

O conhecimento da prescrição e o papel farmacológico em disfunção temporomandibular para os cirurgiões-dentistas: revisão de literatura

The knowledge of prescription and the pharmacological role in temporomandibular disorders for dental surgeons: literature review

Bárbara Lídia da Silva Pereira¹, Bruno Pereira Alves¹, Fernanda Paiva Fiedler¹

DOI 10.5935/2595-0118.20220068-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A disfunção temporomandibular (DTM) é uma desordem anátomo-funcional que afeta os músculos da mastigação, da articulação temporomandibular (ATM) ou ambas as estruturas. É uma das dores orofaciais mais comuns de origem não dentária, com prevalência de 5% a 7% da população, sendo considerada um problema de saúde pública. O principal sintoma da DTM é a dor que, quando crônica, afeta a qualidade de vida. As classes de fármacos mais comumente empregadas nessa condição são os antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, que modulam os sintomas nesses pacientes. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura acerca dos principais fármacos utilizados no controle da DTM, seus mecanismos de ação e eficácia, bem como as suas possíveis causas.

CONTEÚDO: Buscou-se na literatura artigos científicos nas bases de dados: Pubmed, Scielo e Lilacs, com a amostra temporal de 2010 a 2021. Como parâmetro de inclusão, foram selecionados artigos de revisão de literatura e sistemática, casos clínicos randomizados, estudos placebo-controlados e estudos duplo-cegos com a temática DTM, considerando aspectos do tratamento farmacológico. Como parâmetro de exclusão, artigos em que o desfecho não era a DTM, resumos em congressos e opiniões pessoais foram rejeitados. Após a seleção dos artigos, leitura de títulos e resumos, 9 artigos foram selecionados, consistindo em revisões e estudos clínicos pertinentes ao assunto.

CONCLUSÃO: A abordagem farmacológica demonstrou efeitos positivos no manejo da dor crônica em DTM, tendo resultados mais eficazes quando associada a outras terapias, em virtude de sua característica multifatorial.

Descritores: Dor facial, Transtornos da articulação temporomandibular, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The temporomandibular disorder (TMD) is an anatomical-functional disorder that affects the muscles of chewing, the temporomandibular joint (TMJ) or both structures. It is one of the most common orofacial pain of non-dental origin with a prevalence of 5% to 7% of the population, being considered a public's health problem. The main symptom of TMD is pain and, when chronic, it affects the quality of life. The drug classes that are commonly used in this condition are antidepressants, anticonvulsants and muscle relaxants that modulate symptomatology in these subjects. The aim of this study was to review the literature about main drugs used to control TMD, its mechanisms of action and effectiveness as well as the possible causes of TMD.

CONTENTS: Literature was searched in the following databases: Pubmed, Scielo and Lilacs with a time sample from 2010 to 2021. As inclusion parameter, were selected literature's review and systematic articles, randomized clinical cases, placebo-controlled and double-blind studies with the TMD theme, considering pharmacological treatment's aspects. As exclusion parameter, articles in which the outcome was not the TMD, congress abstracts and personal opinions were rejected. After the articles' selection, title's readings and abstracts, 09 articles were selected consisting of reviews and clinical studies relevant to the subject.

CONCLUSION: The pharmacological approach has demonstrated its positive effects in the management of TMD-related chronic pain, with more effective results when associated with other therapies, due to its multifactorial characteristic.

Keywords: Orofacial pain, Pharmacological treatment, Temporomandibular joint disorders,

INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma desordem anátomo-funcional dos músculos da mastigação, da articulação temporomandibular (ATM) ou de ambas as estruturas associadas¹⁻⁷, muitas

Bárbara Lídia da Silva Pereira – <https://orcid.org/0000-0001-5520-9002>;

Bruno Pereira Alves – <https://orcid.org/0000-0001-8079-4311>;

Fernanda Paiva Fiedler – <https://orcid.org/0000-0003-2006-6958>.

1. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 08 de agosto de 2022.

Aceito para publicação em 19 de janeiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- As alterações psicossociais atuam como fatores amplificadores da dor crônica em DTM e contribuem negativamente para o seu controle.
- A terapia farmacológica combinada com outras terapias potencializa as chances de controle de dores crônicas em DTM.
- O uso de canabinóides medicinais mostrou resultados promissores no manejo da dor crônica em pacientes com DTM.

Correspondência para:

Bárbara Lídia da Silva Pereira

E-mail: barbaralidia.pereira@gmail.com - barbarapereira.cdentista@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

vezes caracterizada por um quadro crônico⁸. É uma das dores orofaciais de origem não dentária mais comuns⁹.

Levando em conta a população mundial, cerca de 70% das pessoas apresentam pelo menos um sinal de DTM, mas somente uma pequena parcela necessita de tratamento, tendo em vista os sintomas dolorosos⁴, que possuem uma prevalência de 5% a 7% da população^{5,6,10}, sendo a DTM considerada um problema de saúde pública⁵. A etiologia da DTM é multifatorial, complexa e perpassa por fatores físicos, comportamentais, sociais e fisiológicos que possuem papéis importantes no desenvolvimento da desordem^{2,5}. A DTM, quando crônica, afeta a qualidade de vida e o comportamento do paciente⁴. O principal sintoma da DTM é a dor, seja na face, na região da ATM e/ou na cabeça³, o que faz dela um fator norteador para a procura de tratamento médico¹². Outros sinais importantes incluem ruídos articulares e limitações na abertura de boca^{3,4,11}.

Diversas condutas terapêuticas têm sido relatadas, apesar de não haver um consenso para a escolha do tratamento de tal condição^{2,6}. Os tratamentos perpassam pelo manejo terapêutico-comportamental, fisioterapia, psicoterapia, terapia oclusal, tranquilização e educação do paciente, manejos cirúrgicos e/ou farmacoterápicos¹. A multidisciplinaridade é bem-sucedida para a gestão da DTM⁹.

