

**Faculdade Sete Lagoas – FACSETE**

**NEON CURSOS**

Especialização em Odontologia

Amanda Carvalho Maia

Ramon B. C. Prates

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SISTÊMICAS PARA A  
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DOLOROSA**

Belo Horizonte

2022

Amanda Carvalho Maia

Ramon B. C. Prates

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SISTÊMICAS PARA A  
DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DOLOROSA**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Dor Orofacial e Disfunção Temporomandibular, área de concentração: odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Januzzi

Belo Horizonte

2022



Monografia intitulada **“INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SISTÊMICAS PARA A DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DOLOROSA”** de autoria dos alunos **AMANDA CARVALHO MAIA e RAMON B. C. PRATES.**

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ pela banca constituída pelos seguintes professores:

---

Orientador Prof. Dr. Eduardo Januzzi - FACSETE

---

Examinadora Prof<sup>a</sup>. Thais. Crosara - FACSETE

---

Examinador Prof.

Belo Horizonte, 30 de julho 2022.

Faculdade Sete Lagoas - FACSETE  
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 \_ Sete Lagoas, MG  
Telefone (31) 3773 3268 - [www.facsete.edu.br](http://www.facsete.edu.br)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, nossa gratidão pela proteção e bençãos que tem nos dado nessa vida.

Ao orientador prof. Eduardo Januzzi, nosso reconhecimento pelos ensinamentos compartilhados com sabedoria e paciência.

A coorientadora Lígia Figueiredo Valesan, nosso agradecimento por trilhar esse caminho ao nosso lado.

A profa. Beatriz Mendes, nossa admiração pelo seu constante apoio e amizade.

Aos nossos pais, nosso eterno amor por estarem sempre presentes, mesmo que em nossos corações.

Aos nossos companheiros e familiares, nosso carinho pelo incentivo e principalmente renúncia aos momentos de convívio.

A todos aqueles que de alguma maneira colaboraram para nosso crescimento técnico-científico, nosso muito obrigado.

## RESUMO

A dor é uma característica muito relacionada com a Disfunção Temporomandibular (DTM), afeta a qualidade de vida dos pacientes e é o principal motivo de procura por atendimento nos consultórios odontológicos. A DTM dolorosa pode ter origem nos músculos da mastigação e/ou da articulação temporomandibular (ATM). O tratamento desta condição deve ser multidisciplinar e conservador e um dos primeiros tratamentos de escolha é a farmacoterapia. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre o uso da farmacoterapia sistêmica no tratamento de pacientes com DTM dolorosa. A busca foi realizada nas três principais bases de dados da área da saúde: Pubmed (incluindo medline), LILACS e LIVIVO. Foram pesquisados o mecanismo de ação, indicações, contraindicações, marcas comerciais, reações adversas, interações medicamentosas e a eficácia das diversas classes medicamentosas que são utilizadas no tratamento da DTM dolorosa. Esta revisão obteve como resultado que a farmacoterapia pode proporcionar alívio e conforto ao paciente no tratamento da dor de origem articular ou muscular. Os agentes farmacológicos mais utilizados para DTM dolorosa são anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides, antidepressivos e relaxantes musculares. Alguns menos utilizados são os opioides, gabapentinóides e os benzodiazepínicos. Nos casos de dores agudas, as medicações mais utilizadas são os analgésicos, corticosteroides e AINEs. Os AINEs e os relaxantes musculares podem ser utilizados tanto para dor aguda quanto para dor crônica, bem como os analgésicos opioides, porém o seu uso deve ser evitado em condições crônicas devido a possibilidade de dependência e tolerância. Já os antidepressivos tricíclicos são indicados apenas para as condições dolorosas crônicas. Os anticonvulsivos (gabapentina e pregabalina) são alternativas para os pacientes que não respondem bem aos antidepressivos tricíclicos. Conclui-se que diferentes classes farmacológicas são eficazes na redução da dor proveniente da DTM dolorosa, no entanto, muitos deles são de uso off-label. Ademais, ainda não há um consenso em relação a posologia frente a esta condição. Portanto, necessita-se de mais estudos clínicos bem delineados comparando as diferentes medicações para o manejo de pacientes com DTM dolorosa.

**Palavras-chave:** dor orofacial; disfunção temporomandibular; farmacoterapia.

## ABSTRACT

Pain is a characteristic closely related to Temporomandibular Disorders (TMD), affects the quality of life of patients, and is the main reason for seeking care in dental offices. Painful TMD may originate in the muscles of mastication and/or the temporomandibular joint (TMJ). The treatment of this condition must be multidisciplinary and conservative and one of the first treatments of choice is pharmacotherapy. This study aims to review the literature on the use of systemic pharmacotherapy in the treatment of patients with painful TMD. The search was performed in the three main healthcare databases: Pubmed (including medline), LILACS and LIVIVO. The mechanism of action, indications, contraindications, trademarks, adverse reactions, drug interactions and the effectiveness of the different drug classes that are used in the treatment of painful TMD were investigated. This review found that pharmacotherapy can provide relief and comfort to the patient in the treatment of pain of joint or muscular origin. The most used pharmacological agents for painful TMD are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, antidepressants, and muscle relaxants. Some less used are opioids, gabapentinoids and benzodiazepines. In cases of acute pain, the most used medications are analgesics, corticosteroids and NSAIDs. NSAIDs and muscle relaxants can be used for both acute and chronic pain, as well as opioid analgesics, but their use should be avoided in chronic conditions due to the possibility of dependence and tolerance. Tricyclic antidepressants are indicated only for chronic painful conditions. Anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) are alternatives for patients who do not respond well to tricyclic antidepressants. It is concluded that different pharmacological classes are effective in reducing pain from painful TMD, however, many of them are for off-label use. Furthermore, there is still no consensus regarding the dosage for this condition. Therefore, more well-designed clinical studies are needed comparing different medications for the management of patients with painful TMD.

**Key Words:** orofacial pain; temporomandibular disorder; pharmacotherapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FACSETE	Faculdade Sete Lagoas
ATM	Articulação Temporomandibular
DTM	Disfunção Temporomandibular
OMS	Organização Mundial da Saúde
EAV	Escala Analógica Visual
PGIC	Escala de Percepção Global de Mudança
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
SP	Substância P
CVM	Contração voluntária máxima
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central

### Do inglês

RDC/TMD	Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
DC/TMD	Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
TMD	Temporomandibular Disorders
AAOP	American Academy of Orofacial Pain
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
PSQI	Pittsburgh sleep quality index
PVAQ	Pain vigilance and awareness questionnaire
PCS	Pain Catastrophizing Scale

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados das principais classes farmacológicas utilizadas para disfunção temporomandibular dolorosa.....	52
---	----

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>05</b>
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	<b>06</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>07</b>
<b>3.1 DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES</b> .....	<b>07</b>
3.1.1 Conceito.....	07
3.1.2 Prevalência.....	07
3.1.3 Etiologia.....	07
3.1.4 Classificação.....	08
3.1.5 Sinais e sintomas.....	08
3.1.6 Diagnóstico.....	09
3.1.7 Tratamento.....	10
<b>3.2 FARMACOTERAPIA NA DTM DOLOROSA</b> .....	<b>10</b>
3.2.1 Analgésico.....	11
3.2.1.1 Analgésicos primários simples (não narcóticos) .....	13
3.2.1.2 Analgésicos primários narcóticos (opioides).....	14
3.2.2 Anti-inflamatório não esteroidal.....	20
3.2.3 Anti-inflamatório esteroidal (corticosteroides).....	24
3.2.4 Relaxantes musculares.....	27
3.2.5 Antidepressivos.....	33
3.2.6 Anticonvulsivantes.....	41
3.2.7 Benzodiazepínicos.....	48
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>57</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) é um termo coletivo usado para uma série de problemas clínicos que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e suas estruturas associadas (LEEuw; KLASSER, 2018). Elas ocupam o segundo lugar dentro do ranking das dores orofaciais, perdendo apenas para as dores de origem odontogênica (BITINIENE et al., 2018). No entanto, são as causas mais comuns de dores crônicas na região orofacial (LIST & JENSEN, 2017), contribuindo para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes e para o aumento da procura por serviços de saúde (BITINIENE et al., 2018). No Brasil, estima-se que 40 a 50% dos adultos apresentam pelo menos um sinal ou um sintoma de DTM, sendo que deste total, 10 a 25% apresentam dor associada (GONÇALVES et al., 2010).

As DTMs apresentam etiologia multifatorial e podem ser classificadas em dois grandes grupos as DTMs articulares ou musculares, sendo que as articulares afetam a ATM e as musculares os músculos da mastigação. Os principais sinais e sintomas são dores musculares e/ou articulares que pioram com a função, também pode ocorrer limitação dos movimentos mandibulares, ruídos articulares e problemas otológicos (LEEuw, 2014; CORRADINI, 2019). Ademais, dores de cabeça e distúrbios do sono podem aparecer concomitantemente. Embora a maioria dos pacientes lide bem com os sintomas, existem alguns casos em que a DTM se torna crônica, ou seja, está presente há mais de 3 meses. Assim como em muitas condições musculoesqueléticas, a capacidade de lidar com a dor varia entre os indivíduos e pode haver episódios de exacerbação aguda na DTM crônica (FERNANDES et al., 2012; FURQUIM et al., 2015; CLARA STÅLNACKE et al., 2020).

O tratamento é direcionado para reduzir a dor e melhorar a função. A literatura descreve diversas modalidades terapêuticas para o tratamento das DTMs dolorosas. Dentre elas, está a prescrição farmacológica que tem sido utilizada há muitos anos. Os agentes farmacológicos mais eficazes para o tratamento da DTM incluem analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), opioides, corticosteroides, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos (OUANOUNOU et al., 2017). Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre as principais medicações

sistêmicas utilizadas no tratamento de pacientes com DTM dolorosa contemplando o mecanismo de ação, indicações, contraindicações, marcas comerciais, potenciais reações adversas, interações medicamentosas e eficácia.

## **2. METODOLOGIA**

O levantamento bibliográfico foi realizado nas três principais bases de dados da saúde – Pubmed (incluindo medline), LILACS e LIVIVO. Foi elaborada uma chave de busca com as seguintes palavras-chave e/ou descritores MeSh e Decs: "disfunção temporomandibular", "DTM", "intervenções farmacológicas", "agentes farmacológicos", "tratamento farmacológico", "terapia farmacológica", "administração oral" e seus correspondentes em inglês e espanhol.

Foram incluídos artigos, livros e e-books publicados em inglês, português ou espanhol que investigaram os tratamentos farmacológicos orais nas DTMs dolorosas do tipo muscular ou articular. Foram excluídos os artigos que não permitiram o acesso ao texto completo e os repetidos por sobreposição das palavras-chave. Dos textos completos obtidos, foram excluídos aqueles referentes a relatos de casos, série de casos, cartas ao editor e textos que não estavam relacionados diretamente ao tema.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

##### **3.1.1 CONCEITO**

A Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP) define as DTMs como um conjunto de distúrbios que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e suas estruturas associadas (LEEuw; KLASSER, 2018). A DTM é a causa mais comum de dor crônica na região orofacial (LIST & JENSEN, 2017) e está altamente associada a perda da qualidade de vida fazendo com que aumente a utilização dos serviços de saúde e os custos sociais correlacionados (BITINIENE et al., 2018).

##### **3.1.2 PREVALÊNCIA**

A prevalência de DTM varia de 5 a 12 % na população em geral, e deste total aproximadamente 65% experimentam dor associada (SCHIFFMAN et al., 2014; OZDEMIR-KARATAS et al., 2013). Um estudo relatou que a prevalência de sintomas de DTM foi maior na população com dor crônica em comparação com a população em geral (CLARA STÅLNACKE et al., 2020). Nota-se uma maior prevalência em adultos jovem (POW EH et al., 2001), porém crianças e adolescentes também podem apresentar a condição (da SILVA et al., 2020; BERTOLI et al., 2018). Em relação ao gênero foi observada uma prevalência duas vezes maior no sexo feminino quando comparado ao masculino (BUENO et al., 2018).

##### **3.1.3 ETIOLOGIA**

As DTMs possuem etiologia multifatorial, sendo assim a identificação dos fatores de risco é primordial a fim de entender o papel das diversas variáveis na etiologia e manejo destas condições. Alguns fatores como gênero, hábitos parafuncionais,

fatores psicossociais, qualidade do sono e genética são algumas variáveis potenciais no aumento da incidência de DTM (MCNEILL, 1997; MELIS & DI GIOSIA, 2016; HYUNGKIL, 2021).

#### 3.1.4 CLASSIFICAÇÃO

As DTMs podem ser divididas em muscular, articular ou mista, de acordo com sua origem. As DTMs musculares acometem os músculos da mastigação, as DTMs articulares a ATM e as DTMs mistas envolvem disfunções musculares e articulares. Outro modo de classificar as DTMs é através da sintomatologia, sendo divididas em dolorosas, que apresentam queixas álgicas, e as não dolorosas, sem queixas álgicas (SCHIFFMAN et al., 2014).

De acordo com Schiffman et al., 2014, o grupo das DTMs articulares contemplam as dores articulares, como artrite e artralgia, alterações no funcionamento do complexo disco-côndilo (deslocamentos do disco com ou sem redução), desordens de limitação de hipomobilidade (adesão, anquilose/aderência), desordens de hiper mobilidade (subluxação), doenças articulares degenerativas (osteoartrose), neoplasias e fraturas. Enquanto as DTMs musculares contemplam a mialgia local, dor miofascial e dor miosfacial referida, tendinite, miosite e os espasmos.

A DTM muscular do tipo dor miofascial está frequentemente associada a nódulos palpáveis, hiper irritáveis e hipersensíveis em uma banda tensa de fibras musculares, conhecido por ponto gatilho (PG) (ZHUANG, TAN, HUANG, 2014). O PG é doloroso a compressão e pode originar as características de dor referida, sensibilidade referida, disfunção motora e fenômenos autonômicos (MONEY, 2017; TRAVELL & SIMONS, 1999). Um PG ativo tem dor espontânea ou dor em resposta a movimento, estiramento ou compressão, enquanto um PG latente é dolorido ou desconfortável em resposta a compressão apenas (HONG, 2006; KUAN, 2009).

#### 3.1.5 SINAIS E SINTOMAS

A sintomatologia mais frequente em pacientes com DTM é a dor muscular e/ou articular seguido de limitação dos movimentos mandibulares, sons articulares, como estalos, estalidos e crepitação e sintomas otológicos, como plenitude auricular,

zumbido e otalgia (BEAUMONT et al., 2020). Além disso, pode estar associada a presença de comorbidades como cefaleia, cervicalgias e distúrbios do sono (SPECIALI & DACH, 2015; KOTIRANTA et al., 2019).

