta da saliva só dura aproximadamente 9 minutos.

Todos os resultados serão utilizados para pesquisa e ensino. Estamos a sua disposição para esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia empregada. Em qualquer fase desta pesquisa, você terá a liberdade para se recusar a participar ou para retirar seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado. Garantimos que todas as informações são confidenciais.

A sua participação na pesquisa não terá custos e nenhum tipo de benefício para você, mas pode ajudar outras pessoas com a sua dor no futuro. Se você não quiser participar, seu tratamento vai ser realizado da mesma forma. Esta pesquisa nos ajudará a entender melhor a doença e a forma de conduzir o tratamento da mesma.

CAROLINA CAVALIÉRI GOMES
(ORIENTADORA)

FLÁVIA FONSECA CARVALHO SOARES
(PESQUISADORA)

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Autorizo a coleta da minha saliva. Autorizo, ainda, a utilização dos dados do questionário respondido e da ficha clínica para divulgação com finalidade de ensino e pesquisa, respeitando sempre o meu direito de não ser identificado. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim. Recebi uma via deste termo de consentimento, a outra via ficou com a pesquisadora. Em qualquer momento da pesquisa posso retirar este consentimento, sem quaisquer represálias ou prejuízo ao meu cuidado.

LOCAL: _____ DATA: ____ / ____ / ____

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA DO PACIENTE

DOCUMENTO APRESENTADO: _____ Nº: _____

Pesquisadoras: Carolina Cavaliéri Gomes/Flávia Fonseca Carvalho Soares.


Telefone:(31) 3409-2477.

E-mails: carolinacgomes@ufmg.br / flaviafcs@ufmg.br

Em caso de dúvidas quanto ao seu direito na pesquisa você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II-2º Andar, sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG. 31270-901.

Tel.: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br.

ANEXO C – Questionário RDC-TMD

 RDC - TMD Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders Português – BRASIL		
Nome	Prontuário / Matrícula n°	RDC n°
Examinador	Data ____/____/____	
HISTÓRIA - QUESTIONÁRIO		
Por favor, leia cada pergunta e marque somente a resposta que achar mais correta.		
1. Como você classifica sua saúde em geral?		
<input type="checkbox"/> 1	Excelente	
<input type="checkbox"/> 2	Muito boa	
<input type="checkbox"/> 3	Boa	
<input type="checkbox"/> 4	Razoável	
<input type="checkbox"/> 5	Ruim	
2. Como você classifica a saúde da sua boca?		
<input type="checkbox"/> 1	Excelente	
<input type="checkbox"/> 2	Muito boa	
<input type="checkbox"/> 3	Boa	
<input type="checkbox"/> 4	Razoável	
<input type="checkbox"/> 5	Ruim	
3. Você sentiu dor na face, em locais como na região das bochechas (maxilares), nos lados da cabeça, na frente do ouvido ou no ouvido, nas últimas 4 semanas?		
<input type="checkbox"/> 0	Não	
<input type="checkbox"/> 1	Sim	
[Se sua resposta foi não, PULE para a pergunta 14.a]		
[Se a sua resposta foi sim, PASSE para a próxima pergunta]		
4. Há quanto tempo a sua dor na face começou pela primeira vez?		
[Se começou há um ano ou mais, responda a pergunta 4.a]		
[Se começou há menos de um ano, responda a pergunta 4.b]		
4.a. Há quantos anos a sua dor na face começou pela primeira vez?		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ano(s)
4.b. Há quantos meses a sua dor na face começou pela primeira vez?		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mês(es)
5. A dor na face ocorre?		
<input type="checkbox"/> 1	O tempo todo	
<input type="checkbox"/> 2	Aparece e desaparece	
<input type="checkbox"/> 3	Ocorreu somente uma vez	
6. Você já procurou algum profissional de saúde (médico, cirurgião-dentista, fisioterapeuta, etc.) para tratar a sua dor na face?		
<input type="checkbox"/> 1	Não	
<input type="checkbox"/> 2	Sim, nos últimos seis meses.	
<input type="checkbox"/> 3	Sim, há mais de seis meses.	

