

FACSETE
Faculdade de Sete Lagoas

CONCEIÇÃO VINAGRE PINTO FILHA

WILSON BAMBIRRA JÚNIOR

**ESTUDO COMPARATIVO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDE DE USO ORAL E TÓPICO/TRANSDERMICO
EM DISTÚRBIOS TEMPOROMANDIBULARES.**

BELO HORIZONTE – MG
2019

**CONCEIÇÃO VINAGRE PINTO FILHA
WILSON BAMBIRRA JÚNIOR**

**ESTUDO COMPARATIVO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDE DE USO ORAL E TÓPICO/TRANSDERMICO
EM DISTÚRBIOS TEMPOROMANDIBULARES.**

Monografia apresentada ao curso *Lato Ssensu* da FACSETE como requisito parcial para a conclusão do curso de especialização.
Área de concentração: DTM/DORF.
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Januzzi

**BELO HORIZONTE-MG
2019**

Conceição Vinagre Pinto Filha
Wilson Bambirra Júnior

Estudo comparativo da utilização de anti-inflamatório não esteroide de uso oral e tópico/transdermico em Distúrbios Temporomandibulares.

DATA DA APROVAÇÃO:22.03.2019

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Januzzi

Professor Dr. Eduardo Januzzi

Professor Rafael Tardin

Professor Nilton Ruste de Carvalho Júnior

Belo Horizonte 2019.

A maior recompensa para o trabalho do
homem não é o que ele ganha com isso,
mas o que ele se torna com isso.

John Ruskin

RESUMO

O sintoma mais frequente na disfunção temporomandibular é a dor. E a utilização de anti-inflamatórios é primordial no tratamento uma vez que permite a remissão da sintomatologia e melhora do quadro geral do paciente. AINES de utilização tópica tem sido proposto como uma nova abordagem para o tratamento de DTM, pois, além de possuir a mesma função da utilização de medicamento via oral, evita diversos efeitos indesejáveis que o fármaco pode causar. Para comparar a utilização de AINES via oral e tópico/transdermico em DTM foi realizado uma revisão bibliográfica narrativa na base de dados PubMed, MEDLINE, EMBASE, SciELO, utilizando-se termos MeSH, publicados entre 1983-2019 que continham palavras chaves “AINES”, “Distúrbios Temporomandibulares”, “Tópico”, “emplastro”, “Tenoxicam”, “creme”, “Diclofenaco”, “Cetoprofeno”, “gel”, “analgésico”, “Transdermico”. Foi realizada combinação dos termos e não foi excluído nenhum artigo de diferentes línguas. Foram selecionados os artigos que continham ensaios clínicos, estudos comparativos, revisões, estudo caso controle. Concluiu-se que AINES de uso tópico/transdermico são uma opção segura e tem um papel coadjuvante na redução da sintomatologia dolorosa nos casos de pacientes portadores de DTM.

Palavras-chave: AINES, distúrbios temporomandibulares, tópico, emplastro, Tenoxicam, creme, Diclofenaco, Cetoprofeno, gel, analgésico, transdermico.

ABSTRACT

The most frequent symptom in temporomandibular dysfunction is pain. And the use of anti-inflammatories is paramount in the treatment of a person that allows the remission of the symptomatology and the improvement of the general health of the patient. NSAIDs for topical/transdermal use have been allocated as a novel approach to the treatment of TMD because, in addition to being out of use of some oral route, due to avoidance and undesirable effects that the drug can cause. To compare the publication of oral and topical NSAIDs in TMD, a narrative bibliographic review was performed in the PubMed, MEDLINE, EMBASE, SciELO databases between 1983-2019 that contained the key words "NSAIDs", "Temporary Disturbances", "Topic", "patche" "Tenoxicam", "cream", "Diclofenac", "Ketoprofen", "gel", "analgesic", "transdermal". A combination of terms was performed and no articles of different languages were excluded. Articles containing clinical trials, comparative studies, reviews, case control study were selected. It was concluded that topical / trandermic NSAIDs are a safe and has a supporting role in reducing painful symptomatology in patients with TMD.

Key words: NSAIDs, temporomandibular disorders, topical, patche, tenoxicam, cream, diclofenac, ketoprofen, gel, analgesic, transdermal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES- Anti-inflamatório não esteroidal

ATM – Articulação temporomandibular

DORF- Dores orofaciais

DTM – Disfunção temporomandibular

EC – Estrato córneo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DESENVOLVIMENTO	11
2.1 A estrutura da pele	14
2.2 Absorção transdérmica	15
3 CONCLUSÃO	18
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A Academia Americana de Dor Orofacial classifica como Distúrbio Temporomandibular (DTM) disfunções que envolvem a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e estruturas associadas (**ASSIS *et al.*, 2012, FRARE & NICOLAU, 2008**).