### 3.1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das DTMs é baseado na história clínica completa, por meio da anamnese juntamente com o exame físico minucioso (HARRISON; THORP; RITZLINE, 2014). Assim, durante a anamnese deve-se investigar as queixas principais, início dos sintomas, relação com algum evento como traumatismo ou stress e presença de hábitos parafuncionais. O paciente deve localizar a dor e ser questionado sobre a existência de limitação nos movimentos mandibulares, assim como de ruídos articulares. A dor deve ser caracterizada quanto à localização, intensidade, fatores de alívio e/ou agravamento e sintomas associados (DE ROSSI et al., 2014). No exame físico para avalia-se as ATMs, músculos da mastigação e estruturas associadas através da inspeção e palpação, para identificar e classificar o tipo de DTM (muscular, articular ou mista) (HARRISON; THORP; RITZLINE, 2014). A palpação muscular deve ser bilateral e com objetivo de identificar zonas rígidas, pontos-gatilho e aumento de volume (MOLINARI et al., 2007).

Buscando padronizar o diagnóstico e a classificação das DTMs, algumas ferramentas internacionais foram criadas. O mais antigo critério diagnóstico conhecido é o *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* - Critérios Diagnósticos para Pesquisa em DTM (RDC/TMD) (DWORKIN & LERESCHE, 1992). O principal objetivo desse sistema de classificação foi padronizar o diagnóstico dos diferentes subtipos de DTM nos diferentes centros de pesquisa. O diagnóstico das DTMs foi dividido em dois eixos. O eixo I corresponde a avaliação física dos pacientes e o eixo II corresponde a avaliação psicossociais. Esta ferramenta utiliza o exame clínico, envolvendo a palpação digital, além de exames de imagem como tomografias computadorizadas e ressonância magnética (RM), quando necessário. Em 2014, foi publicada a versão atualizada do RDC/TMD, denominada de *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* – Critério Diagnóstico para DTM (DC/TMD) o qual é adequado para pesquisadores, mas também para clínicos, já que é um instrumento validado que permite o diagnóstico de pacientes com DTM com qualquer nível de complexidade. Nessa última

atualização foi dada uma importância maior para o Eixo II, que corresponde aos aspectos psicossociais (SCHIFFMAN et al., 2014).

Os exames de imagem da ATM podem ser necessários de forma complementar ao exame clínico quando houver agravamento dos sintomas, ausência de resposta ao tratamento, história de trauma, alteração da amplitude dos movimentos, suspeita de infecção, doença sistêmica ou planejamento cirúrgico (HUNTER; KALATHINGAL, 2013).

### 3.1.7 TRATAMENTO

O tratamento da DTM visa controlar a dor, recuperar a função do sistema estomatognático, diminuir cargas que perpetuam o problema, bem como reeducar e orientar o paciente sobre como agir diante desta disfunção (CARRARA et al., 2010; MARTINS et al., 2016). É importante priorizar um tratamento reversível e conservador, portanto, com métodos não cirúrgicos (PETERSON et al., 2000; GRAY & DAVIES, 2001; PRAMOD et al., 2011).

A literatura apresenta uma diversidade de modalidades terapêuticas conservadoras para o controle e tratamento das DTMs, dentre eles estão a educação do paciente por meio de orientações e autocuidado, farmacoterapia, terapia cognitivo-comportamental, agulhamento úmido e seco, dispositivos interoclusais, laserterapia, fisioterapia e a terapia fonoaudiológica (ÖZ et al., 2010; BRASLAVSKY & RUBIN, 2011; HARA et al., 2013; KOKMAZ & SAYDAM, 2014; CAVALCANTI et al., 2016; CELAKIL et al., 2017). Como modalidades minimamente invasivas pode-se citar as infiltrações intra-articulares, como a viscosuplementação ou a infiltração de corticóide, bem como a artrocentese, além disso há também as modalidades invasivas, como a discopexia, artroplastias e cirurgia de substituição total da ATM (TORUL; CEZIRLI; KAHVECI, 2021; GOIATO et al., 2016; COOPER, 2012; VANDEWEERD et al., 2015).

A prescrição farmacológica é uma modalidade de tratamento não invasiva e tem sido utilizada há muitos anos. Os agentes farmacológicos mais eficazes para o tratamento das DTMs incluem analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), opioides, corticosteroides, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos (OUANOUNOU et al., 2017).

## 3.2 FARMACOTERAPIA NA DTM DOLOROSA

A terapia farmacológica no controle das DTMs dolorosas é amplamente utilizada e geralmente é o tratamento de primeira escolha, cujo objetivo não é curativo, mas sim aliviar o desconforto provocada pela disfunção (HERSH et al., 2008; DIONNE, 1997). É considerada uma terapia de primeira escolha por ser conservadora frente a terapias invasivas para DTM que não são cientificamente comprovadas como eficazes (HERSH et al., 2008). Uma ampla gama de agentes farmacoterapêuticos são utilizados no tratamento das DTMs dolorosas e incluem analgésicos, AINEs, opioides, corticosteroides, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos (DIONNE, 1997; DIMITROULIS, 1998; BORODIC, 2002; SONG et al., 2007; HERSH et al., 2008). O especialista em dor orofacial deve tratar de maneira personalizada cada caso respeitando a especificidade e comorbidades de cada paciente. Na presença de condições sistêmicas como artrite reumatóide, fibromialgia, lúpus, artrite crônica infantil e artrite psoriática é necessário o controle farmacológico da doença sistêmica pelo médico responsável.

Uma revisão sistemática avaliou a eficácia do tratamento farmacológico em pacientes com dor orofacial crônica e revelou que diferentes tipos de medicamentos são eficazes na redução da dor provenientes da DTM dolorosa (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017). No entanto, existem alguns requisitos para a prescrição medicamentosa:

- i. Conhecer a história médica do paciente;
- ii. Compreensão dos mecanismos da dor;
- iii. Conhecer a classificação da dor;
- iv. Saber selecionar o fármaco e doses mais adequados;
- v. Conhecer possíveis efeitos adversos;
- vi. Monitorar funções hepáticas, renais e do hemograma (sobretudo para pacientes que vão usar o fármaco por longo período).

### 3.2.1 ANALGÉSICOS

O principal objetivo da prescrição de analgésicos é reduzir a dor, portanto diferentes medicações podem ser consideradas analgésicos. Desta forma, alguns autores classificam os analgésicos em dois grupos (ISRAEL E WARD, 2003):

a) Analgésicos primários

Não narcóticos (simples):

- Salicilatos (aspirina e diflunisal ou derivado do ácido acetilsalicílico);
- Derivados de para-aminofenol (acetaminofeno ou paracetamol);
- Anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno, etc.);

Narcóticos – opioides.

b) Analgésicos secundários

- Antidepressivos;
- Anticonvulsivantes.

De acordo com Andre et al. (2022), os fármacos utilizados no tratamento da DTM segundo a via de administração são:

a) Via oral:

- AINEs;
- Opióides;
- Corticosteroides;
- Antidepressivos;
- Anticonvulsivantes;
- Relaxantes musculares;
- Sedativos, hipnóticos.

b) Injeções intramusculares:

- Toxina botulínica;

c) Injeções intra-articular:

- Corticosteroides;
- Anestésicos locais;
- Dextrose hipertônica (proloterapia);
- Plasma rico em plaquetas;

- Ácido hialurônico.

Nesta revisão, foram contemplados apenas os fármacos administrados por via oral, alguns deles são mais eficazes no tratamento das DTMs articulares e outros nas DTMs musculares (GIL-MARTÍNEZ et al., 2018):

3.2.1 AINEs;

3.2.2 Opióides;

3.2.3 Corticosteroides;

3.2.4 Relaxantes musculares;

3.2.5 Antidepressivos;

3.2.6 Anticonvulsivantes;

3.2.7 Sedativos, hipnóticos.

### 3.2.1.1 ANALGÉSICOS PRIMÁRIOS SIMPLES (NÃO NARCÓTICOS)

#### **a) Dipirona sódica ou metamizol:**

##### Descrição:

Demonstra ação analgésica e antipirética, atua no sistema nervoso central e periféricamente inibindo a cicloxigenase. Pode ser administrada por via oral, retal, intramuscular, subcutânea e endovenosa, sendo uma excelente opção devido a sua versatilidade. Nos idosos, recomenda-se a dose máxima de 4g/dia, devido a hipotensão transitória.

##### Cuidados:

Agranulocitose: rara;

Pode induzir ao bronco espasmo em asmáticos;

Pode induzir a aplasia da medula;

##### Marcas comerciais:

- Novalgina®, Anador®, Conmel®.

- Presente nas medicações: Apracur®, Benegrip®, Buscopan Composto®, Dorflex®, Doril P®, Espamodid Composto®, Inib-Dor®, Lisador®, Neosaldina®, Reflex®.

**b) Paracetamol ou acetaminofeno (também classificado como anti-inflamatório não esteroideal):**

Descrição:

Apresenta ação analgésica e antipirética, sem ação anti-inflamatória significativa. Seu mecanismo de ação é pouco conhecido, porém sugere ter ação central. É metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins. Nos idosos, recomenda-se a dose máxima de 2g/dia e cautela quando há insuficiência hepática e renal.

Cuidados:

Hepatotoxicidade;

Dose teto 4g/dia;

É seguro durante a gravidez e lactação.

Muitas medicações são agregadas com o paracetamol;

Cuidar com a *overdose*.

Marcas comerciais:

- Tylenol®, Parador®, Febraldin®, Dorico® e Sonridor®.

- Presente nas medicações: Doril®, Beserol®, Dorilax®, Tandrilax®.

Observação: Quando o paracetamol é associado com um opioide fraco é mais eficaz que isolado.

**c) Hidroxibenzoato de viminol:**

Descrição:

Tem ação analgésica parcialmente esclarecida, parece inibir os estímulos nociceptivos por ação no sistema nervoso central em nível subcortical, atua na inibição da percepção e elaboração dos estímulos algogênicos. Induz analgesia, sem interferência significativa no estado de consciência, coordenação motora, eficiência respiratória ou cardíaca. Além de analgésico, tem efeito antitussígeno.

Cuidados:

Utilizado com cautela em gestantes (categoria B);

Contraindicado para lactantes.

Marcas comerciais:

- Dividol® 70 mg.

### 3.2.1.2 ANALGÉSICOS PRIMÁRIOS NARCÓTICOS (OPIÓIDES)

Descrição:

Os opióides têm estrutura semelhante à da morfina e seus principais efeitos terapêuticos são a analgesia e a sedação (OUANOUNOU et al., 2017). São indicados para o tratamento de dores moderadas a fortes, podendo ser prescrito para todos os tipos de dor (somática, visceral e neuropática), para dor aguda, crônica oncológica e não oncológica. Apresentam resposta bastante variável, devendo sua dosagem ser cautelosamente titulada para cada paciente (KOBAYASHI et al., 2019). Os opióides comumente prescritos para dor crônica incluem morfina oral, oxicodona, hidromorfona e adesivos transdérmicos de fentanil (ANDRE et al., 2022). Os opioides mais propensos a serem utilizados na odontologia são a codeína e a oxicodona (OUANOUNOU et al., 2017).

Mecanismo de ação:

Os opióides expressam seus efeitos terapêuticos e colaterais atuando como agonistas dos receptores opióides, e esses receptores são ativados com secreções endógenas chamadas endorfinas. Os receptores opióides estão geralmente localizados no sistema nervoso central, no entanto alguns podem ter uma localização periférica. Ao contrário dos analgésicos primários não narcóticos, seu efeito aumenta substancialmente com o aumento das doses (STEIN, 1995).

Tipos:

**a. Opioides fracos:**

a.1) Codeína

Derivada natural do ópio, sendo considerada pró-droga (metabolizada em morfina). Potente ação antitussígena e seus metabólitos possuem excreção renal. Deve-se reduzir a dose e/ou e aumentar os intervalos de administração nos casos de insuficiência renal.

#### a.2) Tramadol

Análogo sintético da codeína, com mecanismo de ação dual (age nos receptor  $\mu$  e inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina). É uma boa opção para dor neuropática. Deve-se iniciar com doses baixas e intervalo de 8 em 8 horas. É metabolizado pelo fígado e eliminado pelos rins, sendo necessário reduzir sua dose e/ou aumentar os intervalos de administração nos casos de insuficiência hepática ou renal (KOBAYASHI et al., 2019).

#### b. Opioides fortes:

##### b.1) Morfina

É uma droga eficiente e segura quando respeitadas as recomendações para o seu uso. Não apresenta teto posológico, sendo a dose ideal a que oferece o máximo de analgesia com o mínimo de efeito adverso. No idoso, iniciar com a menor dose de 2,5mg a 5mg e/ou intervalos maiores de até 4 em 4 horas. Seus metabólitos são excretados via renal, assim, a dose e frequência de administração devem ser reduzidas nos casos de insuficiência renal (KOBAYASHI et al., 2019).

##### b.2) Metadona

Droga sintética que além de agonista opioide é antagonista de receptores n-metil-D-aspartato (NMDA), o que poderia justificar seu uso na dor neuropática. Menor desenvolvimento de tolerância se comparado à morfina. Acumula-se no tecido adiposo e tem excreção intestinal, assim é seguro nos casos de insuficiência hepática ou renal. Eficácia e perfil de efeitos colaterais similares à morfina, porém, com meia vida longa de 10 a 75 horas (KOBAYASHI et al., 2019).

##### b.3) Oxycodona

Apresenta potência maior que a morfina cerca de 1,5 a 2 vezes, parece ter menor incidência de tolerância e efeitos colaterais. Na dose de até 20mg/dia é considerado um opioide fraco. Deve ser feito o ajuste da dose nos casos de insuficiência renal e hepática (KOBAYASHI et al., 2019).

##### b.4) Buprenorfina

É considerado um agonista parcial opioide, sendo utilizado por via transdérmica (7-7 dias), assim apresenta menor efeito adverso. Não precisa de ajuste de dose nos

casos de insuficiência renal, visto que seu metabolismo é hepático e sua excreção é biliar. Doses maiores de 40mg/dia são ideais para a dor crônica oncológica (KOBAYASHI et al., 2019).

#### b.5) Fentanil

Opioide sintético de ação semelhante à morfina, 100 vezes mais potente, é uma opção para dor oncológica. Utilizado por via endovenosa e transdérmica. A absorção, em pacientes oncológicos, pode variar bastante, a depender de cada paciente. O adesivo contém metal que pode ocasionar lesões por queimaduras cutâneas durante a realização de ressonância nuclear magnética (KOBAYASHI et al., 2019).