O manejo farmacológico, dentre os não cirúrgicos, é uma das condutas de primeira escolha para a DTM, quando o foco é retirar o paciente da cronicidade da dor¹. As classes de fármacos mais comumente empregadas nessa condição são os antidepressivos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, que, em concentrações mínimas e ideais, modulam a dor em pacientes com DTM por diferentes mecanismos¹.

O presente estudo se justifica a partir da importância do cirurgião-dentista (CD) no conhecimento da prescrição e do papel farmacológico relativo à DTM para a prevenção de agravos decorrentes da desordem e para o controle da disfunção, não com a finalidade de curar o paciente, mas sim de auxiliá-lo no manejo da dor crônica e tirá-lo de um quadro de crise¹.

O objetivo principal foi revisar a literatura acerca do papel farmacológico dos principais fármacos utilizados pelos CDs no controle da DTM.

CONTEÚDO

A DTM é classificada de acordo com as estruturas acometidas: de origem intra-articular ou intracapsular, também denominada de DTM artrogênica, e de origem extra-articular, ou DTM mio gênica, quando associada aos músculos mastigatórios⁷.

Existem inúmeras causas contribuintes aos desarranjos internos da ATM, de cunho inflamatório ou mecânico, a saber: osteoartrite, hiper mobilidade, inflamação capsular e lesões traumáticas, sendo o deslocamento do disco um achado comum na população^{12,13}.

As causas musculoesqueléticas decorrem de tensão, fadiga e espasmos musculares, e são tidas como as mais comumente associadas às pessoas com DTM, caracterizadas pela presença de pontos-gatilho (PG) ou dor referida, que são ativados ou potencializados por hábitos parafuncionais, condições psicológicas, emocionais e má postura¹².

Hábitos parafuncionais

Dentre os hábitos parafuncionais, o bruxismo, caracterizado pelo apertar, ranger dos dentes e tensionamento dos músculos da man-

díbula, é um fator que resulta em tensões musculares excessivas e prolongadas em torno da ATM, propiciando uma sobrecarga na articulação^{4,14,16}, e tem sido amplamente estudado como possível fator de risco⁴.

Alguns sinais e sintomas são comuns no bruxismo, como: dor, sensibilidade muscular, dores de cabeça matinais e fadiga¹⁵. O bruxismo possui duas manifestações circadianas: o bruxismo durante o sono (BS) e o bruxismo durante a vigília (BV)¹⁶. O BS é caracterizado como rítmico ou fásico e não rítmico ou tônico e é referido por movimentos horizontais ou excêntricos repetitivos de ranger dos dentes. O BV é caracterizado por movimentos repetitivos ou sustentados com toque ou não dos dentes e é referido por cargas verticais ou cêntricas¹⁶.

A correlação entre o bruxismo e os sinais da DTM é pautada na noção geral do uso excessivo e repetitivo da ATM, cujas ações exacerbadas resultam em anormalidades funcionais⁴. O bruxismo geralmente tem maior associação com a desordem muscular, no entanto, tal parafunção pode culminar em alterações articulares/deslocamento do disco⁴. Essa parafunção pode afetar a remodelagem óssea do côndilo mandibular e degradar a cartilagem óssea, contribuindo para o desenvolvimento da osteoartrite da ATM⁴.

Apesar disso, não há correlação entre bruxismo e dor crônica, uma vez que a identificação da natureza da dor não é especificada, dando margem a uma série de condições dolorosas¹⁵. Os mecanismos centrais são essenciais para o desenrolar do bruxismo e os fatores psicológicos podem exacerbar tal circunstância¹⁵.

Distúrbios cognitivos e psiquiátricos: estresse e ansiedade

As alterações psicossociais, depressão, ansiedade, estresse e somatização estão em íntima ligação com as limitações relacionadas à intensidade e duração da dor^{16,17}. Essas variáveis confluem para um ajuste negativo ou a um pior enfrentamento da dor em indivíduos com dor crônica¹⁸.

Os pacientes com dores musculares associadas a desordens articulares experienciam estágios mais avançados de depressão e somatização dos sintomas advindos da DTM^{4,17}. Um estudo¹⁸ revelou que o perfil de pacientes com DTM crônica mostra uma deficiência no estado emocional e relatos com níveis moderados e altos de somatização e depressão¹⁸.

Apesar das dores mio gênicas terem relação direta com a DTM, um estudo com imagem funcional do cérebro verificou que o sistema nervoso central (SNC) dispara uma gama de informações que são convertidas em dores musculares, ou seja, as dores musculares são tidas como processos secundários¹⁹. Além disso, geralmente, a disfunção muscular e/ou articular da ATM está relacionada a fatores psicopatológicos preexistentes¹⁹.

A pandemia do COVID-19 (vírus SARS-COV2), principalmente no período de *lockdown* (isolamento social), foi um cenário cujos entraves modificaram a rotina e a vida pessoal, emocional, financeira e/ou social de muitos sujeitos²⁰.

Um estudo de coorte²⁰ abordou o impacto do COVID-19 no sofrimento psíquico, características de sensibilidade à dor, severidade da dor e qualidade de vida de indivíduos com DTM crônica²⁰. Nesse estudo, foram obtidos achados, os quais ratificaram e reforçaram o papel do estresse como agente amplificador da sensibilização do SNC, bem como da ansiedade, depressão, da dor crônica e de incapacidades/limitações relacionadas à dor²⁰.