Apesar de muito já se ter estudado sobre as DTM's, pouco se conseguiu esclarecer e definir sobre sua etiologia, mecanismo e tratamento pois apresentam caráter multifatorial e o seu tratamento geralmente é abordado multidisciplinarmente. Além disso, as DTM's podem ser agudas ou crônicas, assumindo características e comportamento diferentes, influenciando no diagnóstico e tratamento (**SARLANE *et al.*, 2004**).

Os sinais e sintomas mais comuns da DTM são a presença de ruídos articulares, limitação da abertura bucal, desvio no padrão de movimentos mandibulares e dor orofacial (**FRARE & NICOLAU, 2008; ANDRADE & FRARE, 2008**). Devido a sua etiologia multifatorial, hábitos parafuncionais como estresse, traumas e ansiedade, podem exacerbar o quadro inflamatório de distúrbios temporomandibulares crônicos (**GENCER *et al.*, 2014**).

Grande parte da sintomatologia provocada pela DTM desaparece ao longo do tempo embora, para um número significativo de pacientes, essa pode permanecer por um ano ou mais. Estudos epidemiológicos demonstram a prevalência de 33% de no mínimo um sintoma de dor que envolve a face ou a articulação Temporomandibular. E a prevalência de 75% da população se os sinais articulares incluírem barulhos, movimento assimétrico de abertura e fechamento bucal, e dor a palpação (**SIMON *et al.*, 2004**). O que de acordo, com AL-JUNDI *et al.* (2008), aproximadamente de 5% a 10% da população terá a perpetuação da sintomatologia envolvendo a ATM e irá procurar assistência profissional em algum momento de suas vidas.

O tratamento visa a redução da dor e melhora da função do sistema estomatognático. Para isso são instituídas terapias não invasivas como o autocuidado, terapia física, a aplicação de aparelhos como ultrassom e tens e a utilização de medicamentos para o alívio dos sintomas dolorosos nas DTM's. Os agentes farmacológicos mais eficazes para o tratamento de DTM incluem

analgésicos, drogas não esteroides anti-inflamatórias (AINES), opióides, corticosteroides, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivos e benzodiazepínicos (**WRIGHT, 2010**).

A dor causada pelo processo inflamatório presente em pacientes portadores de osteoartrite e disfunção temporomandibular ocorre devido a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, que atuam promovendo a vasodilatação prolongada, aumento do fluxo sanguíneo e sensibilização de substâncias, como bradicinina, histamina e serotonina, capazes de aumentar a permeabilidade vascular e ativar as terminações nervosas e assim perpetuando o quadro inflamatório (**TANNENBAUN et al., 1996**). O quadro álgico presente nas DTM's, de modo geral, é um dos fatores de motivação para que o paciente procure por um profissional para tratamento, que deve ser baseado na causa da disfunção, tendo maior aceitação ao tratamento proposto quando o mesmo percebe a remissão da sintomatologia dolorosa (**FRARE & NICOLAU, 2008**).

Atualmente os protocolos recomendam a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais que atuam como inibidores das enzimas cicloxigenases (COX) e, por conseguinte, reduzem a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanas. As enzimas COX são classificadas como COX-1, ditas constitutivas uma vez que auxiliam na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e na modulação do fluxo plasmático real (**KLIPPEL et al.,2001**). A enzima COX-2 são constituintes do cérebro, rins, ossos e intestinos e também é induzida em tecidos inflamados. Sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço eletrolítico (**ELAINE et al.,2008**).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) atuam principalmente, no alívio da dor, através da inibição da COX-2. Entretanto a sua utilização associada a dose esta associada a ocorrência de efeitos indesejáveis gastrointestinais que incluem úlceras, perfurações e sangramentos (**GABRIEL et al.,1991**). Além disso, tanto anti-inflamatórios seletivos e não seletivos de COX-2 tem sido associado a eventos cardiovasculares, toxicidade renal, e efeitos hepatotóxicos que são dependentes da dose e duração de sua utilização. (**ALTMAN & BARKIN, 2009**).

Em relação aos riscos dose dependentes dos anti-inflamatórios não esteroidais orais, os protocolos atuais da Liga Europeia Contra Reumatismos (EULAR) e a Sociedade Internacional de Pesquisa de Osteoartrites (OARSI)

declaram que AINES de uso tópico são mais bem tolerados em pacientes que possuem disfunção temporomandibular principalmente para dor de leve a moderada quando comparados com AINES de uso oral (**ZHANG et al., 2009**).