7. Em uma escala de 0 a 10, se você tivesse que dar uma nota para sua dor na face agora, NESTE EXATO MOMENTO, que nota você daria, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 é “a pior dor possível”?												
NENHUMA DOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A PIOR DOR POSSÍVEL
8. Pense na pior dor na face que você já sentiu nos últimos seis meses, dê uma nota pra ela de 0 a 10, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 é “a pior dor possível”?												
NENHUMA DOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A PIOR DOR POSSÍVEL
9. Pense em todas as dores na face que você já sentiu nos últimos seis meses, qual o valor médio você daria para essas dores, utilizando uma escala de 0 a 10, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 é “a pior dor possível”?												
NENHUMA DOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A PIOR DOR POSSÍVEL
10. Aproximadamente quantos dias nos últimos seis meses você esteve afastado de suas atividades diárias como: trabalho, escola e serviço doméstico, devido a sua dor na face? <input type="text"/> <input type="text"/> Dias												
11. Nos últimos seis meses, o quanto esta dor na face interferiu nas suas atividades diárias utilizando uma escala de 0 a 10, onde 0 é “nenhuma interferência” e 10 é “incapaz de realizar qualquer atividade”?												
NENHUMA INTERFERÊNCIA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	INCAPAZ DE REALIZAR QUALQUER ATIVIDADE
12. Nos últimos seis meses, o quanto esta dor na face mudou a sua disposição de participar de atividades de lazer, sociais e familiares, onde 0 é “nenhuma mudança” e 10 é “mudança extrema”?												
NENHUMA MUDANÇA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MUDANÇA EXTREMA
13. Nos últimos seis meses, o quanto esta dor na face mudou a sua capacidade de trabalhar (incluindo serviços domésticos) onde 0 é “nenhuma mudança” e 10 é “mudança extrema”?												
NENHUMA MUDANÇA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MUDANÇA EXTREMA
14.a. Alguma vez sua mandíbula (boca) já ficou travada de forma que você não conseguiu abrir totalmente a boca? <input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim [Se você nunca teve travamento da mandíbula, PULE para a pergunta 15.a] [Se já teve travamento da mandíbula, PASSE para a próxima pergunta]												
14.b. Este travamento da mandíbula (boca) foi grave a ponto de interferir com a sua capacidade de mastigar? <input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim												
15.a. Você ouve estalos quando mastiga, abre ou fecha a boca? <input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim												
15.b. Quando você mastiga, abre ou fecha a boca, você ouve um barulho (rangido) na frente do ouvido como se fosse osso contra osso? <input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim												

<p>15.c. Você já percebeu ou alguém falou que você range (ringi) ou aperta os seus dentes quando está dormindo?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>15.d. Durante o dia, você range (ringi) ou aperta os seus dentes?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>15.e. Você sente a sua mandíbula (boca) "cansada" ou dolorida quando você acorda pela manhã?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>15.f. Você ouve apitos ou zumbidos nos seus ouvidos?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>15.g. Você sente que a forma como os seus dentes se encostam é desconfortável ou diferente/ estranha?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>16.a. Você tem artrite reumatóide, lúpus, ou qualquer outra doença que afeta muitas articulações (juntas) do seu corpo?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>16.b. Você sabe se alguém na sua família, isto é seus avós, pais, irmãos, etc. já teve artrite reumatóide, lúpus, ou qualquer outra doença que afeta várias articulações (juntas) do corpo?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>16.c. Você já teve ou tem alguma articulação (junta) que fica dolorida ou incha sem ser a articulação (junta) perto do ouvido (ATM)?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p> <p>[Se você não teve dor ou inchaço, PULE para a pergunta 17.a.] [Se você já teve, dor ou inchaço, PASSE para a próxima pergunta]</p>
<p>16.d. A dor ou inchaço que você sente nessa articulação (junta) apareceu várias vezes nos últimos 12 meses (1 ano)?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>17.a. Você teve recentemente alguma pancada ou trauma na face ou na mandíbula (queixo)?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p> <p>[Se sua resposta foi não, PULE para a pergunta 18] [Se sua resposta foi sim, PASSE para a próxima pergunta]</p>
<p>17.b. A sua dor na face (em locais como a região das bochechas (maxilares), nos lados da cabeça, na frente do ouvido ou no ouvido) já existia antes da pancada ou trauma?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>
<p>18. Durante os últimos seis meses você tem tido problemas de dor de cabeça ou enxaquecas?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim</p>