Evidências de casos-controle elucidaram escores de estresse, ansiedade e catastrofização (reações exageradas às ameaças mundanas) significativamente maiores em indivíduos com DTM, comparados às pessoas assintomáticas¹⁷, além de elucidarem a contribuição desses distúrbios cognitivos/psiquiátricos para a manutenção da dor²⁰. Além disso, a qualidade de saúde oral também pode ser afetada em decorrência de alterações psicológicas, acarretando hábitos nocivos²¹. Um estudo¹⁷ destacou a importância de alguns marcadores fisiológicos em transtornos psicossociais, tais como os marcadores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que regulam o estresse e diferentes funções corpóreas. Nesse estudo, o eixo HHA foi abordado como uma pesquisa de coorte transversal com 60 pacientes com DTM. Essa amostra foi submetida a questionários clínicos, história médica e socioeconômica, fatores de estilo de vida e a uma escala de ansiedade e depressão. Aliado a isso, a partir da análise da saliva matinal desses participantes, obteve-se em pacientes com DTM achados significativos de cortisol e cortisona, hormônios liberados em resposta a eventos estressores, em comparação com o grupo controle, corroborando o papel do estresse como fator potencial de risco para o desenvolvimento da DTM.

Assim como os fatores psicológicos interferem no desenvolvimento da DTM, existem diversas discussões, cuja análise aborda também os sintomas da DTM como fenômenos causais na influência do desenvolvimento de alterações psíquicas, ou seja, há uma retroalimentação dos fatores psicossociais, biológicos e físicos⁴.

A etiologia e a patogênese da DTM ainda são pouco compreendidas, por isso entender suas causas em cada paciente é essencial para que se identifique e controle os fatores potenciais envolvidos nessa dinâmica da desordem⁴.

Interações neuroimunes, disfunção temporomandibular e dor crônica

As interações neuroimunes, na DTM dolorosa, têm tido evidências científicas emergentes. Os mediadores inflamatórios exercem um papel essencial na sensibilização da ATM, e a inflamação neurogênica pode exacerbar a disfunção das ATM na DTM e potencializar a excitabilidade neuronal, levando à dor e à condição crônica da desordem²², amplificando a sensibilização do SNC e o reflexo muscular de contração protetora⁸.

A inflamação neurogênica é uma condição na qual a liberação de citocinas pró inflamatórias e interleucinas alteram a viscosidade do líquido sinovial, o que leva a uma insuficiente lubrificação e nutrição da cartilagem e do disco articular. Este processo ocorre pelo estímulo para a abertura de canais de cálcio, para a sensibilização das fibras C amielínicas de condução lenta, e para a secreção da substância P, neurotransmissor relacionado à inflamação, e do peptídeo relacionado ao gene calcitonina (PRGC), que exerce um efeito vasodilatador, os quais levam ao surgimento dos sinais cardinais⁸.

No processo inflamatório, espera-se normalmente que a reação aos estímulos nociceptivos decaia com o tempo, porém esse mecanismo pode ser acentuado e estabelecer uma atividade central e, conseqüentemente, cronificar a dor. Os receptores rAMPA (ácido-alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxosol-4-propiónico) e rNMDA (N-metil-d-aspartato), localizados na fenda sináptica, são os responsáveis pela fisiopatologia da cronificação da dor. Eles permitem a entrada de sódio e a despolarização da membrana. O rNMDA, de ativação

duradoura e bloqueado pelo magnésio em repouso, permite a entrada de sódio em condições nas quais o estímulo nociceptivo transcorre com recorrência ou ultrapassa o limiar basal para as alterações na qualidade da dor, ou seja, estímulos considerados nocivos ou não nocivos, quando persistentes, ativam o rNMDA e, consecutivamente, desencadeiam o processo de cronificação da dor⁸.

Ainda que os mecanismos fisiopatológicos da dor em pacientes com DTM crônica permaneçam desconhecidos, acredita-se que as alterações nas atividades cerebrais, a percepção amplificada da dor, as interações imunes e neuroendócrinas, bem como a predisposição genética possam ser fatores envolvidos nesse processo²².

Diagnóstico

O diagnóstico da DTM é essencialmente clínico e realizado, normalmente, por meio da avaliação da história médica, de exames físicos e, em alguns casos, de exames de imagem que podem ser úteis quando os achados clínicos não fornecerem informações suficientes em relação à ATM¹².

A anamnese é imprescindível para o diagnóstico inicial. O diagnóstico, na maioria dos casos, necessita da análise dos exames de imagem, seja pela tomografia computadorizada (TC), para avaliar tecidos duros da ATM, ou pela ressonância nuclear magnética (RNM), para analisar os tecidos moles da região temporomandibular, devido à dificuldade de alcançar um diagnóstico preciso e correto¹⁴.

O exame radiográfico panorâmico pode ser útil para o diagnóstico inicial, pela exclusão de causas odontogênicas e pela avaliação das articulações temporomandibulares. A tomografia pode revelar uma doença articular degenerativa grave e eliminar causas possíveis das dores orofaciais, como fraturas e luxações. A RNM é o exame ideal para investigar a DTM, mas, apesar da sua alta sensibilidade e especificidade para avaliar as estruturas da ATM, teve seu uso reduzido, devido ao seu alto custo e à relevância dada aos tratamentos conservadores^{12,13}.

Os critérios de diagnóstico da *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD), atualizados para *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD) são considerados como uma ferramenta sistematizada, com exames clínicos e questionários que indicam fatores predisponentes para a desordem²³. Em relação aos DC/TMD, os sintomas indicados como critérios são de cunho sistêmico, psicológicos ou estruturais, tais como: fibromialgia, que é típica de dores ou desconfortos musculares da mandíbula, pescoço e cintura escapular; distúrbios internos da ATM e doenças articulares degenerativas²³.