Os anti-inflamatórios não esteroidais de administração por via tópica vem sendo utilizados por terem o mesmo mecanismo de ação, atuando localmente o que reduz potencialmente os efeitos adversos sistêmicos dos anti-inflamatórios não esteroidais administrados por via oral e evitam interações medicamentosas. Embora as drogas utilizadas por via tópica proporcionem efeitos terapêuticos locais com baixo risco, vários fatores interferem na sua absorção via transdérmica (**SENYE et al., 2012**).

O principal objetivo desse estudo foi revisar a literatura sobre a eficácia do anti-inflamatório não esteroide de uso tópico/transdérmico em relação ao de uso oral em distúrbios temporomandibulares, sem a intenção de caracterizar-se como uma revisão sistemática.

2. DESENVOLVIMENTO

Os sinais e sintomas presentes em disfunção temporomandibular (DTM) e dores orofaciais (DORF) incluem dores agravadas pela função, diminuição de mobilidade articular, sensibilidade a palpação da capsula articular e nos músculos mastigatórios. A utilização de AINES por via oral são comumente empregados para remissão da sintomatologia, embora quando utilizado por longos períodos, apresentam efeitos indesejáveis como gastrite, úlcera duodenal, nefrotoxicidade, aumento de pressão arterial e ainda, potencial interação a outras medicações. A administração de AINES tópico tem sido recomendada como uma rota alternativa para tratamento, uma vez que possuem menor potencial de causar efeitos adversos, menor interação medicamentosa, e ainda a possibilidade de tratar pacientes com intolerância a medicações via oral.

Existem diversos estudos (**TOWHEED, 2006; ALTMAN & BARKIN, 2009; SENYE et al., 2012; HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017**) da utilização de AINES tópico em joelhos, pulso, mãos e quadril, entretanto a eficácia dessa via em casos de pacientes portadores de DTM ainda é pouco estudada.

Foi realizado uma busca na literatura em base de dados como PubMed,

MEDLINE, EMBASE, SciELO publicados entre 1983-2019 com o uso das seguintes palavras chave (DeCS/MeSH) cruzadas entre si: “AINES”, “Distúrbios Temporomandibulares”, “Tópico”, “emplastro”, “Tenoxicam”, “creme”, “Diclofenaco”, “Cetoprofeno”, “gel”, “analgésico”, “transdermico”. Foram selecionados os artigos que continham ensaios clínicos, estudos comparativos, revisões, estudo caso controle na língua portuguesa, inglesa e espanhol.

Como fatores etiológicos na patogênese de distúrbios temporomandibulares, sinais e sintomas estão relacionados a dor durante a mastigação, menor amplitude de abertura bucal, crepitação, aumento de sensibilidade a palpação da cápsula articular da ATM, dor nos músculos mastigatórios, e alterações radiográficas nos processos condilares da mandíbula, fossa e eminência (erosão, osteófitos, aplainamento, e esclerose) **(OKESON 2005, OKESON 2008, TANAKA *et al.*, 2008)**.

A maioria dos AINES são ácidos fracos facilmente absorvidos no trato gastrointestinal, com picos de concentração entre 1-4h. Ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas (95-99%) e sofrem metabolismo hepático e excreção renal. São comumente utilizados para controle do quadro algico uma vez que seu mecanismo de ação busca a diminuição de prostaglandinas, tromboxanas e prostaciclina que produzem as enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). **(SENYE *et al.*, 2012)**. Mas quando utilizado por longos períodos pode produzir efeitos indesejáveis como náusea, dificuldade de digestão, gastrite, úlceras duodenais e sangramentos, aumento da pressão arterial, e toxicidade renal **(LYNCH & WATSON, 2006)**.

A terapia farmacológica é a primeira linha de ação no tratamento da dor ocasionada por DTM, porém vários efeitos colaterais indesejados podem ocorrer, sendo contra-indicada em pacientes idosos e com comprometimento sistêmico. A aplicação tópica constitui o único método de uso de medicamentos sem ocorrências de efeitos colaterais. O uso de medicação tópica tem potencial para promover alívio da dor em processos algicos orofaciais, além de demonstrar um risco reduzido de efeitos colaterais. **(PLAZA – VILLEGAS *et al.*, 2012)**.