19. Quais atividades a sua dor na face ou problema na mandíbula (queixo), impedem, limitam ou prejudicam?

	NÃO	SIM
a. Mastigar	0	1
b. Beber (tomar líquidos)	0	1
c. Fazer exercícios físicos ou ginástica	0	1
d. Comer alimentos duros	0	1
e. Comer alimentos moles	0	1
f. Sorrir/gargalhar	0	1
g. Atividade sexual	0	1
h. Limpar os dentes ou a face	0	1
i. Bocejar	0	1
j. Engolir	0	1
k. Conversar	0	1
l. Ficar com o rosto normal: sem a aparência de dor ou triste	0	1

20. Nas últimas quatro semanas, o quanto você tem estado angustiado ou preocupado:

	Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
a. Por sentir dores de cabeça	0	1	2	3	4
b. Pela perda de interesse ou prazer sexual	0	1	2	3	4
c. Por ter fraqueza ou tontura	0	1	2	3	4
d. Por sentir dor ou "aperto" no peito ou coração	0	1	2	3	4
e. Pela sensação de falta de energia ou lentidão	0	1	2	3	4
f. Por ter pensamentos sobre morte ou relacionados ao ato de morrer	0	1	2	3	4
g. Por ter falta de apetite	0	1	2	3	4
h. Por chorar facilmente	0	1	2	3	4
i. Por se culpar pelas coisas que acontecem ao seu redor	0	1	2	3	4
j. Por sentir dores na parte inferior das costas	0	1	2	3	4
k. Por se sentir só	0	1	2	3	4
l. Por se sentir triste	0	1	2	3	4
m. Por se preocupar muito com as coisas	0	1	2	3	4
n. Por não sentir interesse pelas coisas	0	1	2	3	4
o. Por ter enjôo ou problemas no estômago	0	1	2	3	4
p. Por ter músculos doloridos	0	1	2	3	4
q. Por ter dificuldade em adormecer	0	1	2	3	4
r. Por ter dificuldade em respirar	0	1	2	3	4
s. Por sentir de vez em quando calor ou frio	0	1	2	3	4
t. Por sentir dormência ou formigamento em partes do corpo	0	1	2	3	4
u. Por sentir um "nó na garganta"	0	1	2	3	4
v. Por se sentir desanimado sobre o futuro	0	1	2	3	4
w. Por se sentir fraco em partes do corpo	0	1	2	3	4
x. Pela sensação de peso nos braços ou pernas	0	1	2	3	4
y. Por ter pensamentos sobre acabar com a sua vida	0	1	2	3	4
z. Por comer demais	0	1	2	3	4
aa. Por acordar de madrugada	0	1	2	3	4
bb. Por ter sono agitado ou perturbado	0	1	2	3	4
cc. Pela sensação de que tudo é um esforço/sacrifício	0	1	2	3	4
dd. Por se sentir inútil	0	1	2	3	4
ee. Pela sensação de ser enganado ou iludido	0	1	2	3	4
ff. Por ter sentimentos de culpa	0	1	2	3	4