Os critérios de diagnóstico da DTM são baseados no eixo I ou *axis I*, referente a sintomas físicos, e no eixo II ou *axis II*, referente a sintomas psicossociais¹⁸. Com a atualização dos critérios DC/TMD, foi possível utilizar os eixos tanto para a pesquisa quanto para a clínica¹⁸. Os achados clínicos abarcam dificuldades na abertura de boca, sensibilidade na musculatura da mastigação e região de pescoço ou ombro, além das possíveis associações com o bruxismo¹². Por estes fatores, é necessário a realização do exame físico, como a palpação da ATM e dos músculos mastigatórios, para a identificação da presença de sintomas dolorosos¹².

A avaliação da ATM pode ser otimizada a partir da palpação leve na parede anterior do canal auditivo¹². Os sons nos movimentos mandibulares, sugestivos de crepitações, ruídos ou estalidos, são

sinais de um desarranjo interno e são mais bem auscultados com o auxílio de um estetoscópio. As crepitações na ATM podem sugerir o diagnóstico de osteoartrite, pois se relacionam a uma ruptura da superfície articular¹².

Terapia farmacológica

É considerada uma terapia de suporte, direcionada ao alívio da dor e da desordem, caracterizada por métodos que visam alterar os sintomas de um paciente, normalmente sem efeito sobre a causa da desordem. Diante de uma gama diversa de intervenções terapêuticas, parece não haver a conduta mais correta, mas sim a mais indicada, assim como para os fármacos destinados à demanda de cada paciente, de modo individualizado e criterioso¹⁹.

A escolha do fármaco está relacionada com a intensidade, frequência e duração da dor²³. Por não haver um protocolo terapêutico consensual²³ e por conta do amplo arsenal de fármacos, cria-se, de algum modo, uma insegurança clínica para o controle da DTM¹⁹.

A terapia farmacológica em pacientes com DTM é um desafio, pois ainda é largamente empírica e possui poucos estudos que demonstram a eficácia dos agentes farmacológicos. Uma das limitações é que diversos estudos possuem um significativo efeito placebo, além de que os estudos randomizados exibem um “n” amostral pequeno para pacientes com a desordem²⁴.

Por isso, é importante que o CD, em vistas à utilização de fármacos, saiba prescrevê-los, racionalizá-los e conhecer a fundo cada um no processo de prevenção de dores e controle da DTM²⁵.

Esta pesquisa realizou uma revisão de literatura a partir de artigos científicos publicados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs entre os anos de 2010 a 2021. Foram utilizados termos na língua portuguesa e inglesa para uma busca geral por títulos e, por conseguinte, resumos. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos de revisão de literatura, revisões sistemáticas e casos clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos que contemplassem a temática da DTM, levando em consideração principalmente aspectos do tratamento farmacológico. Como critérios de exclusão, foram descartados os artigos em que o desfecho não era a DTM, resumos em congressos e opiniões pessoais. Após a seleção dos artigos, todos os resumos foram lidos e aqueles elencados pertinentes ao assunto, foram separados para leitura de texto completo para o fichamento e início da redação da revisão de literatura.

RESULTADOS

Dentre os artigos que passaram pela análise de títulos e análise de resumos, foram elencados 9 artigos pertinentes de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Dentre esses, 6 correspondem a estudos clínicos randomizados, sendo 5 duplo-cegos. Além disso, um corresponde a uma revisão de literatura e dois correspondem a revisões sistemáticas com metanálise, considerando estudos clínicos randomizados e placebo-controlados. Os estudos apresentam pouca variação quanto ao tamanho amostral, sendo o menor igual a 35 e o maior igual a 60. Os artigos selecionados estão evidenciados na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos que demonstraram ou avaliaram a terapêutica farmacológica para disfunção temporomandibular

| Autores | Objetivo | Metodologia | Resultados |
|--|---|---|---|
| Alencar et al. ²⁶ | Comparar a eficácia da adição da CYC, TZA ou placebo à educação do paciente e a um programa de gerenciamento de autocuidado para pacientes com dor miofascial e que apresentam especificamente dor na mandíbula ao acordar. | 45 pacientes deste estudo de 3 semanas, com diagnóstico de dor miofascial, foram distribuídos aleatoriamente em um dos três grupos: grupo placebo, grupo TZA 4 mg ou grupo CYC 10 mg. Os pacientes foram avaliados quanto a alterações na intensidade, frequência e duração da dor. | Todos os três grupos tiveram redução nos sintomas de dor e melhora da qualidade do sono com base na comparação dos escores de pré-tratamento e tratamento. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na avaliação pós-tratamento. |
| Mujakperuo et al. ¹ | Avaliar a eficácia das intervenções farmacológicas isoladas e em combinação com a terapia não farmacológica sobre alívio da dor em pacientes com DTM crônica. | Ensaio controlado randomizado, nos quais um agente farmacológico foi comparado com placebo para o controle da dor em pacientes com DTM. | Não há evidências suficientes para apoiar ou não a eficácia dos fármacos relatados para o tratamento da dor devido a DTM. Há uma necessidade de mais estudos randomizados controlados bem conduzidos no manejo da DTM. |
| Häggman-Henrikson et al. ²⁷ | Realizar uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS) incluindo uma revisão com metanálise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do tratamento, economia da saúde e aspectos éticos dos tratamentos farmacológicos em pacientes com dor orofacial crônica. | Ensaio controlado randomizado foram incluídos no tratamento em pacientes ≥18 anos com dor orofacial crônica. Os pacientes foram divididos em subgrupos: DTM muscular e DTM articular. | O estudo resume as evidências atuais, embora limitadas pelo pequeno número de estudos que podem ser incluídos, o que reduz a generalização dos resultados. Mesmo com essas limitações, a metanálise possibilitou observar que o relaxante muscular ciclobenzaprina mostrou um efeito positivo no tratamento da dor muscular da DTM. |
| Calderon et al. ³⁰ | Avaliar a eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) e o uso de amitriptilina em pacientes com distúrbios temporomandibulares crônicos. | 47 mulheres (idade média = 35,4 anos) com DTM crônica foram incluídas no estudo e divididas em 4 grupos: amitriptilina; amitriptilina e TCC; placebo e TCC e apenas placebo (controle). Os pacientes foram tratados por 7 semanas consecutivas. As avaliações de acompanhamento foram feitas na 1ª, 7ª e 11ª semana de tratamento. A presença e gravidade da dor, níveis de depressão e qualidade de vida e sono foram medidos. | Os 3 grupos apresentaram melhoras, apesar de não haver diferenças estatísticas significantes. Ao final do controle, os resultados positivos permaneceram para o grupo TCC + Amitriptilina na DTM. Mostraram ainda que essa associação é eficaz na redução dos níveis de depressão e melhora na qualidade de vida. |

Continua...