Businco *et al.* (2004) compararam o efeito da utilização de anti-inflamatório não esteroideal tópico com o uso sistêmico via oral em pacientes adultos que apresentavam disfunções temporomandibulares. Os 36 pacientes foram divididos em dois grupos. No primeiro grupo foi ministrado 50 mg de diclofenaco comprimidos por via oral, duas vezes ao dia durante 14 dias, e no segundo grupo foram

ministradas 10 gotas de solução tópica de diclofenaco 16mg/ml, quatro vezes ao dia durante 14 dias. Como resultado não houve diferença significativa entre os dois grupos, pois todos os pacientes relataram alívio da dor. Foi demonstrado nesse estudo que os anti-inflamatórios não esteroidais são efetivos no alívio dos sintomas de disfunção temporomandibular, e que os anti-inflamatórios não esteroidais tópicos apresentam a vantagem de não causar efeitos adversos sistêmicos.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, Lobo et al., (2004) avaliaram a eficácia do creme tópico Theraflex-ATM (Cetoprofeno e Lidocaína - nababo/Rx, San Mateo, CA) em 52 pacientes com dor no musculo Masseter e na ATM. Os pacientes foram instruídos a aplicar o creme sobre o musculo Masseter ou sobre a ATM duas vezes ao dia por duas semanas e, um grupo placebo foi instruído a aplicar apenas o creme, sem o componente ativo. Os pacientes foram avaliados antes (basal), 10 e 15 dias após a aplicação do creme e, cinco dias após a interrupção do tratamento (follow-up). No grupo em que o Theraflex-ATM foi aplicado houve uma diminuição significativa nos níveis de dor relatados, em relação ao basal, em todos os momentos avaliados. Para o grupo placebo, não foram encontradas diferenças significativas entre os diferentes períodos de tempo. Além disso, os autores relatam que não houve evidência de efeitos colaterais menores, tais como irritação da pele. Os resultados sugerem que o Theraflex-ATM (creme tópico) é seguro e eficaz para reduzir a dor no musculo masseter e na ATM.

Estudo publicado por Li, *et al.*, (2009) comparou a eficácia de uma pomada tópica (Ping On Ointment Company Limited, Hong Kong) contendo ervas naturais da medicina chinesa no tratamento da dor muscular mastigatória e da ATM. Tratou-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, onde 55 indivíduos com dor na ATM e/ou músculos da mastigação receberam a pomada ou placebo durante quatro semanas. Os indivíduos foram avaliados quanto à intensidade da dor utilizando a escala analógica visual, no início e após 4 semanas de tratamento. Foi verificado que a pomada reduziu significativamente os sintomas de dor na ATM e/ou músculos mastigatórios.

A utilização de AINES de uso tópico tem sido considerado como uma via de administração alternativa uma vez que produz menos efeitos colaterais e permite o tratamento de pacientes intolerantes a medicamentos orais e com alterações gástricas (**TANNENBAUM et al., 2006; TOWHEED,2006**).

Para avaliação da eficácia do Naproxeno tópico como adjuvante no

tratamento da dor miofascial foram avaliados 14 pacientes que apresentavam trigger points ativos no músculo masseter. Foram divididos em dois grupos, um recebeu gel tópico contendo Naproxeno e outro grupo recebeu gel tópico placebo para ser aplicado três vezes ao dia durante quatorze dias. Foi utilizada escala visual de dor para registro da percepção de dor e os pacientes foram orientados a preencher um diário de dor. Ao término do estudo não houve diferença significativa entre os dois grupos avaliados (PADILLA & MORA, 2005).

Desta forma, muitos relatos (**STEIN 1993; YOKOMIZO & SAGITANI, 1996; BUSINCO et al., 2004; LOBO et al., 2004; LI et al., 2009; STEIN & LANG, 2009**) de estudos sobre a ação local de medicamentos anti-inflamatórios destacam a possibilidade de evitar os efeitos adversos causados pela administração oral, principalmente pelos distúrbios gastrintestinais e cardiovasculares decorrentes desta via. Isto se torna ainda mais grave quando se considera que os anti-inflamatórios são administrados por longos períodos, sendo assim desejável reduzir as reações adversas e os efeitos colaterais.

A pele tem sido descrita como uma biomembrana que funciona como uma barreira entre o organismo e o meio externo e é uma importante via de administração uma vez que permite a circulação sistêmica do medicamento. Devido a natureza do tecido epitelial de funcionar como barreira protetora, certas drogas de absorção transdérmica necessitam de propriedades físicas e químicas que permitem uma melhor absorção e distribuição pelo organismo (**VAILE & DAVIS, 1998**).