21. Como você classificaria os cuidados que tem tomado com a sua saúde de uma forma geral?	
<input type="checkbox"/> 1	Excelente
<input type="checkbox"/> 2	Muito bom
<input type="checkbox"/> 3	Bom
<input type="checkbox"/> 4	Razoável
<input type="checkbox"/> 5	Ruim
22. Como você classificaria os cuidados que tem tomado com a saúde da sua boca?	
<input type="checkbox"/> 1	Excelente
<input type="checkbox"/> 2	Muito bom
<input type="checkbox"/> 3	Bom
<input type="checkbox"/> 4	Razoável
<input type="checkbox"/> 5	Ruim
23. Qual a data do seu nascimento?	
Dia <input type="text"/> <input type="text"/> Mês <input type="text"/> <input type="text"/> Ano <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
24. Qual seu sexo?	
<input type="checkbox"/> 1	Masculino
<input type="checkbox"/> 2	Feminino
25. Qual a sua cor ou raça?	
<input type="checkbox"/> 1	Aleútas, Esquimó ou Índio Americano
<input type="checkbox"/> 2	Asiático ou Insulano Pacífico
<input type="checkbox"/> 3	Preta
<input type="checkbox"/> 4	Branca
<input type="checkbox"/> 5	Outra [Se sua resposta foi outra , PASSE para as próximas alternativas sobre sua cor ou raça]
<input type="checkbox"/> 6	Parda
<input type="checkbox"/> 7	Amarela
<input type="checkbox"/> 8	Indígena
26. Qual a sua origem ou de seus familiares?	
<input type="checkbox"/> 1	Porto Riquenho
<input type="checkbox"/> 2	Cubano
<input type="checkbox"/> 3	Mexicano
<input type="checkbox"/> 4	Mexicano Americano
<input type="checkbox"/> 5	Chicano
<input type="checkbox"/> 6	Outro Latino Americano
<input type="checkbox"/> 7	Outro Espanhol
<input type="checkbox"/> 8	Nenhuma acima [Se sua resposta foi nenhuma acima , PASSE para as próximas alternativas sobre sua origem ou de seus familiares]
<input type="checkbox"/> 9	Índio
<input type="checkbox"/> 10	Português
<input type="checkbox"/> 11	Francês
<input type="checkbox"/> 12	Holandês
<input type="checkbox"/> 13	Espanhol
<input type="checkbox"/> 14	Africano
<input type="checkbox"/> 15	Italiano
<input type="checkbox"/> 16	Japonês
<input type="checkbox"/> 17	Alemão
<input type="checkbox"/> 18	Árabe
<input type="checkbox"/> 19	Outra, favor especificar
<input type="checkbox"/> 20	Não sabe especificar

27. Até que ano da escola / faculdade você freqüentou?		
Nunca freqüentei a escola		0
Ensino fundamental (primário)	1ª Série	1
	2ª Série	2
	3ª Série	3
	4ª Série	4
Ensino fundamental (ginásio)	5ª Série	5
	6ª Série	6
	7ª Série	7
	8ª Série	8
Ensino médio (científico)	1º ano	9
	2º ano	10
	3º ano	11
Ensino superior (faculdade ou pós-graduação)	1º ano	12
	2º ano	13
	3º ano	14
	4º ano	15
	5º ano	16
	6º ano	17

28a. Durante as 2 últimas semanas, você trabalhou no emprego ou em negócio pago ou não (não incluindo trabalho em casa)?

0 Não

1 Sim

[Se a sua resposta foi **sim**, PULE para a **pergunta 29**]
 [Se a sua resposta foi **não**, PASSE para a **próxima pergunta**]

28b. Embora você não tenha trabalhado nas duas últimas semanas, você tinha um emprego ou negócio?

0 Não

1 Sim

[Se a sua resposta foi **sim**, PULE para a **pergunta 29**]
 [Se a sua resposta foi **não**, PASSE para a **próxima pergunta**]

28c. Você estava procurando emprego ou afastado temporariamente do trabalho, durante as 2 últimas semanas?