Tabela 1. Estudos que demonstraram ou avaliaram a terapêutica farmacológica para disfunção temporomandibular – conitnuação

| Autores | Objetivo | Metodologia | Resultados |
|-------------------------------------|--|--|---|
| List e Axelsson ²⁹ | Avaliar a qualidade metodológica das RS sobre gestão da DTM publicadas. | As revisões sistemáticas foram pesquisadas nas bases de dados: Pubmed, Cochran e Bandolier entre 1987 a setembro de 2009. | Há evidências de que a amitriptilina é eficaz no alívio da dor de DTM. |
| Gauer e Semidey ⁹ | Revisar a literatura acerca dos melhores terapêuticos em pacientes com DTM. | A revisão de literatura usou os termos-chave: desordens da articulação temporomandibular, desordens temporomandibulares, dor de cabeça, diagnóstico, acupuntura, tratamento, placas oclusais, ajuste oclusal, farmacoterapia, ensaios controlados randomizados, metanálise, toxina botulínica, diagnóstico diferencial, biofeedback, comportamento cognitivo terapia, fisioterapia e classificação. Ainda foram incluídas pesquisas da biblioteca Cochran, <i>UpToDate</i> , <i>Essential Evidence</i> . | Os relaxantes musculares podem se mostrar benéficos se houver o componente muscular envolvido. Os antidepressivos são tidos como terapêutica de primeira linha na dor crônica associada a DTM. A gabapentina é considerada muito eficaz na dor crônica. |
| Sugimine et al. ³² | Verificar a eficácia da pregabalina quanto à analgesia endógena, principalmente em pacientes com dor (baixa analgesia endógena). | 59 indivíduos saudáveis foram aleatoriamente designados para um grupo pregabalina ou um grupo placebo e 50 deles completaram o estudo. A correlação da CPM inicial com a mudança na CPM foi comparada entre os grupos de pregabalina e placebo. | A CPM afetou significativamente o grupo pregabalina, mas não o grupo placebo (grupo pregabalina $p < 0,001$; grupo placebo: $p = 0,56$) o que indica que a pregabalina tem um efeito analgésico endógeno maior em indivíduos com menor analgesia endógena original. |
| Pramod et al. ² | Avaliar e comparar a eficácia analgésica do placebo e do diazepam em pacientes com desordem temporomandibular. | 35 pacientes com diagnóstico de disfunção temporomandibular foram recrutados. Os pacientes foram colocados em um dos dois grupos placebo ou diazepam aleatoriamente. A intensidade média da dor foi registrada com a escala analógica visual (EAV) no pré-tratamento, no intervalo semanal até a conclusão de um teste de três semanas e na visita pós-tratamento na oitava semana da linha de base. | Uma diminuição estatisticamente significativa ($P < 0,01$) na dor da disfunção temporomandibular no grupo placebo (65%) e uma diminuição estatisticamente significativa ($P < 0,001$) no grupo diazepam (72%) foram observadas na EAV após três semanas de tratamento. A comparação intergrupos não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os grupos. |
| Nitecka-Buchta et al. ³⁶ | Avaliar a eficiência do efeito miorelaxante do canabidiol após a aplicação transdérmica em pacientes com dor miofascial. | 60 pacientes com DTM foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. O grupo 1 recebeu canabidiol transdérmico e o grupo 2 recebeu placebo tópico. A atividade do músculo masseter e a intensidade da dor foram medidos pela eletromiografia de superfície e a EAV, respectivamente, durante 14 dias com aplicações tópicas de duas vezes ao dia. | No grupo 1, a atividade do masseter diminuiu significativamente, sendo 11% à direita e 12,6% nos músculos masseteres esquerdos. No grupo 2, a atividade do masseter foi registrada como 0,23% no músculo masseter direito e 3,3% no esquerdo. A intensidade da dor na EAV foi significativamente diminuída no grupo 1: 70,2% em relação ao grupo 2: redução de 9,81%. |

CYC = Ciclobenzaprina; TZA = Tizanidina; CPM = Modulação condicionada à dor; DTM = Disfunção temporomandibular.

DISCUSSÃO

A terapêutica farmacológica, sendo uma intervenção adjuvante no controle da DTM, tem como objetivo o alívio da sintomatologia dolorosa, controle e retirada do paciente de um quadro de crise crônica¹. Em 90% dos estudos selecionados^{1,2,9,26-30}, observou-se um caráter crônico para a DTM. Nesse sentido, é essencial conhecer e compreender os mecanismos fisiopatológicos da inflamação neurogênica na DTM⁸.

As principais classes farmacológicas pesquisadas foram: relaxantes musculares, anticonvulsivantes, antidepressivos e canabinoides, que em quantidades mínimas estipuladas, modulam a dor^{1,2,9,26-30,32,36,37}. Na maioria dos casos de pacientes com DTM, o manejo consiste em uma abordagem multiprofissional, tendo em vista a complexidade da desordem, seja cognitivo-comportamental, psicológica, emocional e/ou psiquiátrica^{2,5,9}. A discussão desses fatores traz o entendi-

mento da somatização das alterações psicossociais e de como cada paciente enfrenta a DTM no quadro crônico, sendo normalmente um ajuste negativo à condição da desordem, uma vez que esta possui ação no SNC¹⁸.