2.1 A estrutura da pele

A pele humana é um dos maiores órgãos do corpo humano atingindo 16% do peso corporal. Possui funções como informar ao sistema nervoso central (SNC) situações sobre o ambiente através das terminações nervosas sensitivas; colabora com a termorregulação do corpo por meio dos vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo. As glândulas sudoríparas participam também da termorregulação e excretam substâncias presentes no organismo. É essencialmente composta de duas principais camadas conhecidas como camada epitelial, epiderme, que é a mais externa e não possui vascularização. A camada mais interna, derme, contém um rico suprimento de capilares, fibras nervosas, glândulas sudoríparas e sebáceas, e folículos capilares que são suportados por um tecido irregular conectivo, as papilas

dérmicas. A epiderme pode ainda ser dividida em varias camadas anatômicas que possuem diferentes estágios de diferenciação celular, uma vez que células tronco presentes na membrana basal situada na interface entre derme e epiderme migram em direção a superfície da pele **(ODLAND, 1983; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017)**.

O estrato córneo (EC), a camada mais superficial da epiderme; é a fase final da diferenciação celular e é formado por diversas células mortas (75-80%) envoltas por uma matriz lipídica (5-15%). Juntos formam uma densa camada de queratinócitos que protegem o organismo contra a perda de água e atrito e ainda como isolante para a penetração de substâncias. O EC possui menor permeabilidade a água aproximadamente 1000 vezes que a maior parte das outras membranas biológicas no corpo humano. Essa barreira física se deve pela composição lipídica contendo o EC que juntos formam uma matriz lipídica intercelular que circundam os queratinócitos **(SUHONEN *et al.*, 1999)**. O estrato córneo é frequentemente caracterizado como “paredes de tijolos” onde os queratinócitos seriam os tijolos e os lipídios intercelulares a argamassa **(MARJUKKA *et al.*, 1999)**.

2.2 Absorção transdermica

Acredita-se que a absorção transdermica ocorra passivamente através da passagem do fármaco entre os queratinócitos e a matriz lipídica (transcelular), entre a matriz lipídica que envolve os queratinócitos (intercelular), transfolicular (glândulas sudoríparas ou sebáceas e folículos pilosos) e mistas. Drogas com baixa capacidade de penetração utilizam a via de derivação, onde ocorre modificação físico-química em pró-fármacos, que facilitam a penetração por difusão através da utilização de tenso ativos, lipossomas e micro emulsões **(YANG *et al.*, 2019)**.

A penetração pela pele de um fármaco resulta da ação direta dessa sobre o estrato córneo. Esse é composto de aproximadamente 40% de proteína (principalmente queratina) e 40% de água, com caráter lipídico, pela presença de triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e fosfolipídeos. Esse conteúdo lipídico está concentrado na fase extracelular do EC, sendo o componente majoritário da membrana celular. A principal via de absorção de fármacos transdermicos ocorre

através dos canais intercelulares onde o componente lipídico e o seu tamanho molecular são considerados determinantes na primeira etapa da absorção. Embora alguns autores (**GOATES & KNUTSON, 1993; LADEMANN et al.,2019**) sugerem que componentes hidrofílicos penetram pela região hidrofílica dos queratinócitos e pela matriz lipídica. Com isso substâncias que apresentam simultaneamente solubilidade aquosa e lipídica são boas candidatas para difusão através do estrato córneo, epiderme e derme e conseqüentemente com maior efeito sobre o organismo.