1 Sim, procurando emprego

2 Sim, afastado temporariamente do trabalho

3 Sim, os dois, procurando emprego e afastado temporariamente do trabalho

4 Não

29. Qual o seu estado civil?

1 Casado (a) esposa (o) morando na mesma casa

2 Casado (a) esposa (o) não morando na mesma casa

3 Viúvo (a)

4 Divorciado (a)

5 Separado (a)

6 Nunca casei

7 Morando junto

EXAME CLÍNICO

1. Você tem dor no lado direito da sua face, lado esquerdo ou ambos os lados?

- 0 Nenhum
 1 Direito
 2 Esquerdo
 3 Ambos

2. Você poderia apontar as áreas aonde você sente dor ?

Direito	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Articulação	<input type="checkbox"/> 1 Articulação
<input type="checkbox"/> 2 Músculos	<input type="checkbox"/> 2 Músculos
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

3. Padrão de abertura:

- 0 Reto
 1 Desvio lateral direito (não corrigido)
 2 Desvio lateral direito corrigido ("S")
 3 Desvio lateral esquerdo (não corrigido)
 4 Desvio lateral esquerdo corrigido ("S")
 5 Outro tipo _____
(Especifique)

4. Extensão de movimento vertical

Incisivo superior utilizado 11 21

a. Abertura sem auxílio sem dor mm

b. Abertura máxima sem auxílio mm

Dor Muscular	Dor Articular
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Direito	<input type="checkbox"/> 1 Direito
<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

c. Abertura máxima com auxílio mm

Dor Muscular	Dor Articular
<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1 Direito	<input type="checkbox"/> 1 Direito
<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2 Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3 Ambos	<input type="checkbox"/> 3 Ambos

d. Trespasse incisal vertical mm

5. Ruídos articulares (palpação)

a. abertura

Direito		Esquerdo	
<input type="checkbox"/> 0	Nenhum	<input type="checkbox"/> 0	Nenhum
<input type="checkbox"/> 1	Estalido	<input type="checkbox"/> 1	Estalido
<input type="checkbox"/> 2	Crepitação grosseira	<input type="checkbox"/> 2	Crepitação grosseira
<input type="checkbox"/> 3	Crepitação fina	<input type="checkbox"/> 3	Crepitação fina
<input type="text"/> <input type="text"/> mm		<input type="text"/> <input type="text"/> mm	
<i>(Medida do estalido na abertura)</i>			

b. Fechamento

Direito		Esquerdo	
<input type="checkbox"/> 0	Nenhum	<input type="checkbox"/> 0	Nenhum
<input type="checkbox"/> 1	Estalido	<input type="checkbox"/> 1	Estalido
<input type="checkbox"/> 2	Crepitação grosseira	<input type="checkbox"/> 2	Crepitação grosseira
<input type="checkbox"/> 3	Crepitação fina	<input type="checkbox"/> 3	Crepitação fina
<input type="text"/> <input type="text"/> mm		<input type="text"/> <input type="text"/> mm	
<i>(Medida do estalido no fechamento)</i>			

c. Estalido recíproco eliminado durante abertura protrusiva

Direito		Esquerdo	
<input type="checkbox"/> 0	Não	<input type="checkbox"/> 0	Não
<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 1	Sim
<input type="checkbox"/> 8	NA	<input type="checkbox"/> 8	NA
<i>(NA: Nenhuma das opções acima)</i>			

6. Excursões

a. Excursão lateral direita mm

Dor Muscular		Dor Articular	
<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1	Direito	<input type="checkbox"/> 1	Direito
<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3	Ambos	<input type="checkbox"/> 3	Ambos

b. Excursão lateral esquerda mm

Dor Muscular		Dor Articular	
<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1	Direito	<input type="checkbox"/> 1	Direito
<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3	Ambos	<input type="checkbox"/> 3	Ambos

c. Protrusão mm

Dor Muscular		Dor Articular	
<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma
<input type="checkbox"/> 1	Direito	<input type="checkbox"/> 1	Direito
<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo	<input type="checkbox"/> 2	Esquerdo
<input type="checkbox"/> 3	Ambos	<input type="checkbox"/> 3	Ambos

d. Desvio de linha média mm

1 Direito

2 Esquerdo

8 NA

(NA: Nenhuma das opções acima)