A contribuição das mudanças ambientais cotidianas, na vida pessoal, emocional e financeira, é tida como um elemento de grande impacto na qualidade de vida de pacientes com DTM, com escores de estresse, ansiedade e catastrofização elevados em relação à manutenção da dor correlacionada à DTM crônica e, conseqüentemente, à qualidade de vida oral, afetando o autocuidado^{4,17,20}. Apesar de não haver muitos estudos cruzando dor crônica, DTM e somatização, é relevante considerar e aprofundar a visão sobre tal interação complexa diante das atividades diárias¹⁶.

Esses achados foram corroborados por um estudo que avaliou condições clínicas, estilo de vida, estresse, ansiedade e níveis de saliva matinal, que mostraram a presença de cortisol significativo em pa-

cientes com DTM crônica, ratificando o estresse como um fator potencial de risco para o desenvolvimento da disfunção muscular e/ou esquelética da ATM e amplificação da sensibilização do SNC¹⁷.

Abordagem farmacológica em disfunção temporomandibular crônica

Dentre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina é muito utilizada contra DTM, e atua inibindo a via serotoninérgica sob os receptores da serotonina, 5-HT₂. Desse modo, por atuarem a partir de SNC, suprimem impulsos nervosos que resultam em alívio da dor musculoesquelética²³.

A tizanidina e a ciclobenzaprina mostraram-se eficazes na melhora da sintomatologia dolorosa muscular associada ao manejo do autocuidado, no entanto não se mostraram superiores ao placebo que foi administrado no estudo²⁶ (Tabela 1). Esse dado revela que além da boa resposta da associação de terapias para o manejo da dor, há de se considerar a multiplicidade de aspectos na DTM, diante dos fatores psicológicos que afetam o desenvolvimento da disfunção na ATM e que podem modular a dor de acordo com o enfrentamento da condição sintomatológica¹⁸ e a presença de mediadores inflamatórios²². Do mesmo modo, em um estudo¹, os relaxantes musculares não se mostraram significativos comparados ao placebo, contrariando um outro estudo²⁷, que evidenciou, apesar das limitações, resultados positivos para DTM miogênica (Tabela 1). Essa contraposição de resultados em diferentes estudos, revela não só a pluralidade de aspectos na DTM, mas também a dificuldade do correto diagnóstico, a experiência terapêutica empírica e o “n” amostral pequeno.

A ciclobenzaprina associada ao manejo de autocuidado se mostrou superior, comparada a diazepam e placebo²⁸ (Tabela 1). Esse achado não revela necessariamente que o diazepam não proporciona efeitos positivos, pois possui efeitos inibitórios potencializados por meio da ação nos receptores GABA adrenérgicos (Ácido gama-aminobutírico), que amenizam os efeitos nos músculos, mas remete ao mecanismo de ação que o relaxante muscular possui de suprimir o espasmo no músculo associado ao gerenciamento de cuidados com a terapia cognitiva comportamental (TCC), o que aumenta as chances de remissão de dores por conta da conexão de terapias.

Os efeitos adversos evidenciados nos estudos com tizanidina, ciclobenzaprina e placebo foram: sonolência, boca seca e fadiga. São efeitos que regredem transitoriamente em poucos dias. Para a sonolência os percentis da tizanidina, ciclobenzaprina e placebo foram 73%, 53% e 13%, respectivamente. Para a boca seca foram 79%, 60% e 33%, respectivamente, e para fadiga foram 20%, 27% e 20%, respectivamente²⁶.

A amitriptilina tem se mostrado eficaz e segura para o controle da DTM, mesmo com algumas limitações de estudos²³. A amitriptilina atua por meio da inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, prolongando os efeitos analgésicos por conta do acúmulo dessas monoaminas na fenda sináptica²³ e que proporciona efeitos analgésicos em quantidades mínimas e ideais²³.

Uma revisão sistemática de literatura (RSL)²⁹ evidenciou a eficácia da amitriptilina em comparação ao placebo, bem como outro estudo³⁰, porém nesse caso associada à TCC. Na RSL, 3 estudos clínicos foram abordados, com distintos resultados, sendo um superior ao placebo, um moderado na melhora das dores ligadas a DTM e outro com pouca melhora comparando-se a amitriptilina ao placebo,

substância inerte²⁹ (Tabela 1). De modo geral, a amitriptilina possui efeitos desejáveis e adequados para o controle da dor por seus efeitos analgésicos e, quando associada a outra terapia, aumenta ainda mais as taxas de sucesso desse controle, justificado pelo manejo de uma dor crônica, normalmente multifatorial.

Os antidepressivos já são utilizados por muitos pacientes para diversos distúrbios e transtornos e, inclusive, para a dor crônica e para as alterações de cunho psiquiátrico³⁰. Quando associados a outros fármacos, podem elevar os riscos adversos que necessitam de abordagens na cavidade oral, diante de suas repercussões. Os antidepressivos tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina, são os mais relevantes para a cavidade oral³⁰.

Doses de amitriptilina acima de 25 mg tendem a proporcionar efeitos analgésicos maiores, porém com maiores efeitos adversos³¹. Os ADTs têm forte influência inibitória na secreção salivar, diante dos efeitos anticolinérgicos^{19,34}, o que propicia um meio ideal de mucosa seca para a incidência de infecções orais como: candidíase, doença periodontal, cárie dentária³⁰, além de infecções em glândulas salivares³¹ e para a síndrome serotoninérgica quando associada à ciclobenzaprina ou tizanidina²⁷, que induzem o aumento da pressão e dos batimentos cardíacos, e a sensação de mal-estar.