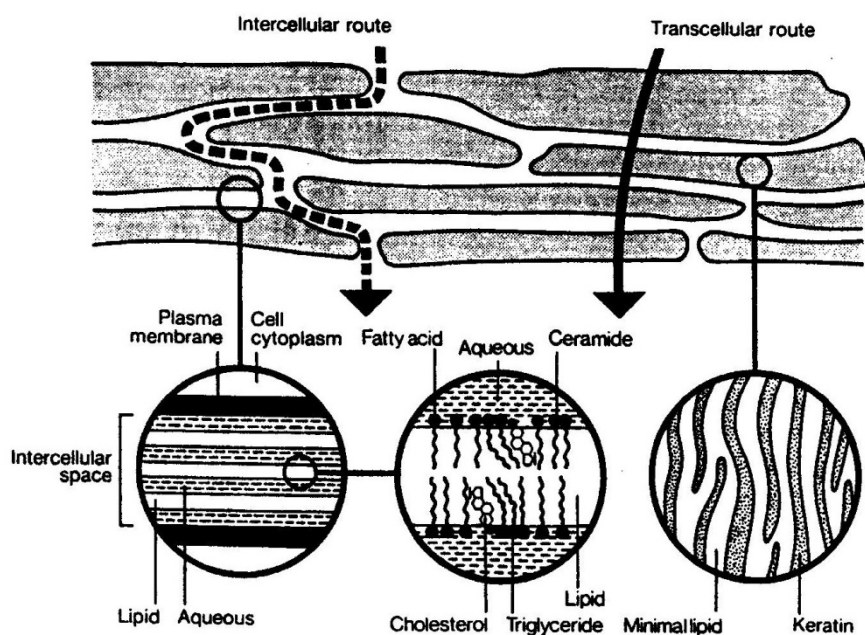


Fig.1. Esquema representando as vias de absorção através do estrato córneo, queratinócitos e matriz lipídica intercelular (via transcelular) e a via pela matriz lipídica entre os queratinócitos (via intercelular). Reproduzido do *Journal of Contolled Release,6,Barry, Mode of action of penetration in human skin,85-97, Copyright (1987).*

Uma vez que o estrato córneo é ultrapassado, o fármaco atingirá a epiderme profunda e posteriormente a derme, que é ricamente vascularizado, e com isso será distribuído pela circulação geral.

Fatores como concentração do veículo, solubilidade aquosa, coeficiente de partição óleo/água que se estabelece entre o estrato córneo e o veículo, seu peso molecular, constante de dissociação, natureza do veículo e condições da pele determinam a velocidade de fluxo de uma molécula através do estrato córneo (**PANDA et al., 2019**).

As formulações lipossolúveis de AINES tópico são melhores absorvidos uma

vez que atravessam a barreira cutânea e se tornam mais biodisponíveis alcançando concentrações eficazes nos tecidos inflamados subjacentes ao local da aplicação e no líquido sinovial das articulações. A sua ação analgésica e anti-inflamatória está relacionado a supressão local da síntese de prostaglandinas e por isso e diminuem a sintomatologia dolorosa e a melhora da função **(MCPHERSON & CIMINO, 2013)**.

Os principais fatores que influenciam a eficácia de absorção transdérmica são a adesão do paciente, a concentração e formulação do emplastro, a área exposta para medicação, frequência de exposição, e condições da pele determinarão a eficácia e concentração da formula no sítio de atuação **(HEYNEMAN & LAWLESS-LIDAY, 2000)**.

A utilização de medicamentos transdermicos já é utilizada a anos como adesivos para tratamento de tabagismo, reposição hormonal, emplastro de opióides (Fentanil) para alívio da dor, e emplastro de nitroglicerina indicado para pacientes com insuficiências cardíacas.

A via transdermica tornou-se uma ótima via de administração de drogas devido as suas inúmeras vantagens **(BUNGE, 1998; ASBILL & MICHNIAK, 2000; BARRY, 2001; KALIA & GUY, 2001)**. Esta via de administração geralmente reduz as reações adversas por maximizar o efeito local e minimizar a toxicidade sistêmica. O principal problema tem sido a adequada penetração no tecido-alvo e, portanto, a eficácia clínica. Para se obter eficácia, postula-se que o acúmulo local do fármaco, que ocorre por difusão direta, deve ter concentrações maiores que a obtida por absorção sistêmica e redistribuição através da vascularidade cutânea **(PEREIRA et al., 2006)**.

Com isso, a disponibilidade de um tratamento local que possa agir de forma terapêutica controlada e duradoura, sem a necessidade de aparatos clínicos que muitas vezes distancia os pacientes do tratamento se caracteriza como uma ferramenta terapêutica de grande valor. É neste sentido que a utilização tópica/transdermica de substâncias com ação analgésica e anti-inflamatória pode trazer relevantes benefícios no tratamento da dor orofacial.

3. CONCLUSÃO

O principal sintoma da DTM é a dor e, portanto, concentra-se a maior parte das pesquisas em protocolos para o tratamento desta dor. Sem dúvida, o tratamento está baseado em terapêutica medicamentosa, sendo o fármaco de escolha o grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

O uso de AINES por via oral tem resultados previsíveis e eficazes, porém existem pacientes com restrição ao seu uso, assim como, há vários relatos de efeitos colaterais adversos.

A via transdermica é uma boa opção por apresentar menos efeitos adversos quando comparada à via oral, porém sua absorção ainda não pode ser controlada, dependendo do modo de aplicação do fármaco na área afetada e de estar associada a um permeador capilar na sua formulação para aumentar a absorção do fármaco.