#### Indicação:

O uso dos analgésicos primários narcóticos (opioides) na dor crônica permanece controverso devido ao seu potencial de dependência, abuso e desvio. A maioria dos conselhos odontológicos considera que prescrição rotineira de opioides em pacientes com DTM como uma "bandeira vermelha" e o seu uso como medicamentos de primeira linha em qualquer paciente com DTM é fortemente desencorajado (HERSH et al., 2008). Portanto, sua aplicação nas DTMs crônicas é limitada (FORDYCE, 1991). Em virtude de seus efeitos colaterais, os analgésicos narcóticos são um grupo de drogas de risco (KUCUK et al., 2014). Antes de prescrever um opioide, deve-se determinar o nível de dor do paciente e sua interferência na qualidade de vida. É imperativo uma avaliação do uso anterior de drogas e do estado psiquiátrico, passado e atual, antes da prescrição deste fármaco (HERSH et al., 2008). Na DTM, o uso criterioso desses medicamentos pode ocasionalmente ser indicados para dor crônica de moderada a intensa quando outros medicamentos não forem eficazes (SHARAV & BENOLIEL, 2008).

#### Posologia:

- Tramadol: 50 a 100 mg a cada 4 horas (dose máxima 400 mg/dia) (ALMEIDA et al., 2016). Por reduzir o limiar convulsivo, não deve exceder a dose de 400mg em 24 horas, além disso deve-se evitar o seu uso em caso de tumor cerebral ou de predisposição a crises epiléticas. Iniciar com doses baixas, intervalo de 8 em 8 horas. Nos pacientes que fazem diálise não ultrapassar 100mg/dia. Cautela na

prescrição para pacientes com insuficiência hepática ou renal (KOBAYASHI et al., 2019).

- Tramadol + paracetamol: a dose deve ser ajustada à intensidade da dor, isto é, deve ser utilizada a menor dose eficaz pelo menor período. Como os comprimidos possuem 37,5 mg de tramadol e 300 mg de paracetamol, não se deve ultrapassar a dose de 325 mg/dia de tramadol, totalizando o máximo de 8 comprimidos ao dia (ALMEIDA et al., 2016).

- Codeína: a dose usual é de 15 a 60mg de quatro a seis vezes ao dia, com dose máxima de 360mg/dia. Em idosos, deve reduzir a dose ou aumentar o intervalo para 6 ou 8 horas, por conta da depressão respiratória. Evitar prescrever nos casos de disfunção renal grave e insuficiência hepática moderada a grave (KOBAYASHI et al., 2019).

- Codeína + paracetamol: apresentações com 500mg de paracetamol + 30mg de codeína ou 500mg de paracetamol + 7,5mg de codeína a cada 4 ou 6 horas. Dose máxima 4000mg de paracetamol e 240mg de codeína. Usar com cautela em idosos, reduzindo as doses ou aumentando o intervalo entre elas (ALMEIDA et al., 2016).

- Metadona: apresentação em comprimido de 5mg ou solução injetável de 10mg/ml. A dose recomendada para analgesia é de 2,5 a 10mg a cada 6, 8 ou 12 horas via oral. Sua prescrição é segura nos casos de insuficiência hepática ou renal. A concentração plasmática pode levar uma semana para estabilizar, assim, há risco de toxicidade gradual, por isso deve-se iniciar dose baixa e/ou intervalo maior (KOBAYASHI et al., 2019).

- Oxycodona: apresentação em comprimidos de 10, 20 ou 40mg, na dose de até 20mg/dia é considerado um opioide fraco. A dose recomendada é de 10 a 40mg a cada 12 horas. Deve-se ter cautela na prescrição para pacientes com insuficiência renal e hepática (KOBAYASHI et al., 2019).

Marca comercial

- Tramadol: Tramal®, Tramal Retard®, Anagor®, Dorless®, Keltix®, Megadol®, Narcan®, Novotram®, Rapitram®, Sensitram®, Sylador®, Timasen SR®, Tramaliv®, Tramadon®, Paratramal®.
- Tramadol + paracetamol: Ultracet®, Atrace®, Daisan®, Paratram®, Revange®, Tilestal®.
- Codeína: Codein®.
- Codeína com diclofenato: Codaten®.
- Codeína com paracetamol: Tylex®, Codex®, Vicodil® e Paco®.
- Metadona: Mytedom®.
- Oxicodona: Oxycontin®, Oxypynal®, Targin®, Percodan®, Endodan®, Roxiprin®, Percocet®, Endocet® e Roxicet®.

### Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns dos opioides são sedação, letargia, constipação, cólicas abdominais, náuseas, vômito, depressão respiratória e diarreia (ANDRE et al., 2022). Estes efeitos adversos são exacerbados na população de pacientes geriátricos (OUANOUNOU et al., 2017). Um efeito colateral clássico dos opióides é a constipação, o profissional deve estar preparado para lidar com isso por meio da modificação da dieta (incluindo a ingestão de muitos líquidos e fibras), exercícios e laxantes, se necessário. Se a dor não estiver sob controle e for esperada analgesia completa, os efeitos adversos podem ser ignorados (HERSH et al., 2008).

O aumento gradual da dose pode reduzir os sintomas algícos, porém muita atenção deve ser dada ao prescrever esses medicamentos, pois pode causar dependência física e tolerância quando usados por mais de 10 dias (READY & BRODY, 1979; GUTSTEIN, 2006). Com a falta de dados sobre a eficácia dos analgésicos opiáceos e seus efeitos adversos de dependência e tolerância, a terapia farmacológica não opioide deve ser considerada, se não esgotada, antes de iniciar a terapia com opioides (ANDRE et al., 2022).

### Contraindicação

Pacientes que tomam outros depressores do SNC como benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos e álcool (OUANOUNOU et al., 2017).

- Tramadol: pacientes que apresentam propensão a crises de epilepsia não controlada e asma severa (ALMEIDA et al., 2016).
- Codeína: pacientes idosos e crianças menores de 2 anos, alcoólatras, arritmias, instabilidade emocional, disfunção hepática, hipertrofia prostática e hipotireoidismo.
- Codeína + Paracetamol: hipersensibilidade à codeína, hepatopatia grave, crianças menores de 2 anos, arritmias, convulsões, hipertrofia prostática, hipotireoidismo, depressão respiratória, antecedentes de abuso de drogas, gravidez, lactação, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência hepática e renal graves, hipersensibilidade a outros derivados opiáceos (ALMEIDA et al., 2016).

### Interações medicamentosas

Quando analgésicos não narcóticos são combinados com analgésicos narcóticos como a codeína, propoxifeno, oxicodona e meperidina, os efeitos anti-inflamatórios aumentam (READY & BRODY, 1979). Um estudo, relatou que a combinação de oxicodona e ibuprofeno é mais eficaz na redução da dor do que o uso de ambas as drogas isoladamente (VAN DYKE et al., 2004).

A combinação de opióides com outras substâncias depressoras do SNC, como benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos, podem produzir efeitos sedativos aditivos, por exemplo, o uso concomitante de álcool e analgésicos opioides pode causar aumento da sedação (OUANOUNOU et al., 2017).

### Eficácia na DTM

O tramadol é um analgésico narcótico com efeitos centrais, ele inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina. Por mimetizar o efeito de um antidepressivo tricíclico, seu uso no tratamento da dor crônica é apoiado, no entanto, são ineficazes na dor pós-operatória (CICERO et al., 1999). Um ensaio clínico randomizado em pacientes com queixa de dor miofascial revelou que a associação de naproxeno e codeína foi mais eficaz no alívio da dor do que utilizar os medicamentos isolados (CIGERIM & KAPLAN, 2020).

## 3.2.2 AINEs

### Descrição

Os AINEs diminuem a inflamação da ATM e dos músculos da mastigação a fim de proporcionar alívio da dor. Eles podem oferecer três efeitos básicos: (1) ação analgésica; (2) ação anti-inflamatória; e (3) ação antipirética. Esses medicamentos atuam bloqueando as ciclooxigenases (COX) 1 e 2. Além disso, este medicamento atua periféricamente bloqueando a síntese de prostaglandinas, resultando em uma sensibilização e excitação reduzidas de nociceptores periféricos (FLETCHER, 2005) Outra função dos AINEs é a redução da hiperalgesia secundária produzida por lesão periférica, inflamação e pela ativação direta de receptores espinais de glutamato e substância P (SVENSSON & YAKSH, 2002).

### Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação dos AINEs é através da inibição da enzima COX. A COX-1 funciona como um agente protetor do trato gastrointestinal. A COX-2 é responsável pela síntese dos principais mediadores biológicos, como as prostaglandinas (prostaglandina E2) e os leucotrienos do ácido araquidônico, essenciais para a cascata da inflamação. A inibição da COX-2 e, portanto, da prostaglandina E2, causa uma diminuição dos sinais clássicos da inflamação, edema, calor, rubor, dor e perda de função (RICCIOTTI & FITZGERALD, 2011).

### Classificação

1. Inibidores não seletivos da COX 1 e 2. Ex: Aspirina, Diflunisal (Dolobid), Ibuprofeno (Motrin, Advil), Ketoprofeno (Orudis), Naproxeno (Naprosyn, Aleve), Meclofenamate (Meclomen) e Piroxicam (Feldene) (HERSH et al., 2008).
2. Inibidores semi seletivos de COX-2 (o que significa que são duas a três vezes mais seletivos no bloqueio da COX-2 do que da COX-1). Ex: Diclofenaco (Voltaren, Cataflam®), Etoricoxib (Lodine®) e Meloxicam (Mobic®) (HERSH et al., 2008).
3. Inibidores altamente seletivos de COX-2 (o que significa que são sete vezes ou mais seletivos no bloqueio da COX-2 do que da COX-1). Ex: Celecoxib (Celebrex®), Etoricoxib (Arcoxia®), Lumiracoxib (Prexige®), Rofecoxib (Vioxx®) e Valdecoxib (Bextra®) (HERSH et al., 2008).

## Indicação

Os AINES têm sido os medicamentos mais prescritos para dor na região orofacial. Alguns autores indicam como tratamento de primeira linha para DTM aguda, tanto articular como muscular (CONTI et al., 2021; GIL-MARTÍNEZ et al., 2018). De acordo com outro estudo, os AINES são os medicamentos de escolha no tratamento de condições inflamatórias agudas leves a moderadas (por exemplo, capsulite, traumas ou deslocamento do disco sem redução) e crônicas (por exemplo, doença articular degenerativa) da ATM (SINGER & DIONNE, 2020; ANDRE et al., 2022). Em contrapartida, na DTM muscular do tipo mialgia podem proporcionar alívio da dor aguda e são menos eficazes no tratamento da dor miofascial crônica, provavelmente porque a maioria das dores musculares não é causada por inflamação (SINGER & DIONNE, 2020).

## Posologia

Para efeitos anti-inflamatórios na DTM, os AINEs devem ser tomados por pelo menos 2 semanas, mesmo na ausência de dor. Os AINEs comumente prescritos para DTM são: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e piroxicam (ANDRE et al., 2022). Os AINEs são amplamente utilizados e considerados seguros para uso prolongado, até 2 meses, em pacientes saudáveis (ANDRE et al., 2022). Um dos AINEs mais recomendados para o tratamento da maioria das DTMs: trometamol cetorolaco (Toragesic®) de 10mg de 6/6h ou de 8/8h (CONTI et al., 2021).

## Marcas comerciais

- Tenoxicam: Tilatil®;
- Ácido acetilsalicílico: Aspirina®;
- Meloxicam: Movatec®;
- Cetoprofeno: Profenid®;
- Naproxeno: Flanax®;
- Trometamol cetorolaco: Toragesic®;

## Efeitos adversos

Esses medicamentos, especialmente quando usados cronicamente em doses relativamente altas, não são isentos de toxicidade. Há um risco aumentado de toxicidade cardiovascular com inibidores altamente seletivos de COX-2 e eventos

gastrointestinais graves com inibidores não seletivos e semi seletivos., Também pode ocorrer a diminuição da função renal levando à retenção de água e sódio com hipertensão concomitante, especialmente em indivíduos que tomam anti-hipertensivos (BRATER et al., 2001; HERSH et al., 2000). Os AINEs são metabolizados pelo sistema renal por isso causa alterações no fluxo sanguíneo renal, equilíbrio eletrolítico e função plaquetária (RADI & KHAN, 2019).

Embora o uso crônico de inibidores altamente seletivos da COX-2, porque poupam as prostaglandinas citoprotetoras da COX-1, tenha sido associado a uma incidência significativamente menor de eventos gastrointestinais graves, incluindo ulcerações, perfurações e sangramentos seu uso crônico comparado ao placebo está associado ao aumento do risco cardiovascular, especialmente em pacientes que têm comorbidades como idade avançada, hipertensão, doença arterial coronariana e doença cardiovascular prévia (HERSH et al., 2008). Naproxeno e ibuprofeno parecem ser os AINEs mais seguros em relação ao sistema cardiovascular, e o ibuprofeno mostrou-se relativamente seguro em relação ao risco de eventos gastrointestinais graves. Outra possibilidade para pacientes com risco de sangramento gastrointestinal, desde que não haja fatores de risco significativos para infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, é o inibidor de COX-2 celecoxib (200 mg duas vezes ao dia) (SHARAV & BENOLIEL, 2008).

### Contraindicação

Os AINEs devem ser evitados em pacientes com doença renal, em pacientes em uso de antiplaquetários e anticoagulantes, devido ao aumento do risco de sangramento, especialmente no trato gastrointestinal. Os fatores de risco para sangramento gastrointestinal incluem história pregressa, úlceras gástricas e duodenais, infecção por H. Pylori, uso de álcool e tabaco e idade acima de 65 anos (DEAN, 2020). Esta classe medicamentosa não é recomendada como analgésico para tratamento de dor crônica em idosos, porém se necessário, deve ser utilizada por um período curto (KOBAYASHI et al., 2019).

### Interações medicamentosas

Um ensaio clínico randomizado com acompanhamento de 1 mês foi realizado em pacientes com queixa de dor miofascial. Foram divididos 169 participantes em 4 grupos: 1) naproxeno (550mg); 2) naproxeno (550mg) associado a codeína (30mg);

3) naproxeno (550mg) mais uma; dose única de dexametasona (8mg); 4) paracetamol (500mg). A associação de naproxeno e codeína foi a mais eficaz (CIGERIM & KAPLAN, 2020).

Muitos pacientes com dores crônicas estão frequentemente tomando medicamentos antidepressivos, por isso alguns estudos epidemiológicos alertam para o aumento, em até 16 vezes, no risco de sangramento do trato gastrointestinal em pacientes que fazem uso concomitante de AINEs e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como fluoxetina (Prozac®), paroxetina (Paxil®) e sertralina (Zoloft®) (HERSH et al., 2000).