7. Ruídos articulares nas excursões

Ruídos direito

	Nenhum	Estalido	Crepitação grosseira	Crepitação fina
7.a Excursão Direita	0	1	2	3
7.b Excursão Esquerda	0	1	2	3
7.c Protrusão	0	1	2	3

Ruídos esquerdo

	Nenhum	Estalido	Crepitação grosseira	Crepitação fina
7.d Excursão Direita	0	1	2	3
7.e Excursão Esquerda	0	1	2	3
7.f Protrusão	0	1	2	3

INSTRUÇÕES, ÍTENS 8-10

O examinador irá palpar (tocando) diferentes áreas da sua face, cabeça e pescoço. Nós gostaríamos que você indicasse se você não sente dor ou apenas sente pressão (0), ou dor (1-3). Por favor, classifique o quanto de dor você sente para cada uma das palpações de acordo com a escala abaixo. Marque o número que corresponde a quantidade de dor que você sente. Nós gostaríamos que você fizesse uma classificação separada para as palpações direita e esquerda.

0 = Somente pressão (sem dor)
1 = dor leve
2 = dor moderada
3 = dor severa

8. Dor muscular extraoral com palpação	Direita				Esquerda			
a. Temporal posterior (1,0 Kg.) "Parte de trás da têmpora (atrás e imediatamente acima das orelhas)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Temporal médio (1,0 Kg.) "Meio da têmpora (4 a 5 cm lateral à margem lateral das sobrancelhas)."	0	1	2	3	0	1	2	3
c. Temporal anterior (1,0 Kg.) "Parte anterior da têmpora (superior a fossa infratemporal e imediatamente acima do processo zigomático)."	0	1	2	3	0	1	2	3
d. Masseter superior (1,0 Kg.) "Bochecha/ abaixo do zigoma (comece 1 cm a frente da ATM e imediatamente abaixo do arco zigomático, palpando o músculo anteriormente)."	0	1	2	3	0	1	2	3
e. Masseter médio (1,0 Kg.) "Bochecha/ lado da face (palpe da borda anterior descendo até o ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
f. Masseter inferior (1,0 Kg.) "Bochecha/ linha da mandíbula (1 cm superior e anterior ao ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
g. Região mandibular posterior (estilo-hióideo/ região posterior do digástrico) (0,5 Kg.) "Mandíbula/ região da garganta (área entre a inserção do esternocleidomastóideo e borda posterior da mandíbula. Palpe imediatamente medial e posterior ao ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3
h. Região submandibular (pterigóideo medial/ supra-hióideo/ região anterior do digástrico) (0,5 Kg.) "abaixo da mandíbula (2 cm a frente do ângulo da mandíbula)."	0	1	2	3	0	1	2	3

9. Dor articular com palpação								
a. Polo lateral (0,5 Kg.) "Por fora (anterior ao trago e sobre a ATM)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Ligamento posterior (0,5 Kg.) "Dentro do ouvido (pressione o dedo na direção anterior e medial enquanto o paciente está com a boca fechada)."	0	1	2	3	0	1	2	3

10. Dor muscular intraoral com palpação								
a. Área do pterigóideo lateral (0,5 Kg.) "Atrás dos molares superiores (coloque o dedo mínimo na margem alveolar acima do último molar superior. Mova o dedo para distal, para cima e em seguida para medial para palpar)."	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Tendão do temporal (0,5 Kg.) "Tendão (com o dedo sobre a borda anterior do processo coronóide, mova-o para cima. Palpe a área mais superior do processo)."	0	1	2	3	0	1	2	3

ANEXO D – Protocolo de Tratamento Cognitivo e fisioterápico

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Prezado (a),

Este é o protocolo para seu tratamento, os exercícios devem ser realizados diariamente dentro do regime especificado para que possamos ser bem sucedidos.

Exercícios para percepção de hábitos bucais

- Em casa e no trabalho, coloque lembretes que podem ser cartões com as palavras “RELAXE”, ou pedaços de fita crepe colocados em locais estratégicos os quais você veja a cada 20 (vinte) minutos durante o dia todo. Ao ver o lembrete, perceba se o hábito está presente (ranger ou apertar os dentes). Se o hábito não estiver presente parabene-se e continue relaxando. Este exercício será de extrema importância como condicionamento e conscientização de um hábito saudável.