Em se tratando de anticonvulsivantes, a gabapentina, nos estudos analisados, apesar de mais utilizada em dores neuropáticas periféricas, foi utilizada em pacientes com dor crônica referente a DTM, sendo superior ao placebo¹⁹ (Tabela 1). A gabapentina revelou resultados significativos comparada ao placebo para os sintomas de dor, hiperalgesia do músculo mastigatório e o impacto da mialgia crônica diária⁹. Isso mostra a ação análoga ao neurotransmissor GABA, porém no receptor GABA_B, que permite a abertura dos canais de Ca⁺⁺ e K⁺, que induzem a hiperpolarização neuronal, relaxando a musculatura mastigatória²³. Ademais, a pregabalina foi encontrada em apenas um estudo, porém em indivíduos com DTM aguda, o que demonstrou a eficácia deste fármaco em produzir analgesia em indivíduos com uma capacidade menor de modular os níveis de dor³² (Tabela 1). Normalmente a pregabalina inibe a liberação do neurotransmissor excitatório, por meio da ligação com a subunidade alfa 2 dos canais de cálcio³².

A CPM (Modulação Condicionada à dor) e a DNIC (Controle Inibitório Difuso) avaliam a capacidade de um indivíduo reduzir ou inibir a dor e mensurar a analgesia endógena³². Essas medidas foram utilizadas para os sujeitos que foram administrados com placebo e pregabalina³². Os dados revelaram que a pregabalina possui um efeito analgésico endógeno mais eficaz para indivíduos com menor capacidade de modular a dor, ou seja, além do fármaco depender da analgesia endógena³², é um quadro típico daqueles que possuem dores crônicas e têm a CPM com eficiência reduzida, como em caso de DTM³⁵.

A pregabalina comparada ao placebo elucidou alguns efeitos adversos como: tontura, 13% para o grupo pregabalina e 0% para o placebo; dor de cabeça, 29% para o grupo pregabalina e 12% para o placebo; e boca seca, 4% para pregabalina e 0% para o placebo³².

Em um estudo², o diazepam 5 mg não demonstrou diferença estatística significativa, quanto à analgesia, sobre o placebo² (Tabela 1). Isso ratifica que o placebo pode ser considerado um importante agente no manejo de estratégias em pacientes com DTM². Em contrapartida, quando a abertura de boca foi analisada, notou-se que o grupo diazepam prevaleceu nas 3 primeiras semanas e se estabilizou em 5 semanas, ou seja, em um curto período de intervenção,

houve melhora na abertura de boca e sensibilidade muscular². Os anticonvulsivantes devem ser prescritos com cautela, pois o seu uso indiscriminado causa dependência³³.

O uso de canabinoides medicinais é amplamente discutido por seus efeitos anti-inflamatórios e por suas propriedades antinociceptivas³⁶. Os canabinoides atuam em receptores relacionados ao SNC (CB1) e ao sistema imunológico (CB2), com aplicabilidade em dores crônicas, melhorando o humor e conferindo sedação e relaxamento^{36,37}. Da folha da *Cannabis sativa*, obtém-se duas substâncias com importância clínica: o canabidiol, não psicoativo, já que não altera memória e cognição, e o delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), psicoativo, e, por isso, limita-se o seu uso^{36,38}.

Um estudo³⁶ evidenciou uma redução significativa no Grupo 1 quanto a atividade muscular e a intensidade de dor no músculo masseter, comparado ao Grupo 2 quanto a dor miofascial (Tabela 1). Apesar da limitação das publicações de artigos com canabidiol voltados à dor relacionada a DTM, foi observado que pela natureza lipofílica da substância, a via transdérmica foi a escolha mais adequada, em vistas às biodisponibilidades sistêmicas reduzidas pela via inalatória (31%) e aerossol por via oral (6%)³⁶. Além disso, a via transdérmica permite uma administração por um maior tempo em quantidades mínimas e eficazes no local de aplicação, o que reduz os efeitos adversos, melhora a eficácia e a segurança dos pacientes³⁶.

CONCLUSÃO

O CD é um agente importante na aquisição de conhecimento sobre a prescrição de fármacos de controle central da DTM. Portanto, deve conhecer não só os fatores de risco, como também os fármacos mais usuais para o controle dos sintomas, propiciando segurança na racionalização, diante da cronicidade da condição, a fim de prevenir agravos, bem como ter respaldo, entendimento e experiência suficiente para o diagnóstico, acompanhamento, encaminhamento e abordagem individualizada.

A terapêutica farmacológica tem mostrado sua eficácia analgésica no controle da dor em pacientes com a DTM, principalmente de cunho crônico, associada ao estresse, ansiedade e às interações neurogênicas, apesar dos poucos estudos clínicos com fármacos de ação central e com uma metodologia de qualidade disponíveis na literatura, sendo necessário mais estudos publicados.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Bárbara Lúcia da Silva Pereira

Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição

Bruno Pereira Alves

Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Fernanda Paiva Fiedler

Coleta de Dados, Investigação, Visualização

REFERÊNCIAS

1. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Oral Health Group*, organizador. *Cochrane Database Systematic Rev*. 6 de outubro de 2010 [citado