Os AINEs podem interagir com vários medicamentos e resultar em um efeito indesejado, por exemplo, os AINEs podem aumentar a concentração sérica de lítio e, assim, causar toxicidade (HAAS, 1999). Embora não esteja claro quem está predisposto a essa interação, os pacientes idosos são provavelmente mais suscetíveis (HAAS, 1999). Além disso, o metotrexato pode ser deslocado de seus locais de ligação à proteína por AINEs. Essa ação geralmente não é relevante clinicamente com as baixas doses de metotrexato comumente tomadas por pacientes com artrite reumatoide, que têm função renal normal, mas é significativa quando o metotrexato é usado em altas doses no tratamento contra o câncer (HAAS, 1999). Além disso, a combinação de AINEs e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou diuréticos demonstrou aumentar o risco de lesão renal aguda (DREISCHULTE et al., 2015).

### Eficácia na DTM

Uma revisão sistemática revelou que os AINEs, bem como as injeções de corticosteroides e hialuronato, são tratamentos eficazes para a dor na ATM (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017). Pesquisadores conduziram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, comparando o naproxeno (não seletivo, 500 mg duas vezes ao dia), celecoxibe (seletivo COX-2, 500 mg duas vezes ao dia) e placebo (duas vezes ao dia) por 6 semanas. O naproxeno diminuiu significativamente os sintomas dolorosos da ATM em comparação com o celecoxib e o placebo, embora o celecoxib também tenha apresentado pequenas melhorias nos sintomas. A abertura máxima da boca também foi significativamente maior no grupo naproxeno do que nos outros dois grupos. Os autores observaram que houve um aumento de aproximadamente 40% nos eventos gastrointestinais não graves

(dispepsia, dor) no grupo do naproxeno em comparação com o celecoxibe ou placebo (TA et al., 2004).

Outros autores demonstraram que, em combinação com a placa oclusal, o AINE (diclofenaco sódico, 50 mg duas vezes ao dia) foi mais eficaz que o placebo (apenas a placa oclusal), promovendo alívio significativo da dor após o terceiro dia, enquanto a placa oclusal fornecia alívio após o oitavo dia. Esses resultados indicam os efeitos aditivos de múltiplas modalidades de tratamento para tratar a DTM (KURITA et al., 2015).

### 3.2.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAL (CORTICOSTERÓIDES)

#### Descrição

Os corticosteroides são drogas que se assemelham muito ao cortisol, um hormônio produzido pelas glândulas supra-renais. Eles são poderosos agentes anti-inflamatórios que podem ser administrados por via oral ou injetados diretamente no espaço articular (OUANOUNOU et al., 2017).

#### Mecanismo de ação

Esses potentes anti-inflamatórios têm múltiplas ações para seus efeitos anti-inflamatórios, incluindo um bloqueio da fosfolipase A2, que diminui a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e leucotrienos, além de diminuir o número e a atividade de células pró-inflamatórias, incluindo linfócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos (HERSH et al., 2008).

#### Indicação

O corticoide tem sido indicado no tratamento das DTMs dolorosas moderadas a graves. São indicados para tratar artrites e artralguas especialmente provenientes de trauma direto na ATM com edema e dor intensa (CONTI et al., 2021). Os pacientes que apresentam distúrbios graves de interferência do disco e condições inflamatórias, como capsulite, sinovite e osteoartrite/artrite reumatóide da ATM, podem se beneficiar mais dessa classe de medicamentos (HERSH et al., 2008).

#### Posologia

Os corticosteroides podem ser injetados diretamente na ATM ou administrados por via oral ou aplicado topicamente na tentativa de reduzir a dor associada à DTM. Inúmeras formulações de corticosteroides estão disponíveis para injeção intra-articular, variando de soluções de agentes solúveis a suspensões de hexacetonido de triancinolona e outros esteroides relativamente insolúveis (MOUNTZIARIS et al., 2009).

Embora os corticosteroides sistêmicos não sejam comumente prescritos no tratamento das DTMs dolorosas devido aos seus efeitos colaterais, alguns estudos recomendam que o corticosteroide oral seja usado junto com um AINE, como o naproxeno. Os pacientes geralmente são aconselhados a iniciar o Naproxeno no 4º dia do uso do corticosteroide oral, por conta da diminuição dos efeitos adversos gastrointestinais no início do tratamento (WRIGHT, 2010). Para o tratamento das DTMs dolorosas é recomendado a Prednisolona, em adultos, com dosagens de 5 a 60mg por dia, em doses fracionadas de 3 a 4 vezes, a cada 6 ou 8 horas ou como dose única, às 8 horas da manhã, o ideal é usar por pouco tempo no máximo 5 a 7 dias. Iniciar com doses baixas e aumentar conforme a necessidade (ALMEIDA et al., 2016).

#### Marcas comerciais

- Betametasona: Celestone®, Disprospan®, Celestone Soluspan®, Koide®, Betaprospan®, Betroospam®, Diprosplan®, Diprosplan Hypak®, Duoflam®, Beta-Long®, Diprobeta®, Beclonato®, Betaspan®, Beta Trinta®, Permese®.
- Dexametasona: Decadron®, Cortidex®, Acetazona®, Bexeton®, Corti-coidex®, Decadronal®, Dexaden®, Dexa-glos®, Dexason®, Dexamex®, Dexason®, Dexazona®, Koidexa®, Metaxon®, Neodronex®, UniDexa®.
- Prednisolona: Oralpred®, Prelone®, Predsim®, Prednisolon®, SEM-Pred®, Pred-Gran®, Predsigma®, Prelone®, Prenisol®, PreNi®, Prosolin®, Solu-Pred®.
- Prednisona: Meticorten®, Artinizona®, Ciclorten®, Cispred®, Corticorten®, Funed Prednisona®, Pred-cort®, Prednison®, Prednis®.

#### Efeitos adversos

O uso de corticosteroides orais deve ser limitado a não mais que 2 semanas devido aos riscos de diminuição da resistência à infecção, elevações da glicemia, osteoporose e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HERSH et al., 2008).

Após um tratamento prolongado ou doses elevadas, é indispensável reduzir progressivamente a posologia (retirada gradual). O tratamento prolongado provoca uma atrofia da adrenal que pode persistir por vários anos depois do fim do tratamento. A suspensão abrupta da medicação pode desencadear uma insuficiência aguda da suprarrenal, hipotensão e levar à morte (ALMEIDA et al., 2016).

Os efeitos secundários são: fraqueza muscular, alterações do ritmo cardíaco, síndrome de Cushing, miopatias, hiperglicemia, osteoporose (risco maior nas mulheres em pós-menopausa), diminuição da resistência a todos os patógenos infecciosos, alterações digestivas e hemodinâmicas, retenção de líquidos, distúrbios gastrointestinais, insônia, cefaleias e reações psicóticas, por fim, também podem provocar aumento na pressão intraocular e glaucoma. Nas crianças, em tratamento crônico, podem produzir atrasos de crescimento e alterações oculares (com desenvolvimento de cataratas) (ALMEIDA et al., 2016; CONTI et al., 2021).

### Contraindicações

As contraindicações absolutas ou relativas dos corticosteroides são: hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, osteoporose, epilepsia não controlada, úlcera gastroduodenal, tuberculose e as infecções virais ou micóticas. Nos diabéticos, por diminuírem a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina, só devem ser usadas em caso de absoluta necessidade. Evitar o uso durante a gravidez, em pacientes hipertensos, com cirrose hepática, hipotireoidismo, doenças micóticas ou virais e psicoses (ALMEIDA et al., 2016; CONTI et al., 2021).

### Eficácia na DTM

Existem vários ensaios clínicos bem delineados comprovando o benefício terapêutico dos glicocorticoides em pacientes com DTM (HERSH et al., 2008, CONTI et al., 2021).

## 3.2.4 RELAXANTES MUSCULARES

### Descrição

Relaxantes musculares de ação central têm sido frequentemente usados no tratamento das DTMs musculares. Eles inibem os músculos hiperativos da

mastigação e músculos associados e são usados para diminuir a dor miofascial e a carga na ATM (ANDRE et al., 2022).

### Mecanismo de ação

Atuam no nível do córtex, cérebro ou medula espinhal e sua ação de relaxamento muscular ocorre dentro do SNC por meio da inibição das vias polissinápticas. O relaxamento muscular é obtido pela supressão parcial do fluxo tônico dos impulsos nervosos transmitidos aos músculos voluntários (NEIDLE et al., 1989; PHERO, 1984; STANKO, 1990). Drogas que supostamente reduzem o tônus do músculo esquelético são frequentemente usadas em pacientes com dor orofacial crônica para reduzir e prevenir o aumento da atividade muscular mastigatória causada pelas DTMs (MCNEILL, 1993; KUCUK et al., 2014).

### Indicação

Estão indicados no alívio de dores musculares (CONTI et al., 2021). Os medicamentos comumente prescritos desta classe incluem ciclobenzaprina, baclofeno, tizanidina, carisoprodol e metocarbamol (ANDRE et al., 2022).

### Marcas comerciais

- Carisoprodol: Soma®.
- Clorzoxazona: Paraflex®.
- Ciclobenzaprina: Miosan®, Benziflex®, Cizax®, Miebra®, Miofibrax®, Miorex®, Miprinax®, Mirtax®, Mitrul®, Musculaire®, Muscuprina®, Muscusan®, Muslax®, Renutrim®, Flexeril®.
- Metaxalona: Skelaxin®.
- Metocarbamol: Robaxin®.
- Baclofeno: Lioresal®, Baclofen®, Baclon®.
- Tizanidina: Sirdalud®, Zanaflex®.

### Efeitos adversos

O efeito colateral de curto prazo mais relevante dos relaxantes musculares de ação central é a sedação (HERSH et al., 2008), devido aos seus efeitos inibitórios no SNC. Outros efeitos colaterais potenciais incluem mal-estar, taquicardia, disritmia

e efeitos aditivos com outras substâncias depressoras do SNC, como o álcool, benzodiazepínicos, opioides e barbitúricos (PA, 2004).

### Contraindicação

De um modo geral, essas drogas têm índices terapêuticos mais baixos do que os benzodiazepínicos e, portanto, devem ser usados com extrema cautela em pacientes com depressão comórbida significativa (HERSH et al., 2008).

### **3.2.4.1 Carisoprodol**

#### Descrição

É um relaxante muscular de ação central, quimicamente relacionado ao meprobamato, que reduz indiretamente a tensão da musculatura esquelética, sendo utilizado associado a analgésicos para alívio da dor e desconforto (CONTI et al., 2021). As preocupações com o potencial de abuso estão aumentando, pois, durante o ano de 2000, o carisoprodol foi classificado em 14º lugar na lista das 20 substâncias alteradoras do humor mais abusadas nos Estados Unidos e, portanto, só deve ser usado em pacientes cuidadosamente selecionados (HERSH et al., 2008).

#### Mecanismo de ação

O carisoprodol bloqueia a atividade intraneural e deprime a transmissão neuronal polissináptica, com efeito miorrelaxante. O alívio do espasmo muscular agudo de origem local pode estar relacionado a depressão dos reflexos polissinápticos na musculatura esquelética. O seu metabólito, o meprobamato, atua como os barbitúricos, fazendo do carisoprodol um agonista indireto dos receptores GABA, como os benzodiazepínicos, com efeitos ansiolíticos e sedativos (HERSH et al., 2008).

#### Indicação

Tratamento das condições musculoesqueléticas associadas à dor ou tensão muscular, especialmente as manifestações de curta duração (CONTI et al., 2021).

#### Marcas comerciais

- Carisoprodol: Trilax®, Dorilax®, Algi Tanderil®, Tandrilax®, Mioflex A®, Mionevrix®, Cedrilax®, Abederil®, Algi Dorserol®, Beserol®, Infralax®, Tandriflan®, Tandene®, Tandrotamol®, Sedilax® e Torsilax®.

### Eficácia na DTM

O carisoprodol foi uma das primeiras drogas dessa classe e era prescrito com frequência, no entanto, vários estudos demonstraram que seu efeito não é melhor que o placebo no tratamento das dores musculoesqueléticas relacionadas a DTM (CONTI et al., 2021).

### **3.2.4.2 Ciclobenzaprina**

#### Descrição

A ciclobenzaprina é um antagonista do receptor de serotonina de ação central que reduz o tônus muscular (KATZ, 1988; KOBAYASHI, 1996). Ele suprime os espasmos musculares sem interferir na função muscular (BASMAJIAN, 1978; LANCE, 1972). Ela foi inicialmente produzida como um antidepressivo e testada em ensaios clínicos para atividade antidepressiva em doses acima daquelas usadas para o relaxamento muscular (DE LEE, 1980). Portanto, a estrutura química da ciclobenzaprina são semelhantes ao dos antidepressivos tricíclicos (OUANOUNOU et al., 2017). A ciclobenzaprina é um relaxante muscular que alivia os espasmos musculares esqueléticos de origem local e a dor musculoesquelética aguda, sem interferir na função muscular (CONTI et al., 2021).

#### Mecanismo de ação

Acredita-se que reduzam o tônus muscular esquelético e, portanto, são frequentemente administrados em pacientes com dor orofacial crônica para ajudar a prevenir ou aliviar o aumento da atividade muscular atribuída a algumas formas de DTM (OUANOUNOU et al., 2017). Tem como característica sua interação com a monoaminoxidase (MAO). Enzima que degrada as monoaminas na fenda sináptica e, portanto, não deve ser utilizada junto com drogas antidepressivas inibidoras de MAO (CONTI et al., 2021). Promove relaxamento muscular potente, sedação e melhora do sono (CONTI et al., 2021).

## Indicação

Muitos consideram a ciclobenzaprina a droga de escolha para dor muscular crônica generalizada. Atualmente, a ciclobenzaprina é usada no manejo clínico da dor miofascial em DTMs para melhorar a qualidade do sono e reduzir a dor musculoesquelética (PERTES, 2005; TOFFERI, 2004). No entanto, não se mostrou benéfica na redução direta dos sintomas de dor na ATM (OUANOUNOU et al., 2017).

## Posologia

Evidências sugerem que uma dose muito baixa de ciclobenzaprina ainda pode proporcionar efeitos positivos na fisiologia do sono e alívio da dor. Portanto, para reduzir os efeitos colaterais sedativos, a ciclobenzaprina é comumente prescrita em uma dose menor (10 mg/dia ao deitar-se) no tratamento da DTM. De fato, em alguns casos, os pacientes são encorajados a usar frações da dose baixa para reduzir os efeitos colaterais sedativos (OUANOUNOU et al., 2017).