- Pela manhã, ao levantar, sente-se numa cadeira confortável, inspira e expire profundamente, três ou quatro vezes, procurando relaxar todo o corpo. Feche os olhos e separe os dentes e levante a língua em seguida, volte sua atenção absoluta para a posição relaxada de sua mandíbula. Mantenha-se assim por 05 minutos, 02 vezes ao dia pela manhã e noite.

- Posição de dormir: decúbito lateral – Observar altura e posição do travesseiro.

- Alongamento dos músculos elevadores da mandíbula: abrir a boca em frente ao espelho, manter a abertura por 10 (dez) segundos, fazer 05 repetições, 03 vezes ao dia.

Este protocolo deve ser seguido de forma disciplinada. Pratique-o com o terapeuta.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Dados coletados do questionário RDC/TMD que não foram incluídos neste estudo

A tabela 01 apresenta a distribuição por categoria, em anos, de quando o paciente sentiu dor na região de face pela primeira vez.

Tabela 01 – Distribuição em anos de quando o paciente sentiu dor em face pela primeira vez.

Categorias	Frequência (n)	Porcentagem (%)
0-1 ano	4	21,1%
1-5 anos	12	63,3%
6-12 anos	1	5,2%
13-20 anos	1	5,2%
21-25 anos	1	5,2%
Total	19	100%

A frequência da dor instalada nos pacientes foi relatada por ocorrer o tempo todo por 42,1% da amostra, enquanto que 57,9% descreveram como uma dor intermitente, que aparecia e desaparecia com o tempo. Em função dessa dor, 10,6% dos pacientes relataram ficar de 2-4 dias afastados de suas atividades diárias, como trabalho, escola e serviços domésticos e, 21,1% ficaram afastados por um período de 7-10 dias. E ainda assim, a maioria, 52,6% dos pacientes, não procurou ajuda profissional para tratar a dor instalada na região de cabeça e pescoço.

O questionário também oferece ferramentas para calcular e classificar o grau da dor crônica, o grau de limitação mandibular e grau de depressão de acordo com os relatos dos pacientes. A dor crônica foi categorizada por: Grau 0 (zero) indica ausência de dor por DTM nos últimos 6 meses; Grau I – Baixa intensidade; Grau II – Alta intensidade; Grau III - Limitação moderada; Grau IV – Limitação severa. A tabela 02 indica a distribuição da classificação do grau de dor crônica pelas categorias já citadas.

Tabela 02 – Distribuição da variável “Grau de dor crônica”

Categorias	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Grau 0	0	0%
Grau I	2	10,6%
Grau II	6	31,6%
Grau III	11	57,8%
Grau IV	0	0%
Total	19	100%

Enquanto que o grau de limitações relacionadas ao funcionamento mandibular e o grau de depressão foram avaliados nos três momentos de coleta e estão apresentados na tabela 03 e 04, respectivamente.

Tabela 03 – Distribuição da variável “Grau de limitações relacionadas ao funcionamento mandibular” de acordo com cada coleta.

Grau de limitações	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Sem limitações	0%	5,3%	10,6%
Baixo	57,9%	63,2%	57,9%
Moderado	31,6%	26,3%	21,1%
Alto	10,5%	5,3%	10,5%

Tabela 04 – Distribuição da variável “Grau de depressão” de acordo com cada coleta.

Grau de depressão	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Normal	57,9%	68,4%	58,83%
Moderado	42,1%	31,6%	41,17%
Severo	0%	0%	0%

De todos os 19 pacientes atendidos, 47,4% declararam episódio de luxação de mandíbula, enquanto que 60% desses descreveram um travamento grave a ponto de interferir na capacidade de mastigação. Outros sinais e sintomas, como a presença de sons de estalidos e zumbidos, apertamento diurno e noturno, sensação de mandíbula cansada/dolorida ao acordar pela manhã, foram descritos por cada paciente nos três momentos de coleta. A tabela 5 apresenta a distribuição dessas variáveis citadas acima de acordo com o momento da coleta dos dados.