Sugere-se que mais estudos sejam realizados para que o uso de AINES por via transdermica seja mais amplamente utilizado.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AL-JUNDI MA, JOHN MT, SETZ JM, SZENTPÉTERY A, KUSS O. Meta-analysis of treatment need for temporomandibular disorders in adult nonpatients. **J Orofac Pain**, v.22, p.97-107, 2008.
2. ALTMAN R, BARKIN RL. Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. **Postgrad Me**, v.121, n.2, p.139-147, Mar 2009.
3. ANDRADE TNC, FRARE JC. Estudo comparativo entre os efeitos de técnicas de terapia manual isoladas e associadas à laserterapia de baixa potência sobre a dor em pacientes com disfunção temporomandibular. **RGO**, v.53, n.3, p.287-295, Jul/Set 2008.
4. ASBILL, C.S.; MICHNIAK, B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. **Pharm Sci Technolo Today**, v.3, n.1,p.36-41, Jan 2000.
5. ASSIS TO, SOARES MS, VICTOR MM. O uso do laser na reabilitação das desordens temporomandibulares. **FisioterMov**, v.25, n.2, p. 453-459, Abr 2012.

6. BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. **Eur J Pharm Sci**, v. 14, n. 2, p.101-114, Set 2001 set.
7. BUNGE, A.L. Release rates from topical formulations containing drugs in suspension. **J Control Release**, v.52, n.1-2, p.141-148, Mar 1998.
8. BUSINCO LDR, BUSINCO ADR, D'EMILIA M, LAURIELLO M, TIRELLI GC. Topical versus systemic Diclofenac in treatment of temporo-mandibular joint dysfunction symptoms. **Acta Otorhinolaryngol**, v. 24, p.279-283, 2004.
9. ELAINE CAM, JULIANA MFT, ÂNGELA LBDP, WILLIAM HC. OS anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de reumatologia clínica**, v.9, n.2, p.53-63, 2008.
10. FRANCISCO PLAZA-VILLEGAS, GARY HEIR, STANLEY MARKMAN, JUNAD KHAN, NOBORU NOMA, RAFAEL BENOLIEL, JASMA PATEL, AND ELI ELIAV. TOPICAL pregabalin and diclofenac for the treatment of neuropathic orofacial pain in rats. **Oral Medicine**, v. 114, n.4, p. 449-456, 2012.
11. FRARE JC, NICOLAU RA. ANÁLISE Clínica do efeito da fotobiomodulação laser (GaAs – 904nm) sobre a disfunção temporo mandibular. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 12, n. 1, p. 27-42, Jan/Fev 2008.
12. GABRIEL SE, JAAKKIMAINEN L, BOMBARDIER C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. **Ann Intern Med**, v. 115, n.10, p.787-796, 1991.
13. GENCER ZK, ÖZKIRIŞ M, OKUR A, KORKMAZ M, SAYDAM L.A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, n.7, p.1117-1121, Oct 2014.
14. GOATES CY, KNUTSON K. Enhanced permeation and stratum corneum structural alterations in the presence of dithiothreitol. **Biochim Biophys Acta**, v.1153, n.2, p. 289-98, Dec 1993.
15. HÄGGMAN-HENRIKSON B, ALSTERGREN P, DAVIDSON T, HÖGESTÄTT ED, ÖSTLUND P, TRANAEUS S, VITOLS S, LIST T. Pharmacological treatment of oro-facial pain - health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. **J Oral Rehabil**, v.44, n.10, p.800-826, Oct 2017.
16. HEYNEMAN CA, LAWLESS-LIDAY C, WALL GC. Oral versus topical NSAIDs in the rheumatic diseases. A comparison. **Drugs**, v. 60, p.555-574, 2000.
17. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.; Abrahamsohn, P. **Histologia básica: texto e atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
18. KALIA, Y.N.; GUY, R.H. Modeling transdermal drug release. **Adv Drug Deliv Rev**, v.48, n.2-3, p.159-172, Jun 2001.
19. KLIPPEL JH, WEYAND CM, WORTAMANN RL. Primer in the rheumatic diseases. **Ed Arthritis Foudation**, p.583-491,2001.
20. LADEMANN J, RICHTER H, SCHANZER S, MEINKE MC, DARVIN ME, SCHLEUSENER J, CARRER V, BREUCKMANN P, PATZELT A. Follicular

penetration of nanocarriers is an important penetration pathway for topically applied drugs. **Hautarzt**. 2019 Jan 9. [Epub ahead of print].