Uma sugestão de uso inclui um período de teste de 30 dias seguido por um período de *washout* de 2 semanas, antes que o paciente fosse reavaliado, isso permite que o clínico determine a eficácia do medicamento avaliando o paciente sob efeito ou não do medicamento. Se forem observados benefícios, pode ser necessário repetir a prescrição por até 2 a 3 meses, no entanto, a terapia de longo prazo com ciclobenzaprina deve ser realizada junto com o médico do paciente sempre que possível (OUANOUNOU et al., 2017). O acompanhamento é fundamental para reavaliar a tolerância do paciente aos efeitos adversos (ANDRE et al., 2022). Recomenda-se que a ciclobenzaprina seja utilizada em curtos períodos (2 semanas) (CONTI et al., 2021).

## Marcas comerciais

- Ciclobenzaprina: Miosan®, Benziflex®, Cizax®, Miebra®, Miofibrax®, Miorex®, Miprinax®, Mirtax®, Mitrul®, Musculaire®, Muscuprina®, Muscusan®, Muslax®, Renutrim® e Flexeril®.

## Efeitos adversos

Faltam evidências de efeitos a longo prazo e efeitos colaterais (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017). Porém, a ciclobenzaprina por ter uma estrutura que se

assemelha aos antidepressivos tricíclicos pode carregar alguns efeitos colaterais adicionais, incluindo xerostomia e taquicardia, ambos atribuíveis à atividade anticolinérgica (HARKINS et al., 1991). Também pode aumentar o efeito do álcool, barbitúricos e outras drogas depressoras do SNC (CONTI et al., 2021).

A semelhança com a amitriptilina levantou preocupações sobre os efeitos colaterais como sonolência, letargia, taquicardia sinusal (batimento cardíaco acelerado), agitação, hipertensão e hipotensão (TURTURRO, 2003), mas uma revisão multicêntrica com acompanhamento de cinco anos demonstrou que a ciclobenzaprina não aparece produzir efeitos cardiovasculares e neurológicos com risco de vida (KOBAYASHI, 1996). Além disso, em alguns estudos, a incidência de efeitos colaterais incômodos parece ser menor do que a documentada com amitriptilina (LANCE, 1964; LANCE, 1972). Para limitar os efeitos colaterais, recomenda-se que os relaxantes musculares sejam titulados gradualmente, começando apenas com o uso na hora de dormir (HERSH et al., 2008).

### Contraindicação

Como todos os medicamentos com atividade anticolinérgica proeminente, a ciclobenzaprina deve ser evitada em pacientes com glaucoma de ângulo fechado (HERSH et al., 2008). Usar com cautela em pacientes com história de retenção urinária, e aumento da pressão intraocular. É contraindicado usar em pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase (HEIR, 2018), tramadol (ANDRE et al., 2022) e para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e hipertireoidismo (OUANOUNOU et al., 2017).

### Interações medicamentosas

Podem ter interações medicamentosas adversas graves com inibidores da monoaminoxidase e tramadol, aumentando o risco de convulsão (ANDRE et al., 2022)

### Eficácia na DTM

Os relaxantes musculares são amplamente utilizados para o tratamento das DTM musculares. Muitos consideram a ciclobenzaprina a droga de escolha para dor muscular crônica, pois proporciona alívio significativo da dor e melhora da qualidade e tempo de sono. Vários estudos relatam sua superioridade ao placebo

no tratamento de espasmos musculares nas regiões cervical e lombar, sugerindo ser útil em pacientes com DTM. Uma revisão sistemática com metanálise em rede concluiu que a ciclobenzaprina reduz a intensidade de dor em pacientes com DTM muscular dolorosa (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017).

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, avaliou em 102 pacientes com a associação de ciclobenzaprina e ibuprofeno comparado com ibuprofeno isoladamente para tratamento de dor miofascial aguda. O estudo não encontrou diferenças significativas entre os tratamentos, o grupo que foi tratado apenas com ibuprofeno teve uma pequena melhora na analgesia quando comparado ao grupo com a associação dos medicamentos, além disso o grupo com a associação revelou um maior número de efeitos colaterais no SNC (TURTURRO et al., 2003).

Uma revisão sistemática demonstrou que os pacientes que são tratados com ciclobenzaprina apresentam melhora, não significativa, em comparação com os pacientes tratados com clonazepam. Quando comparado com a infiltração de lidocaína não se obteve resultados estatisticamente significativos, porém, pode ser sensato usar a ciclobenzaprina como opção terapêutica, devido à natureza invasiva da infiltração de lidocaína. Além disso, as poucas evidências disponíveis mostraram que a ciclobenzaprina é, clínica e estatisticamente, semelhante ao placebo e ao clonazepam em relação a sua segurança de uso (LEITE et al., 2012).

A ciclobenzaprina foi o único relaxante muscular com benefício significativo na dor e melhora da qualidade do sono em paciente de DTM com dor crônica (HERMAN & SCHIFFMAN, 2002). A dose inicial usual é de 10 mg antes de dormir, então deve-se avaliar a resposta do paciente e ajustar a dose para cima ou para baixo, conforme necessário (DEAN, 2019).

### 3.2.5 ANTIDEPRESSIVOS

#### Descrição

Os antidepressivos são fármacos para tratar os transtornos depressivos, mas também são utilizados para tratar diversas outras doenças, como o transtorno de ansiedade generalizado, distúrbios do sono, dores crônicas, dentre outras (TURNER et al., 2008).

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos antidepressivos para analgesia ainda não está claro, mas alguns pesquisadores sugerem que sua ação nos circuitos neuronais que regulam a emoção mostra melhora nos sintomas de dor, mesmo na ausência de depressão concomitante (ANDRE et al., 2022). O principal efeito analgésico está relacionado a um aumento de disponibilidade de catecolaminas (serotonina e norepinefrina) nas fendas sinápticas descendentes, o que potencializa a ação analgésica das encefalinas no corno dorsal da medula, diminuindo a transmissão de estímulos nocivos a centros superiores (CONTI et al., 2021)

### Classificação

- Antidepressivos tricíclicos (ADTs): é o mais antigo da categoria, ele atua aumentando a disponibilidade de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica. Seus representantes: amitriptilina, nortriptilina (ANDRE et al., 2022).
  
- Inibidor da monoaminoxidase (IMAOs): foi o segundo antidepressivo a ser criado, ele atua inibindo a degradação das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) pela enzima monoaminoxidase. Seu uso foi limitado pelo risco da interação com a tiramina, substância comum em diversos queijos, carnes e bebidas alcoólicas, causando crises hipertensivas. Seus representantes: Isocarboxazida, Moclobemida, Fenelzina, Selegilina e Tranilcipromina (ANDRE et al., 2022).
  
- Inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS): é um tipo de antidepressivos amplamente utilizados. Seus representantes: citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina, fluoxetina (Prozac®), paroxetina (Paxil®), sertralina (Zoloft®), citalopram (Celexa®), s-citalopram (Lexapro®) (ANDRE et al., 2022).
  
- Inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina (ISRN): esta classe medicamentosa é utilizada como uma alternativa aos pacientes que não respondem bem aos ISRS. Seus representantes: reboxetina e viloxazina (ANDRE et al., 2022).
  
- Antidepressivo atípico: este medicamento funciona inibindo a recaptação da norepinefrina e dopamina e não tem atividade serotoninérgica. Portanto, não afeta diretamente o sistema serotoninérgico, mas aumenta a concentração de dopamina. É possível que os antidepressivos atípicos não induzam o bruxismo do sono, ao

contrário de outros antidepressivos como a bupropiona. Seus representantes: bupropiona, escitalopram, fluvoxamina, mianserina, mirtazapina, tialeptina, trazodona (RAJAN & SUN, 2017; ANDRE et al., 2022).

- Inibidor seletivo da recaptação da dopamina (ISRD): este medicamento é uma alternativa para os que sofrem com os efeitos colaterais serotoninérgicos. Geralmente bem tolerado, pois não inibe a monoaminoxidase e tem pouca afinidade pelo sistema serotoninérgico e colinérgico. Se tomado junto ao álcool ou outras drogas pode causar convulsão. Seus representantes: amineptina, bupropiona, minaprina (ANDRE et al., 2022).

- Inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina: este medicamento é similar ao ADT, porém não apresenta os efeitos colaterais anticolinérgicos e tem fraca atividade sobre a dopamina, perceptível apenas em grandes doses. Seus representantes: venlafaxina e duloxetina (ANDRE et al., 2022).

- Tetracíclico: são considerados uma evolução dos ADT, apresentam menos efeitos colaterais e agem sobre diversos neurotransmissores. Seus representantes: maprotilina, mianserina e a mirtazapina (ANDRE et al., 2022).

### Eficácia na DTM

As classes de medicamento antidepressivo mais utilizadas para dores crônicas orofaciais são os ADT (amitriptilina ou noradrenalina) e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (duloxetina) (CONTI et al., 2021). Alguns autores relatam que esses medicamentos (amitriptilina, nortriptilina, duloxetina e venlafaxina) geram maior alívio da dor quando comparados com os demais antidepressivos (ANDRE et al., 2022). As pesquisas têm mostrado que os ISRS podem não ser adequados para os pacientes com DTM dolorosa porque eles podem induzir a episódios de bruxismo, o que torna um problema pois acredita-se que o bruxismo exacerba ainda mais a dor da DTM (RAJAN & SUN, 2017).

### **3.2.5.1 ADTs**

#### Conceito

Dentre as diversas categoria de antidepressivos, os tricíclicos parecem ser os mais efetivos, uma vez que, muitos pacientes que sofrem de dor crônica possuem depressão e/ou algum tipo de distúrbio do sono (OUANOUNOU et al., 2017). Eles agem no sistema nervoso central, bloqueando a recaptura de neurotransmissores, como norepinefrina e serotonina durante a sinapse (CASCOS-ROMERO et al., 2009).

### Mecanismo de ação

Os ADTs atuam bloqueando a recaptura de monoaminas principalmente a norepinefrina, noradrenalina e serotonina e em menor proporção a dopamina (DEAN, 2019). Sendo assim, diminuem os sinais de dor nos músculos periféricos e a transmissão desta dor para a medula espinhal, ao mesmo tempo em que melhoram a qualidade do sono. É possível que este medicamento seja mais eficaz em indivíduos com dor muscular, induzida por parafunção, e nos distúrbios do sono (DEAN, 2019).

### Indicação

Os ADT são eficazes no controle da DTM dolorosa e em outras condições de dor crônica, porém é necessária uma dose menor do que as utilizadas para fins antidepressivo, ajudando também a reduzir os efeitos adversos. Os tricíclicos também são usados para tratar pacientes deprimidos e com dor crônica ou insônia, devido ao seu baixo risco de dependência e qualidades sedativas e analgésicas. Os ADT ainda são utilizados como antidepressivos, mas são mais comumente prescritos para pacientes cuja depressão não responde aos ISRS ou ao inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina (RAJAN & SUN, 2017). Em síntese, os tricíclicos estão indicados para pacientes com DTM dolorosa crônica (CALDERON et al., 2011), depressão e distúrbio do sono (OUANOUNOU et al., 2017). É importante salientar que nem todos os pacientes respondem aos triciclicos ou outros antidepressivos portanto, alternativas, como anticonvulsivantes podem ser úteis para alguns pacientes (CALANDRE et al., 2016).

### Posologia

A dosagem de amitriptilina requer cuidado pois há uma relação dose-resposta como analgésico e doses mais altas provocam maiores efeitos adversos (MCQUAY

et al., 1993). Um estudo revelou que 75 mg de amitriptilina proporciona um alívio da dor crônica significativamente maior do que a dosagem de 25 ou 50 mg, porém os pacientes apresentaram maiores efeitos adversos, como boca seca e sonolência (MCQUAY et al. 1993). Em contrapartida, outro estudo revelou que 50 a 75 mg/dia de amitriptilina não aumentou os efeitos analgésicos em paciente dor dores crônicas. Eles concluíram que a dose diária de 25mg de amitriptilina é eficaz ao reduzir a dor e o desconforto causados pela DTM sem causar efeitos adversos (RIZZATTI-BARBOSA & NOGUEIRA, 2003). Vale ressaltar que a dose terapêutica da amitriptilina como antidepressivo é bem maior do que a dose analgésica (RAJAN & SUN, 2017).

### Marcas comerciais

- Amitriptilina: Amytril®, Tryptanol®, Neo Amitriptilin®, Neuro-trypt®, Tripsol®, Trisomatol® e Protanol®.
- Nortriptilina: Pamelor®.
- Desipramina: Norpramin®.
- Imipramina: Trofanil®, Depramina®, Imipra®, Mepramin®, Tofranil Pamoato®, Uni Imiprax®.

### Efeitos adversos

Os ADT são muito eficientes, mas causam muitos efeitos colaterais anticolinérgicos, como pupilas dilatadas e sem reflexos, visão borrada, secura na boca e narinas, dificuldade respiratória, aumento do número de batimentos do coração, diminuição de pressão sanguínea, intestino preso e aumento da temperatura corporal (KURIYAMA, KAWAMATA, 2016). Outro efeito colateral grave causado por esta medicação é a cardiotoxicidade (QIN et al., 2014). A epinefrina exógena pode causar efeitos cardiovasculares adversos e, portanto, os anestésicos dentários com epinefrina devem ser limitados a 0,04 mg (2 tubetes contendo 1:100.000 epinefrina) por consulta para pacientes em uso de ADT (HAAS, 1995)

Um estudo relata que os tricíclicos estão associados a um alto risco de suicídio quando tomados em overdose (RAIGRODSKI et al., 2001). No entanto, os novos ADTs causam menores efeitos colaterais como a nortriptilina (RAJAN & SUN, 2017). Embora os antidepressivos sejam eficazes e seguros como terapia para DTM, é recomendado que a prescrição tenha um acompanhamento médicos para

supervisão dos efeitos colaterais com o uso a longa prazo (ANDRE et al., 2022). É importante um acompanhamento rigoroso não apenas para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais, mas também a adesão do paciente, pois pode demorar até algumas semanas antes que os efeitos terapêuticos sejam observados clinicamente (ANDRE et al., 2022).

### Contraindicação

Deve-se evitar a prescrição para pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase devido à síndrome serotoninérgica que pode ser letal (SPORER, 1995) e deve-se evitar a amitriptilina em idoso, acima de 65 anos, devido ao risco de queda por conta dos efeitos anticolinérgicos e cardiotoxicidade (DEAN, 2019). Como os ADTs aumentam a concentração sináptica de serotonina e norepinefrina, deve-se ter cuidado quando o paciente está tomando medicamentos com mecanismos semelhantes, por exemplo, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina ou estruturas químicas semelhantes (ciclobenzaprina), a fim de se evitar efeitos colaterais graves, como arritmia cardíaca (DEAN, 2019).