Tabela 05 – Distribuição de sinais e sintomas relatados pelos pacientes em cada coleta.

Sinais e sintomas	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Estalido	89,5%	78,9%	68,4%
Apertamento noturno	63,2%	68,4%	68,4%
Apertamento diurno	78,9%	84,2%	52,6%
Mandíbula dolorida pela manhã	94,7%	47,4%	73,7%
Zumbidos	68,4%	78,9%	36,8%
Perda de dados	0%	0%	10,5%

Não houve relatos de trauma em mandíbula ou em face, apenas de enxaqueca nos últimos seis meses por parte de 89,5% dos pacientes.

Ao exame clínico, foi constatado que 89,4% da amostra sentiam dor em ambos os lados, enquanto que apenas 5,3% somente no lado esquerdo e 5,3% apenas do lado direito. Foram observados também os seguintes padrões de abertura bucal: reto (68,4%), com desvio lateral não corrigido (5,3%) e com desvio lateral corrigido (26,3%).

Ao exame de palpação da musculatura extraoral, intraoral e da articulação temporomandibular, o paciente foi orientado a categorizar o que ele sentia em cada sítio palpado como “somente pressão/sem dor”, “dor leve”, “dor moderada” e “dor severa”. As tabelas seguintes apresentam a distribuição das categorias de dor supracitadas no lado direito e esquerdo da face, da

musculatura extraoral (tabela 06), musculatura intraoral (tabela 07) e da articulação temporomandibular (tabela 08) em cada coleta.

Tabela 06 – Distribuição da dor muscular extraoral com palpação

	Lado Direito			Lado Esquerdo		
	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Sem dor	44,08%	53,96%	64,58%	54,6%	59,86%	70,83%
Leve	22,3%	19,73%	18,75%	23,02%	15,13%	12,5%
Moderada	17,1%	17,1%	8,33%	14,48%	16,44%	9,02%
Severa	10,52%	9,21%	8,33%	7,9%	8,55%	7,63%

Tabela 07 – Distribuição da dor muscular intraoral com palpação

	Lado Direito			Lado Esquerdo		
	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Sem dor	21,5%	28,94%	41,66%	13,15%	34,21%	52,77%
Leve	34,23%	23,68%	25%	34,23%	18,4%	5,55%
Moderada	31,57%	26,31%	16,66%	21,05%	31,57%	27,77%
Severa	13,15%	21,05%	16,66%	31,57%	15,78%	19,4%

Tabela 08 – Distribuição da dor articular com palpação

	Lado Direito			Lado Esquerdo		
	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Sem dor	52,63%	57,91%	69,44%	55,26%	65,8%	69,44%
Leve	15,78%	13,51%	13,8%	15,79%	13,15%	13,8%
Moderada	23,69%	18,42%	5,55%	15,79%	10,52%	13,8%
Severa	7,9%	10,52%	11,11%	13,16%	10,52%	2,77%

A tabela 09 apresenta a distribuição da cor de pele/etnia de acordo com o relato dos pacientes e o estado civil.

Tabela 09 – Distribuição das variáveis “cor de pele/etnia” e “estado civil” por categorias na amostra.

	Categorias	Frequência (n)	Percentagem (%)
Cor da pele e/ou etnia	Branco	3	15,8%
	Pardo	6	31,6%
	Negro	7	36,8%
	Outro	36	15,8%
	Total	19	100%
Estado Civil	Casada	1	31,6%
	Casada em casas separadas	0	0%
	Viúva	1	5,3%
	Divorciada	1	5,3%
	Separada	2	10,5%
	Solteira	7	36,8%
	Morando Junto	2	10,5%
	Total	19	100%

A média de escolaridade em anos dos participantes foi de 13 anos (4-17 anos).