21. LI, L.C.; WONG, R.W.; RABIE, A.B. Clinical effect of a topical herbal ointment on pain in temporomandibular disorders: a randomized placebo-controlled trial. **J Altern Complement Med**, v.15, n.12, p.1311-1317, Dez 2009.
22. LOBO, S.L., MEHTA, N.; FORGIONE, A.G.; MELIS, M.; AL-BADAWI, E.; CENEVIZ, C.; ZAWAWI, K.H. Use of Theraflex-TMJ topical cream for the treatment of temporomandibular joint and muscle pain. **Cranio**, v.22, n.2, p.137-144, Abr 2004.
23. LYNCH ME, WATSON CPN. The pharmacotherapy of chronic pain: A review. **Pain Res Manage**, v.11, p.11-38, 2006.
24. MARJUKKA SUHONEN T, BOUWSTRA JA, URTTI A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. **J Control Release**, v. 59, n.2, p.149-161, May 1999.
25. MCPHERSON ML1, Cimino NM. Topical NSAID formulations. **Pain Med**, v. 14, n. 35-39, Dec 2013.
26. ODLAND GF. **Structure of the skin, in: Goldsmith, Biochemistry and physiology of the skin**, p. 3-63, 1983.
27. OKESON JP. **Bell's Orofacial Pains**, ed 6. Chicago: Quintessence, 2005; 329-379.
28. OKESON JP. **Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion** ed 6. St Louis: Mosby, 2008:405-454.
29. PADILLA M, MORA M. Topical naproxen (Naxen Gel) for orofacial myofascial pain: a double-blind study. **Oral Medicine**, v.99, n.4, p.442-443, 2005.
30. PANDA A, SHARMA PK, Narasimha Murthy S. Effect of Mild Hyperthermia on Transdermal Absorption of Nicotine from Patches. **AAPS PharmSciTech**, v.20, n.2, p. 77, Jan 2019.
31. PEREIRA, H.L.A.; RIBEIRO, S.L.E.; CICONELLI, R.M. Topical Anti-inflammatory Drugs in Osteoarthritis of the Knee. **Rev Bras Reumatol**, v.46, n.3, p.188-193, mai/jun 2006.
32. SENYE M, MIR CF, MORTON S, THIE NM. Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: a systematic review. Review. **J Orofac Pain**, v. 26, n.1, p. 26-32, Winter 2012.
33. SIMON E, CHASSAGNE JF, DEWACHTER P, BOISSON-BERTRAND D, DUMONT T, BUSSIENE JE, et al. Report on Temporomandibular ankylosis. XXXIXe Congress of the French Society of Stomatology and Maxillofacial Surgery. **Rev Stomatol Chir Maxillofac**, v. 105, p.71-124, 2004.
34. STEIN, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. **Anesth Analg**, v.76, n.1, p.182-191, Jan 1993.

35. STEIN, C.; LANG, L.J. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. **Curr Opin Pharmacol**, v.9, n.1, p.3-8, Feb 2009.
36. TANAKA E, DETAMORE MS, MERCURI LG. Degenerative disorders of the Temporomandibular joint: Etiology, diagnosis, and treatment. **J Dent Res**, v.87, p.296-307, 2008.
37. TANNENBAUM H, BOMBARDIER C, DAVIS P, RUSSEL AS. Na evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J Rheumatol**, v.33, p.140-157, 2006.
38. TANNENBAUM, HYMAN et al. – An evidence based approach to prescribing NSAIDs in musculo-skeletal disease: a Canadian consensus. **Can Med Assoc J**, V.155, p. 77-88, 1996.
39. TOWHEED TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. **J Rheumatol**, v. 33, p. 567-573, 2006.
40. VAILE JH, DAVIS P. Topical NSAID for musculoskeletal conditions. A review of the literature. **Drugs**, v.56, p. 783-799, 1998.
41. WRIGHT EF. **Manual of temporomandibular disorders**. 2nd ed. Ames, Ia.: Wiley-Blackwell; 2010.
42. YANG G, WANG J, LU S, CHEN Z, FAN S, CHEN D, XUE H, SHI W, HE J. Short lipopeptides specifically inhibit the growth of *Propionibacterium acnes* with antibacterial and anti-inflammatory dual action. **Br J Pharmacol**, Jan 2019 [Epub ahead of print].
43. YOKOMIZO, Y.; SAGITANI, H. Effects of phospholipids on the in vitro percutaneous penetration of prednisolone and analysis of mechanism by using attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy. **J Pharm Sci**, v.85, n.11, p.1220-1226, Nov 1996.
44. ZHANG W, DOHERTY M, LEEB BF, et al; ESCIST. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis-report of a task force of ESCIST. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 1, p.8-17, 2000.