### Interações medicamentosas

Esses medicamentos devem ser evitados em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase pois a combinação pode levar a uma síndrome serotoninérgica potencialmente letal, consistindo em confusão, febre, calafrios, diaforese, ataxia, mioclonia e hipertensão grave (SPORER, 1995).

### Eficácia na DTM

Vários ensaios clínicos randomizados controlados por placebo relataram a eficácia da droga amitriptilina em pacientes com DTM dolorosa (HERSH et al., 2008). Um estudo duplo-cego em mulheres com DTM dolorosa crônica concluiu que a amitriptilina em baixa dose (25 mg uma vez por dia durante 14 dias) melhorou significativamente os escores de dor durante o tratamento e em até 1 semana após o tratamento em comparação com o placebo. Embora doses mais altas de amitriptilina sejam comumente prescritas para controlar a depressão, o aumento da dose de amitriptilina para 50 a 75 mg/dia não aumentou os efeitos analgésicos na DTM dolorosa (RIZZATTI-BARBOSA & NOGUEIRA, 2003).

Um estudo comparou a eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) e da amitriptilina (25mg/dia) em combinação e separadamente em pacientes com DTM dolorosa crônica. Os participantes foram avaliados por 11 semanas e para a avaliação da presença e severidade da dor foi utilizada a EVA. Houve melhorias em todos os subgrupos (TCC sozinho, amitriptilina sozinho, TCC mais amitriptilina e o grupo placebo) com uma diminuição média na intensidade da dor de 55%. O grupo TCC mais amitriptilina, no entanto, foi o único grupo que continuou a apresentar melhores pontuações na escala EVA no seguimento de 4 semanas após o término do tratamento (CALDERON et al., 2011). Outro estudo avaliou a eficácia de antidepressivos tricíclicos e gabapentina em pacientes com dor miofascial persistente. Um grupo de 13 pacientes utilizou 10 mg de amitriptilina, outro grupo de 10 pacientes utilizou 12,5 mg de nortriptilina e o último grupo de 19 pacientes foi tratado com gabapentina. Todos os pacientes tiveram redução da dor ao final do tratamento sem diferença significativa entre os grupos (HAVIV et al., 2017).

### **3.2.5.2 Antidepressivo inibidor seletivo da serotonina e noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina)**

#### Conceito

Essa categoria de antidepressivos bloqueia a recaptção tanto da serotonina quanto da noradrenalina. São usados para tratar a depressão, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, dor neuropática e fibromialgia. Estes antidepressivos apresentam um potencial de induzir o aumento dos episódios de bruxismo, a venlafaxina é a que mais pode induzir este efeito (KULOGLU et al., 2010). A venlafaxina é 30 vezes mais seletiva na inibição da recaptção de serotonina do que a recaptção de norepinefrina e a duloxetina é apenas 10 vezes mais seletiva na inibição da recaptção de serotonina do que a recaptção de norepinefrina. Desta classe, o antidepressivo mais utilizado é a duloxetina (SHELTON, 2019).

#### **- Duloxetina**

#### Conceito

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptção da serotonina e norepinefrina apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a

recaptação da dopamina, além de não apresentar afinidade por outros receptores, o que gera efeitos mais brandos quando comparados aos tricíclicos (CONTI et al., 2021). É um fármaco utilizado para tratar transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, fibromialgia e dor neuropática. Mostra-se eficaz não só no tratamento da depressão como também em outros distúrbios como incontinência urinária. Em novembro de 2010, o Cymbalta foi licenciado para o uso na dor musculoesquelética crônica (EMEDEXPERT, 2022).

### Mecanismo de ação

Um mecanismo preciso para os efeitos antidepressivos e ansiolíticos da duloxetina não é conhecido. A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e norepinefrina apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação da dopamina (EMEDEXPERT, 2022). A duloxetina tem efeito similar à venlafaxina mas é apenas 10 vezes mais seletiva na inibição da recaptação de serotonina do que a recaptação de norepinefrina (RAJAN & SUN, 2017).

### Indicação

Depressão, dor neuropática periférica diabética, distúrbio de ansiedade generalizada, fibromialgia e dor musculoesquelética crônica. O seu uso off-label é para o tratamento da incontinência urinária de esforço, dor crônica, síndrome da fadiga crônica e dor lombar (EMEDEXPERT, 2022). Atua a nível de SNC, melhorando sintomas depressivos e ansiosos nas doses de 20mg e diminuindo a dor por compressão dos nervos (dor neuropática) em pacientes com depressão, fibromialgia e neuropatia diabética na dose de 60mg (LIAN et al., 2020).

### Posologia

Sugere-se iniciar com uma dosagem de 30mg/dia e aumentar para 60 mg, se necessário, após um período de pelo menos 15 dias de adaptação (CONTI et al., 2021).

### Marcas comerciais

- Duloxetina: Cymbalta®, Dulorgran®, Deprasil®, Dep®, Duatlo®, Neulox®, Xeristar®, Sympta®, Yentreve®, Ariclaim®, Velija®, Cymbi®, Dual®, Abretia®.

### Efeitos adversos

Um estudo relatou que a duloxetina pode induzir ao aumento dos episódios de bruxismo a 60 mg/dia e continuou a fazê-lo apesar da redução da dose para 30 mg/dia. Curiosamente, os sintomas de bruxismo nestes pacientes foram resolvidos apenas após adição de amitriptilina. Assim, ainda não está claro se o bruxismo em pacientes tratados com antidepressivo inibidor seletivo da serotonina e noradrenalina é devido às alterações na concentração de serotonina isoladamente ou se a norepinefrina também contribui para a indução do bruxismo (HUYBRECHTS et al., 2020).

Os principais efeitos colaterais da duloxetina incluem: boca seca, dificuldade para urinar, suores generalizados, náuseas, diarreia, dor de cabeça, insônia, palpitações, vômitos, azia, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço excessivo, rigidez muscular, tonturas, sonolência, tremores, visão embaçada, ansiedade, disfunção erétil, prisão de ventre, flatulência, dor abdominal, formigamentos e zumbidos nos ouvidos (EMEDEXPERT, 2022). A síndrome da abstinência frente ao uso de antidepressivos pode ocorrer se interrompida. Há preocupações de que o uso durante a parte final da gravidez possa prejudicar o feto em desenvolvimento (HUYBRECHTS et al., 2020).

### Contraindicação

A duloxetina está contraindicada em pacientes com doença renal em fase terminal ou com hipersensibilidade à duloxetina ou qualquer outro componente da fórmula, também é contraindicado em pacientes com dificuldade para urinar (EMEDEXPERT, 2022).

### Eficácia na DTM

Um estudo randomizado avaliou o efeito analgésico de uma terapia alternativa e da duloxetina em pacientes com DTM e fibromialgia. A amostra final foi composta por 31 pacientes: 15 pacientes foram tratados apenas com duloxetina e 16 pacientes foram submetidos ao tratamento alternativo, por oito semanas. Em todos os desfechos analisados, ambos os grupos apresentaram melhoras. Nenhum efeito colateral devido à duloxetina foi registrado. Portanto, os autores concluíram

que a terapia alternativa não parece trazer nenhum benefício adicional aos pacientes com DTM e fibromialgia (BRUTI et al., 2021).

### 3.2.6 ANTICONVULSIVANTES

#### Conceito

Os anticonvulsivos, também conhecido como antiepiléticos ou estabilizadores de membrana é uma classe de fármacos utilizados para a prevenção e tratamento das crises convulsivas, epilépticas, neuralgias e no tratamento de transtornos de humor (DE LUCIA et al., 2007).

#### Classificação

- Aldeídos: são usados onde não há métodos de ressuscitação disponíveis ou quando a respiração do paciente está comprometida pois, diferente do diazepam e de outros benzodiazepínicos, não suprime a respiração em doses terapêuticas (DE LUCIA et al., 2007).
- Barbitúricos: são fármacos que agem como depressores do SNC e por isso, produzem um amplo espectro de efeitos, desde sedação até anestesia. São representados pelo: fenobarbital, metilfenobarbital e barbexaclona (DE LUCIA et al., 2007).
- Benzodiazepínicos: são fármacos com propriedades hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsivas, amnésicas e de relaxamento muscular. São representados pelo: clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, midazolam e lorazepam (DE LUCIA et al., 2007).
- Carboxamidas: o principal fármaco desta classe é a carbamazepina, que atuam nos canais de sódio voltagem-dependentes prevenindo a dispersão das ondas elétricas. Seus representantes são: carbamazepina, oxcarbazepina e eslicarbazepina (DE LUCIA et al., 2007).

- Ácidos graxos: o valproato e suas formas ácido valproico, valproato de sódio e valproato semissódico são medicamentos usados principalmente para o tratamento de epilepsia e transtorno bipolar. Seus representantes são: ácido valproico, valproato de sódio, vigabatrina e progabina (DE LUCIA et al., 2007).

- Derivados da frutose: o topiramato é um remédio anticonvulsivante indicado para o tratamento da epilepsia em adultos e crianças e para prevenção da enxaqueca, pois age no cérebro estabilizando o humor e diminuindo a excitação das células nervosas (DE LUCIA et al., 2007).

- Análogos do ácido gama-aminobutírico: são fármacos originalmente desenvolvidos para serem utilizados como relaxante muscular e, posteriormente, o seu potencial anticonvulsivante recebeu destaque. Apesar de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica e apresentar semelhança estrutural com o ácido gama-aminobutírico a gabapentina não atua através de receptores gabaérgicos e sua ação consiste em modular a liberação de diversos neurotransmissores como a norepinefrina, a substância P e o glutamato no SNC. Seus representantes são: gabapentina e pregabalina (DE LUCIA et al., 2007).

- Hidantoínas: as hidantoínas e seus derivados são uma classe de substâncias que despertam, tais como anticonvulsivante, antiarrítmico e no tratamento de complicações diabéticas crônicas. Seus representantes são: fenitoína, etotoína, mefenitoína (DE LUCIA et al., 2007).

- Pirrolidinas: é indicado como terapia adjuvante (utilizado com outros medicamentos antiepiléticos) para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com epilepsia. Seus representantes são: brivaracetam, levetiracetam, seletracetam (DE LUCIA et al., 2007).

- Triazinas: pertence à classe dos anticonvulsivantes, sendo indicada como adjuvante para o tratamento de crises convulsivas agudas. Além disso, pode ser utilizada como monoterapia para manutenção de paciente após controle da crise epilética. Seu representante é: lamotrigina (DE LUCIA et al., 2007).

### Mecanismo de ação

Frequentemente, os anticonvulsivantes são utilizados em associação a outras medicações e técnicas, eles agem pela potencialização da ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (DOURADO et al., 2011). Os medicamentos desta classe comumente prescritos para DTM incluem gabapentina e pregabalina. São medicamentos estruturalmente semelhantes, e atuam no SNC inibindo os canais de cálcio causando uma diminuição na liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P. A diminuição desses neurotransmissores pró dor diminui a hiperexcitabilidade neuronal promovendo uma atividade anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica (CALANDRE et al., 2016).

### Indicação

Medicamentos anticonvulsivantes são frequentemente prescritos para dor neuropática, incluindo a dor orofacial e DTM. Os medicamentos desta classe comumente prescritos para DTM incluem gabapentina e pregabalina. Os anticonvulsivantes podem ser particularmente úteis como analgésicos adjuvantes na DTM em pacientes com histórico de cirurgias de ATM malsucedidas ou naqueles com dor persistente de longa data (HERSH et al., 2008; ANDRE et al., 2022).

#### **3.2.6.1 Gabapentina**

### Conceito

Gabapentina é classificado como análogo do GABA ou gabapentinóides. A gabapentina recebeu aprovação da *American Food and Drug Administration* (FDA) em 1993 (EMEDEXPERT, 2022).

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da gabapentina não é totalmente conhecido. A estrutura química da dela é derivada pela adição de um grupo ciclohexil à espinha dorsal do neurotransmissor GABA. No entanto, não se liga aos receptores GABA A ou GABA B e não parece influenciar na síntese ou na captação de GABA (EMEDEXPERT, 2022). Já outros autores acreditam que ela interfere apenas na

liberação ou síntese de GABA (CONTI et al., 2021). Os sítios de ligação de gabapentina de alta afinidade foram localizados em todo o cérebro. Estes locais correspondem à presença de canais de cálcio que parecem estar localizados pré-sinápticamente e pode modular a liberação de neurotransmissores excitatórios que participam da epileptogênese e da nocicepção (EMEDEXPERT, 2022).

### Indicação

Podem ser indicados como analgésicos adjuvantes em pacientes com histórico de cirurgias de ATM malsucedidas ou pacientes com dor persistente de longa data (HERSH, 2008). Segundo a FDS é indicado para neuralgia pós-herpética, epilepsia e síndrome das pernas inquietas moderada a grave (EMEDEXPERT, 2022). O seu uso off label é para as seguintes condições: fibromialgia, transtorno bipolar, analgésico pós-operatório, profilaxia da enxaqueca, dor de cabeça, ondas de calor pós-menopausa, cistite intersticial, neuropatia diabética dolorosa, fobia social, depressão, transtorno do pânico, tremor essencial, convulsões generalizadas, síndrome das pernas inquietas, insônia, transtorno de estresse pós-traumático, síndrome do intestino irritável, neuralgia do trigêmeo, dependência de álcool, tosse crônica refratária, náuseas, vômitos pós-operatórios e coceira (EMEDEXPERT, 2022).

### Vantagens da Gabapentina em relação a pregabalina

A gabapentina causa menor dependência que a pregabalina. Ao contrário da pregabalina, a gabapentina não está prevista como substância controlada e a gabapentina não está associada a edema periférico (EMEDEXPERT, 2022).

### Posologia

É sugerido uma dosagem de 100 mg/dia no início do tratamento podendo ser aumentada até 2400 mg, 3 vezes ao dia (CONTI et al., 2021). Outro estudo sugeriu dose inicial de 300 mg, com titulações da dose a cada 3 dias até que o alívio da dor seja alcançado (dose máxima diária de 2400 mg) (KIMOS et al., 2007). Não há consenso na literatura quanto ao tempo necessário para que o fármaco produza seu efeito. Pode variar de semanas a vários meses no tratamento de condições de dor intratáveis e varia de paciente para paciente (TAK et al., 2021).

### Marcas comerciais

- Gabapentina: Neurontin®, Gralise®, Horizant®, Gabaneurin®, Gambetal®, Gabatin®, Neurocontrol®, Neurizen®, Progaba® e Progresse®.

### Efeitos adversos

Os efeitos colaterais notáveis da gabapentina incluem tontura e sonolência. Outros efeitos adversos são comprometimento da memória, xerostomia, edema periférico e hipoventilação (QUINTERO, 2017). Alterações hepáticas são raras em baixas doses (CONTI et al., 2021).