- 20 de outubro de 2022]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004715.pub2>.
2. Pramod GV, Shashikanth MC, Shambulingappa P, Lele S. Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: a double blind randomized clinical trial. *Indian J Dent Res*. 2011;22(3):404-9.
3. Calixtre LB, Moreira RFC, Franchini GH, Albuquerque-Sendin F, Oliveira AB. Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *J Oral Rehabil*. 2015;42(11):847-61.
4. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Med Pharm Rep*. 2015;88(4):473-8.
5. Feng J, Luo M, Ma J, Tian Y, Han X, Bai D. The treatment modalities of masticatory muscle pain a network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(46):e17934.
6. de Oliveira-Souza AIS, de O Ferro JK, Barros MMB, Oliveira DA. Cervical musculoskeletal disorders in patients with temporomandibular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(4):84-101.
7. Silva GCB, Viana EP, Medeiros FL, Alves LNS, Vasconcelos MG, Vasconcelos RG. Distúrbios intracapsulares da articulação temporomandibular: da semiologia à terapêutica: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev*. 2021;10(3):e12510313189.
8. Furquim BD, Flamengui LMS, Conti PCR. TMD and chronic pain: a current view. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(1):127-33.
9. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):378-86.
10. Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14(1):37.
11. Wiekiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiao YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2015;16(1):106.
12. Cavalcante SK da S, Linhares NP, Couto MP de FA, Santiago TF, Lima KKC, Dinelly Pinto ACM. Abordagem terapêutica multidisciplinar para o tratamento de dores orofaciais: uma revisão de literatura. *Braz J Dev*. 2020;6(7):44293-310.
13. Talaat WM, Adel OI, Al Bayatti S. Prevalence of temporomandibular disorders discovered incidentally during routine dental examination using the Research Diagnosis Criteria for Temporomandibular Disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(3):250-9.
14. Zanato S. Avaliação da toxina botulínica tipo A no controle da dor orofacial: revisão de literatura. 2019;20.
15. Bussadori SK, Motta LJ, Horliana ACRT, Santos EM, Martimbiano ALC. The current trend in management of bruxism and chronic pain: an overview of systematic reviews. *J Pain Res*. 2020;13:2413-21.
16. Manfredini D, Winocur E, Ahlberg J, Guarda-Nardini L, Lobbezoo F. Psychosocial impairment in temporomandibular disorders patients. RDC/TMD axis II findings from a multicentre study. *J Dent*. 2010;38(10):765-72.
17. Staniszewski K, Lygre H, Bifulco E, Kvinnslund S, Willassen L, Helgeland E. Temporomandibular disorders related to stress and HPA-Axis regulation. *Pain Res Manag*. 2018;2018:1-7.
18. Canales GDLT, Guarda-Nardini L, Rizzatti-Barbosa CM, Conti PCR, Manfredini D. Distribution of depression, somatization and pain-related impairment in patients with chronic temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*. 2019;27:e20180210.
19. Filho RAB, Ramacciotti TC, Fregni F, Sena EP. Tratamento farmacológico da dor do temporomandibular muscular: uma revisão sistemática. *Rev Cienc Med Biol*. 2012;11(2):249-54.
20. Asquini G, Bianchi AE, Borromeo G, Locatelli M, Falla D. The impact of Covid-19-related distress on general health, oral behaviour, psychosocial features, disability and pain intensity in a cohort of Italian patients with temporomandibular disorders. Michiels S, organizador. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245999.
21. Bayat M, Abbasi A, Noorbala A, Mohebbi S, Moharrami M, Yekaninejad M. Oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders: a case-control study considering psychological aspects. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(1):165-70.
22. Yi Y, Zhou X, Xiong X, Wang J. Neuroimmune interactions in painful TMD: mechanisms and treatment implications. *J Leukoc Biol*. 2021;110(3):553-63.
23. Villela C. Disfunções temporomandibulares: atualização farmacológica. *Rev Flum Odontol*. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/30515>. 2018;49:1-19.
24. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy: pathophysiology of TMD pain. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):391-410.
25. Melo GM. Terapia farmacológica em disfunções temporomandibulares: uma breve revisão. *Rev Dent On*. 2012;10(21):35-40.
26. Alencar F, Viana P, Zamperini C, Becker A. Patient education and self-care for the management of jaw pain upon awakening: a randomized controlled clinical trial comparing the effectiveness of adding pharmacologic treatment with cyclobenzaprime or tizanidine. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(2):119-27.
27. Häggman-Henrikson B, Alstergren P, Davidson T, Högestätt ED, Östlund P, Tra-naeus S. Pharmacological treatment of oro-facial pain - health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2017;44(10):800-26.
28. Delgado AH, Almeida A, Félix SA. DTM do ponto de vista farmacológico: rever as revisões. 2016 [citado 20 de outubro de 2022]; Disponível em: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.19159.47523>

29. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses: management of TMD. *J Oral Rehabil.* 2010;37(6):430-51.
30. Calderon P dos S, Tabaquim M de LM, Oliveira LC de, Camargo APA, Ramos Netto T de C, Conti PCR. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders: a pilot study. *Braz Dent J.* 2011;22(5):415-21.
31. Fratto G, Manzon L. Use of psychotropic drugs and associated dental diseases. *Int J Psychiatry Med.* 2014;48(3):185-97.
32. Sugimine S, Saito S, Araki T, Yamamoto K, Obata H. Endogenous analgesic effect of pregabalin: a double-blind and randomized controlled trial. *Eur J Pain.* 2017;21(6):997-1006.
33. Dourado DC, Gonçalves EF e S, Melo Filho R de O, Poltronieri LC, Dourado VC, Frigo L. Treatment of chronic pain in dentistry using anticonvulsants. *RGO.* 2016;64(4):447-52.
34. Martin WJMM, Perez RSGM, Tuinzing DB, Forouzanfar T. Efficacy of antidepressants on orofacial pain: a systematic review. *Int J Clin Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(12):1532-9.
35. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):611-5.
36. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O. Myorelaxant effect of transdermal cannabidiol application in patients with tmd: a randomized, double-blind trial. *J Clin Med.* 2019;8(11):1886.
37. Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60(5):677-90.
38. Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):463-77.