### Contraindicação

Pacientes com depressão, miastenia graves, doença renal crônica grave e doença pulmonar (QUINTERO, 2017). Está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (CONTI et al., 2021).

### Interações medicamentosas

As interações medicamentosas conhecidas são com alizapida, bromoprida, dimetidina, escetamina, hidroxizina, lofexidina, morfina, hidróxido de alumínio, clormetiazol, hidrocodona, zolpidem e ISRS (CONTI et al., 2021).

### Eficácia na DTM

No estudo de Haviv et al. (2017) a gabapentina reduziu significativamente a dor dos pacientes com DTM. Em um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego de 12 semanas, os pesquisadores demonstraram que a gabapentina mostrou uma diminuição significativa da dor em relação ao placebo para DTM miogênica. Após a dose inicial de 300 mg/dia, a dose foi aumentada em 300 mg a cada 3 dias até o controle da dor sem efeitos adversos, com dose máxima de 4200 mg. Houve decréscimos significativos na dor espontânea na semana 8 (dose média, 3315 mg/dia) e no número de sítios dolorosos na semana 12 (dose média, 3426 mg/dia) (KIMOS et al., 2007).

Outro estudo comparou dois grupos de pacientes com DTM crônica, cada grupo possuía 20 participantes. O grupo I recebeu gabapentina duas vezes ao dia e o grupo II recebeu gabapentina juntamente com nortriptilina duas vezes ao dia. Os pacientes de cada grupo foram avaliados para dor, abertura máxima da boca e

sensibilidade muscular. Os resultados revelaram que a terapia combinada de gabapentina com nortriptilina mostrou-se mais eficaz do que a gabapentina isolada (TAK et al., 2021).

### **3.2.6.2 Pregabalina**

#### Descrição

A pregabalina é classificada como um gabapentinóide pois é um fármaco análogo do GABA (neurotransmissor inibitório). É um anticonvulsivo e antiepilético também utilizado no tratamento da dor periférica, ansiedade e fibromialgia. Tem atividade analgésica, anticonvulsivante e ansiolítica (EMEDEXPERT, 2022).

#### Mecanismo de ação

A pregabalina é um análogo do GABA que interage com os canais de cálcio dependentes de voltagem no SNC, diminuindo o fluxo de cálcio. Conseqüentemente, ocorre inibição da liberação pré-sináptica de neurotransmissores, como o glutamato e substância P (CONTI et al., 2021), modulando a excitabilidade neuronal (EMEDEXPERT, 2022). Quando administrado pela via oral, é absorvido rapidamente, e minimamente metabolizado pelo organismo (2%) e, após agir no SNC é excretado pelos rins. Não há necessidade de monitoração de rotina das concentrações plasmáticas (CONTI et al., 2021).

#### Indicação

- Neuralgia pós-herpética;
- Convulsões de início parcial;
- Dor neuropática associada a lesão medular;
- Dores crônicas (EMEDEXPERT, 2022).

#### Vantagens da pregabalina em relação a gabapentina

- A pregabalina pode ser mais eficaz que a gabapentina na redução da frequência das crises epiléticas (EMEDEXPERT, 2022).
- No tratamento da dor neuropática, a pregabalina demonstrou em estudos fornecer eficácia equivalente à gabapentina, no entanto, em doses muito mais baixas. Um

estudo recente de pacientes com dor neuropática mostrou que a pregabalina pode proporcionar alívio adicional e melhora na qualidade de vida naqueles que não responderam à gabapentina (EMEDEXPERT, 2022).

- A pregabalina tem várias características farmacodinâmicas superiores, além de uma biodisponibilidade muito maior (90% versus 33-66%) e é rapidamente absorvida (pico de ação em 1 hora) (EMEDEXPERT, 2022).

- As concentrações plasmáticas aumentam linearmente com o aumento da dose. A gabapentina é absorvida lentamente (pico de ação entre 3 e 4 horas) e as concentrações plasmáticas têm uma relação não linear com o aumento das doses (EMEDEXPERT, 2022).

- A pregabalina tem início de ação mais rápido e maior potência (EMEDEXPERT, 2022).

### Posologia

Até o presente momento, não foram realizados estudos clínicos para demonstrar o efeito da pregabalina nas dores orofaciais crônicas. Em condições neuropáticas dolorosas a dose média inicial recomendada é de 75mg/ duas vezes ao dia (150 mg/dia) (CONTI et al., 2021). Para pacientes com fibromialgia, a posologia média é de 300 a 450 mg/dia dividida em duas doses (CONTI et al., 2021).

### Marcas comerciais

- Pregabalina: Lyrica®, Prebictal®, Dorene®, Proleptol®, Preneurin®, Alond®, Egis®, Glya®, Insit®, Konduz®, Limiar®, Lyra-bax®, Mobale®, Neugaba®, Prefiss®, Pregalpha®, Proleptol® e Volver®.

### Efeitos adversos

A sedação, tontura, edema periférico e boca seca são eventos adversos mais prevalentes (CONTI et al., 2021).

### Interações medicamentosas

Pode ser usada com outros medicamentos e utilizada em pacientes com insuficiência renal, quando a dose é adequada (CONTI et al., 2021). Embora a pregabalina possa interagir com vários medicamentos, sua dosagem não requer ajuste em pessoas que tenham doenças hepáticas, o que faz dele uma ótima opção para esses pacientes. A razão para isso é sua mínima metabolização (CONTI et al., 2021). Como a pregabalina e a gabapentina têm um mecanismo de ação e efeitos terapêuticos semelhantes, não há razão para tomar pregabalina concomitantemente com gabapentina (EMEDEXPERT, 2022).

### Eficácia na DTM

O seu uso off-label para a DTM dolorosa e até o presente momento, não foram realizados estudos clínicos para demonstrar o efeito da pregabalina nas dores orofaciais crônicas (CONTI et al., 2021).

## 3.2.7 BENZODIAZEPÍNICOS

### Conceito

Os benzodiazepínicos são usados principalmente como medicação ansiolítica, mas têm demonstrado benefício em pacientes com espasmos musculares agudos e distúrbios do sono (HERSH et al., 2008).

### Mecanismo de ação

Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores específicos no SNC e aumentam a eficiência do GABA resultando na entrada de íons cloreto carregados negativamente nas células nervosas, causando hiperpolarização dos neurônios no SNC (HERSH et al., 2008). Os potenciais benefícios dessas drogas na redução da contração muscular no paciente com DTM são atribuíveis a ações dentro do SNC e não ao relaxamento direto do músculo esquelético. A melhora dos padrões de sono em indivíduos com dor crônica também parece ser benéfica na quebra do ciclo da dor (TAYLOR et al., 2007). Alguns benzodiazepínicos, principalmente o diazepam (Valium®) e o clonazepam (Klonopin®, Rivotril®) possuem potente atividade anticonvulsivante (TAYLOR et al., 2007).

### Indicação

Usualmente são prescritos no tratamento de quadros agudos de ansiedade, transtorno de humor, insônia, crises convulsivas, distúrbios de sono, espasmos musculares dentre outras condições relacionadas ao SNC (OUANOUNOU et al., 2017). Benzodiazepínicos de longa ação com propriedades anticonvulsivantes, como diazepam e clonazepam, podem ser usados em pacientes em que a ciclobenzaprina e outros relaxantes musculares forem ineficazes (HERSH et al., 2008). Como modalidade de tratamento para DTM miofascial, os benzodiazepínicos promovem o relaxamento muscular, sedação e induzem ao sono (HERSH et al., 2008). São coadjuvantes para o tratamento medicamentoso de dores orofaciais de origem muscular, geralmente quando associado a quadros de ansiedade (CONTI et al., 2021).

### Posologia

Deve-se limitar a terapia para não mais do que 4 semanas a fim de diminuir o potencial de dependência física e psicológica (CONTI et al., 2021).

### Marcas comerciais

- Benzodiazepínicos: diazepam (Valium®, Compaz®, Diaze-fast®, Dienpax®, Dienzepax®, Relapax®, Santiazepam®), lorazepam (Lorax®, Ansirax®, Lorapan®, Lorazefast®), alprazolam (Xanax®), clonazepam (Klonopin®, Rivotril®, Cloopam®, Epileptil®, Navotrax®, Uni Clonazepam®, Zilepam®), oxazepam (Serax®), e triazolam (Halcion®).

### Efeitos adversos

Há probabilidade de sonolência e comprometimento psicomotor induzido por esses agentes. Os níveis sanguíneos de pico desses medicamentos ocorrem quando o paciente está dormindo, caso a dosagem seja realizada imediatamente antes de dormir. A titulação cuidadosa da dose pode limitar os efeitos colaterais (SINGER et al., 1997). A população geriátrica é especialmente sensível aos efeitos depressores do SNC, de comprometimento da memória e de déficits psicomotores dessa classe de drogas devido a uma combinação de biotransformação diminuída, depuração diminuída e sensibilidade aumentada do receptor. Reduzir as doses típicas pelo menos pela metade parece prudente nessa população (LAROUCHE et al., 2007).

Embora se saiba que a dependência física e psicológica ocorre com esses agentes, esse potencial pode ser minimizado limitando o tempo de terapia a não mais que 4 semanas (HERSH et al., 2008). Os efeitos colaterais são dose-dependentes e podem ser úteis para o clínico titular as doses (ANDRE et al., 2022) pois pode limitar os efeitos colaterais (CONTI et al., 2021). Outra preocupação com os benzodiazepínicos é o desenvolvimento de tolerância e dependência física com uso prolongado. Os sintomas de abstinência incluem ansiedade, agitação, inquietação, insônia e convulsões (ANDRE et al., 2022). Após o tempo de tratamento, a retirada da medicação deve ser lenta e gradual (CONTI et al., 2021).

### Contraindicação

Assim como qualquer outra droga que tem como local de ação o SNC ela pode vir acompanhada de uma série de efeitos adversos, como tolerância e dependência, isso contraindica sua administração em longo prazo em condições crônicas como a DTM (OUANOUNOU et al., 2017). Os benzodiazepínicos devem ser evitados com outros depressores, como os opioides, álcool ou relaxantes musculares de ação central. Outras contraindicações incluem miastenia gravis, glaucoma agudo de ângulo estreito ou qualquer medicação de substratos do CYP 4503A4 (ANDRE et al., 2022). Os benzodiazepínicos devem ser evitados em pacientes crônicos, depressivos ou com história de abuso e dependência de álcool e drogas (CONTI et al., 2021).

### Interação medicamentosa

Vários benzodiazepínicos, principalmente alprazolam, diazepam, midazolam e triazolam, são substratos do citocromo P-450 3A4 (CYP3A4). Alguns alimentos, como suco de toranja e laranja de sevilha, e medicamentos, incluindo antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina (Biaxin) e bloqueadores dos canais de cálcio que inibem a isoforma CYP3A4, podem reduzir significativamente o metabolismo desses benzodiazepínicos, levando a níveis sanguíneos elevados e depressão aumentada do SNC (HERSH et al., 2004). Os benzodiazepínicos podem apresentar interação medicamentosa com outras substâncias depressores, (ANDRE et al., 2022).

### Eficácia na DTM

Um estudo duplo-cego desenvolvido por Harkins et al. (1997) avaliou a eficácia do clonazepam no tratamento da DTM muscular do tipo dor miofascial. A utilização da medicação mostrou-se eficaz quando comparado ao grupo placebo, durante um mês de acompanhamento. Entretanto, por mais que esses medicamentos tenham se mostrado eficazes, o seu uso não é encorajado visto as reações adversas que essas medicações podem causar.

Vários estudos bem desenhados apoiam a eficácia e segurança do uso de benzodiazepínicos em pacientes que têm um componente muscular significativo no desenvolvimento da dor de DTM. No entanto, em virtude dos efeitos adversos, os benzodiazepínicos não são o tratamento farmacêutico de primeira linha para a DTM, mas são uma alternativa para os sintomas refratários da DTM (HERSH et al., 2008).

A eficácia dos benzodiazepínicos para DTM tem sido bem estudada, especificamente formulações de ação mais longa com atividade anticonvulsivante, como o diazepam (ANDRE et al., 2022). Os benzodiazepínicos de ação prolongada com ação anticonvulsivante, como o diazepam e clonazepam, podem ser mais benéficos no alívio da dor muscular em pacientes com DTM do que benzodiazepínicos de ação curta (alprazolam, triazolam) (CONTI et al., 2021).

Um ensaio duplo cego randomizado realizado por Pramod et al. (2011) comparou a eficácia do diazepam e placebo em 35 pacientes diagnosticados com DTM dolorosa e acompanharam por 8 semanas. Os resultados mostraram que o diazepam e o placebo foram significativamente eficazes na redução da dor, e se mantiveram ao longo das 8 semanas, sem diferença significativa entre os dois grupos. Quanto a abertura de boca após três semanas ambos os grupos tiveram a abertura de boca aumentada, já o grupo placebo teve uma abertura maior ao final do acompanhamento, enquanto o grupo diazepam se manteve estável durante todo o período, porém o aumento da abertura da boca do grupo diazepam foi significativamente maior do que a do placebo. Corroborando com os achados de Singer e Dionne (1997) que observaram que o diazepam foi eficaz no tratamento da DTM muscular dolorosa, no entanto, teve um melhor resultado quando administrado em associação ao ibuprofeno.

#### **- Hipnóticos sedativos não benzodiazepínicos**

Os principais representantes desta categoria são: eszopiclona (Lunesta®), zolpidem (Ambien®) e zaleplon (Sonata®). Esta classe farmacológica são hipnóticos

sedativos não benzodiazepínicos recentemente aprovados que parecem se ligar especificamente aos receptores benzodiazepínicos associados à subunidade do receptor GABA (HERSH et al., 2008).

### Mecanismo de ação

Além de induzir o sono, doses sedativas de eszopiclona e zaleplon também parecem estar associadas à atividade de relaxamento muscular. No entanto, seu potencial de abuso parece semelhante ao dos benzodiazepínicos, e atualmente não há evidências que apoiem diretamente sua utilidade na população com DTM. Além disso, relatos de sonambulismo ocorreram em pacientes que usam zolpidem (HERSH et al., 2008).

## 4. RESULTADOS

Os resultados com as principais características das diferentes medicações utilizadas na DTM dolorosa foram descritos na tabela abaixo:

Tabela 1. Resultados das principais classes farmacológicas utilizadas para disfunção temporomandibular dolorosa.

MEDICAÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS	CONTRA INDICAÇÃO	EFICÁCIA
<b>ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL (AINES)</b>	Atuam nas COX 1 e 2. Na periferia, bloqueiam a síntese de prostaglandinas, resultando em sensibilização e excitação reduzidas de nociceptores periféricos.	Dor articular	Podem diminuir a função renal. Os não e semisseletivos podem causar problemas gastrointestinais graves. Os inibidores de COX-2 podem causar toxicidade cardiovascular.	Devem ser evitados em idosos e pacientes com doença renal e em pacientes com risco de sangramento gástrico (úlceras gástricas).	São tratamentos eficazes para a dor na ATM.
<b>ANTI-INFLAMATÓRIO ESTEROIDAL</b>	Potentes anti-inflamatórios que bloqueia a fosfolipase A2, diminui a	Para tratar artrites e artralguas especialmente provenientes de trauma direto na ATM com dor	Mudanças de humor, diminuição da resistência à infecção, hiperglicemia, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, retenção de	Não deve ser utilizado por mais de 2 semanas e deve-se descontinuar o tratamento gradualmente. Em pacientes com	Ensaios clínicos bem documentados demonstram o benefício terapêutico dos

	<p>produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e leucotrienos, e diminui o número e a atividade de células pró-inflamatórias, incluindo linfócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos</p>	intensa	<p>líquidos e distúrbios gastrointestinais, fraqueza muscular e alterações do ritmo cardíaco, sintomatologia da síndrome de Cushing, miopatias, hiperglicemia, osteoporose, diminuição da resistência a todos os agentes infecciosos, euforia, agitação, insônia, cefaleias e reações psicóticas, aumento da pressão intraocular e glaucoma.</p>	<p>hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, osteoporose, epilepsia mal controlada, cirrose hepática, hipotireoidismo, úlcera gastroduodenal, tuberculose, infecções virais ou micóticas. mal humor e psicoses</p>	<p>glicocorticoides em pacientes com DTM.</p>
<p><b>ANALGÉSICO OPIÓIDE</b></p>	<p>Atuam como agonistas dos receptores opioides.</p>	<p>Na DTM, o uso criterioso desses medicamentos pode ocasionalmente ser indicado para dor crônica moderada a intensa quando outros medicamentos são ineficazes.</p>	<p>Dependência física e tolerância, sedação, tontura, náusea, vômito, constipação e depressão respiratória.</p>	<p>Em pacientes que tomam outros depressores do SNC como benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos e álcool, grávidas e lactantes</p>	<p>Pacientes com queixa de dor miofascial revelou que a associação de naproxeno e codeína foi mais eficaz no alívio da dor do que medicamentos isolados</p>
<p><b>RELAXANTE MUSCULAR CICLOBENZAPRINA</b></p>	<p>Estrutura química e algumas propriedades da ciclobenzaprina são semelhantes ao dos antidepressivos tricíclicos. Tem como característica sua interação com a monoaminoxidase. Enzima que degrada as monoaminas na fenda sináptica. Promove</p>	<p>Para dor muscular crônica generalizada. É usada no manejo clínico da dor miofascial em DTMs para melhorar a qualidade do sono e reduzir a dor. Deve ser utilizada em curtos períodos (máximo de 2 semanas)</p>	<p>Xerostomia e taquicardia, sonolência, letargia, taquicardia sinusal (batimento cardíaco acelerado), agitação e hipertensão e hipotensão. Pode aumentar o efeito do álcool, barbitúricos e outras drogas depressoras do SNC. Pode aumentar o risco de convulsão em pacientes que tomam tramadol</p>	<p>Deve ser evitada em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Usar com cautela em pacientes com história de retenção urinária, e aumento da pressão intraocular. É contraindicado usar em pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase, tramadol e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e hipertireoidismo</p>	<p>Muitos consideram a ciclobenzaprina a droga de escolha para dor muscular crônica generalizada, pois proporciona alívio significativo da dor muscular e melhora a qualidade e a quantidade do sono.</p>

	relaxamento muscular potente, sedação e melhora do sono.				
<b>ANTIDEPRESSIVO TRICÍCLICO</b>	O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas principalmente a norepinefrina ou noradrenalina e serotonina e em menor proporção a dopamina. Os tricíclicos diminuem os sinais de dor dos músculos periféricos e a transmissão da dor na medula espinhal, ao mesmo tempo em que melhoram a qualidade do sono.	Os tricíclicos são eficazes no controle da DTM e outras condições de dor crônica em doses mais baixas do que as necessárias para produzir um efeito antidepressivo. Em síntese, os tricíclicos estão indicados para pacientes com DTM dolorosa crônica, depressão e distúrbio do sono.	Causam muitos efeitos colaterais anticolinérgicos, como pupilas dilatadas e sem reflexos, visão borrada, secura na boca e narinas, dificuldade respiratória, aumento do número de batimentos do coração, diminuição da pressão sanguínea, intestino preso e aumento da temperatura corporal. Um efeito colateral grave causado por esta medicação é a cardiotoxicidade.	Nos pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase. Cuidado em pacientes que estão tomando medicamentos com mecanismos semelhantes, como os inibidores da recaptura de serotonina-norepinefrina ou estruturas químicas semelhantes (ciclobenzaprina) para evitar efeitos colaterais graves, como arritmia cardíaca. Evitar amitriptilina em indivíduos acima de 65 anos, devido ao risco de queda, efeitos anticolinérgicos e potencial de cardiotoxicidade.	Vários ensaios clínicos randomizados controlados por placebo relataram a eficácia da droga amitriptilina em pacientes com DTM.
<b>ANTIDEPRESSIVO DULOXETINA</b>	Um mecanismo preciso para os efeitos antidepressivos e ansiolíticos da duloxetina não é conhecido. Atua ao nível do SNC. É um inibidor seletivo da	Depressão, Dor neuropática periférica diabética, Distúrbio de ansiedade generalizada, fibromialgia e dor musculoesquelética crônica. O seu uso off-label: incontinência urinária de esforço, dor crônica,	Boca seca, dificuldade para urinar, suores generalizados, náuseas, diarreia, dor de cabeça, insônia, palpitações, vômitos, azia, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço excessivo, rigidez muscular, tonturas, sonolência, tremores, visão embaçada, ansiedade, disfunção	Está contraindicada para pacientes com doença renal em fase terminal ou com hipersensibilidade à duloxetina ou qualquer outro componente da fórmula. Também é contraindicado em pacientes com dificuldade para urinar	Poucos estudos. Parece ter efeito analgésico em pacientes com DTM e fibromialgia

	recaptação da serotonina e norepinefrina, apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação da dopamina, além de não apresentar afinidade por outros receptores, o que gera efeitos mais brandos quando comparados aos tricíclicos.	síndrome da fadiga crônica e dor lombar. Em 2010, o Cymbalta foi licenciado para dor musculoesquelética crônica	erétil, prisão de ventre, flatulência, dor abdominal, formigamentos e zumbidos nos ouvidos.		
<b>ANTICONVULSIVO GABAPENTINA</b>	Está estruturalmente relacionada ao GABA, mas não interfere nos receptores GABA mas sim na liberação e síntese dele. Ela também interfere nos canais de cálcio e pode modular a liberação de neurotransmissores excitatórios que participam da nocicepção.	Podem ser indicados como analgésicos adjuvantes em pacientes com histórico de cirurgias de ATM malsucedidas ou pacientes com dor persistente de longa data resistentes a outras medicações.	Efeitos colaterais notáveis da gabapentina incluem tontura e sonolência. Também comprometimento da memória, xerostomia, edema periférico e hipoventilação. Alterações hepáticas são raras nesse tratamento, mas podem acontecer em altas doses.	Pacientes com depressão, miastenia graves, doença renal crônica grave e doença pulmonar. Está contraindicado em paciente com qualquer hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.	Alguns estudos relatam que a gabapentina reduz significativamente a dor dos pacientes com DTM.
<b>ANTICONVULSIVO PREGABALINA</b>	Pregabalina é um análogo do GABA que interage com os canais de cálcio dependentes de voltagem no	Neuralgia pós-herpética, convulsões de início parcial, dor neuropática associada a lesão medula, dores crônicas	Sedação, tontura, edema periférico e boca seca são eventos adversos mais prevalentes	Está contraindicado em paciente com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. Não há necessidade de monitoração de rotina de das concentrações	Uso off-label. Até o presente momento, não foram realizados estudos clínicos para demonstrar o

	SNC, diminuindo o fluxo de cálcio. Consequentemente, ocorre inibição da liberação pré-sináptica de neurotransmissores			plasmáticas porque ela é minimamente metabolizada pelo organismo. Pode ser usada com outros medicamentos e utilizada em pacientes com insuficiência renal, quando a dose é adequada	efeito da pregabalina nas dores orofaciais crônicas
<b>BENZODIAZEPÍNICO</b>	Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores específicos no SNC e aumentam a eficiência do neurotransmissor GABA para seu receptor, resultando na entrada de íons cloreto carregados negativamente nas células nervosas causando hiperpolarização dos neurônios no SNC	Coadjuvantes no tratamento medicamentoso de dores orofaciais de origem muscular, geralmente quando associado a quadros de ansiedade. Promovem relaxamento muscular, sedação e induzem ao sono	Probabilidade de sonolência e comprometimento psicomotor e de memória. Desenvolvimento de tolerância e dependência física com uso prolongado. Os sintomas de abstinência incluem ansiedade, agitação, inquietação, insônia e convulsões. Após o tempo de tratamento, a retirada da medicação deve ser lenta e gradual. A titulação cuidadosa da dose pode limitar os efeitos colaterais	Os benzodiazepínicos devem ser evitados com outros depressores e em pacientes crônicos, depressivos ou com história de abuso e dependência de álcool e drogas. Outras contraindicações incluem miastenia gravis, glaucoma agudo de ângulo estreito ou qualquer medicação de substratos do CYP 4503A4.	Vários estudos bem desenhados que apoiam a eficácia e segurança do uso de benzodiazepínicos em pacientes que têm um componente muscular significativo para a dor de DTM. No entanto, em virtude dos efeitos adversos, eles não são o tratamento de primeira linha para a DTM, mas são uma alternativa para os sintomas refratários da DTM.

## 5. DISCUSSÃO

A DTM é a causa mais comum de dor crônica na região orofacial e está altamente associada a perda da qualidade de vida dos pacientes que sofrem com esta disfunção. A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável (ICOP, 2020) e é o principal motivo de procura por atendimento nas clínicas odontológicas.

Nos casos de dor aguda ou crônica, o controle da dor deve ser planejado a depender da origem, desenvolvimento, curso da dor, condição sistêmica e psicológica do paciente. Assim como no tratamento de qualquer tipo de dor, a farmacoterapia pode ser utilizada na DTM dolorosa, como monoterapia ou combinada com outros tratamentos, como fisioterapia, terapia comportamental, uso de dispositivos interoclusais e intervenções cirúrgicas. No entanto, a seleção ideal dos medicamentos requer um diagnóstico preciso da queixa dolorosa e uma revisão completa do estado de saúde do paciente (KUCUK et al., 2014).

Os AINEs, relaxantes musculares e ADTs são fármacos eficazes no manejo das DTMs dolorosas que podem ser usadas com segurança na prática odontológica (DEAL, 2019). Outros autores citam que os agentes farmacológicos comumente usados para o tratamento das DTMs são os analgésicos, relaxantes musculares, corticosteróides, ansiolíticos, anticonvulsivantes e ADTs (FRICTON, 2007; KUCUK et al., 2014). O manejo farmacológico da dor relacionada às DTMs deve idealmente ser orientado pela eficácia terapêutica e segurança estabelecidas em um ou mais ensaios clínicos randomizados bem controlados. Para a aprovação de novos agentes farmacológicos pela FDA dos EUA, deve-se submeter a nova medicação a estudos duplo-cego, controlado por placebo e randomizados (HERSH et al., 2008).

No entanto, mesmo considerando que o manejo farmacológico é uma das formas mais comuns de tratamento da dor orofacial, há uma surpreendente escassez de estudos sobre o custo-efetividade. O custo de um tratamento é um fator importante, especialmente se medicamentos menos caros com efeito equivalente estiverem disponíveis. Como atualmente não existe um critério padrão no tratamento farmacológico para dor orofacial crônica, os efeitos positivos dos medicamentos devem ser ponderados contra possíveis efeitos adversos e risco de dependência. Existe o risco de que essas lacunas de conhecimento permaneçam, uma vez que a área terapêutica é limitada e o apoio financeiro para pesquisas sobre o uso de produtos farmacêuticos para dor orofacial é insignificante. Em resumo, o potencial efeito positivo da farmacoterapia na qualidade de vida é grande, mas também existe o risco potencial de acesso desigual à intervenção e de falta de financiamento de pesquisa devido ao pequeno tamanho da área terapêutica (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017).

Ademais, a literatura baseada em evidências que estabelece a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no manejo da DTM dolorosa é limitada

(CASCOS-ROMERO et al., 2009). Todos os regulamentos atuais admissíveis para outras drogas também são admissíveis para os farmacoterapêuticos usados para DTM, incluindo eficácia comprovada, efeitos colaterais aceitáveis e segurança a longo prazo (KUCUK et al., 2014). Devido a essas limitações atuais no conhecimento dos efeitos farmacológicos na dor orofacial, comparações com condições semelhantes de dor, como dor nas costas, cefaleia tensional ou dor neuropática, podem ser feitas. Para essas condições, determinadas classes farmacológicas como analgésicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, gabapentina, pregabalina, opioides e adesivos de lidocaína mostraram-se eficazes então provavelmente seriam eficazes para a dor orofacial (KUCUK et al., 2014).

O tratamento farmacológico dos pacientes com DTM é geralmente empírico. Embora vários medicamentos sejam tipicamente prescritos para o tratamento dessas condições, muitos carecem de evidências, entretanto, têm seus efeitos comprovados em outras condições musculoesqueléticas. Ensaio clínico randomizados em larga escala são necessários para produzir evidências clinicamente significativas para orientar a prescrição de medicamentos para pacientes com DTM dolorosa (RAJAN & SUN, 2017). Os estudos que avaliam o tratamento farmacológico da DTM dolorosa são frequentemente estudos clínicos observacionais (CASCOS-ROMERO et al., 2009; LIST et al., 2003), e a principal desvantagem desses estudos é que a origem da DTM tanto nos músculos quanto nas articulações não está bem definida. Além disso, em tratamentos observacionais não existe um grupo controle adequado (grupo placebo ou comparação com outro tratamento) (CASCOS-ROMERO et al., 2009; KUCUK et al., 2014). Estas dificuldades supracitadas foram confirmadas na presente revisão, especialmente em relação ao déficit de estudos bem delineados ou até mesmo na inexistência de estudos sobre determinados fármacos prescritos na DTM.

Os AINEs são as medicações mais difundidas no mundo e são utilizadas nos casos de dores agudas e em alguns casos de dores crônicas. Alguns estudos relatam que eles diminuem a inflamação e conseqüentemente aliviam a dor da ATM e dos músculos da mastigação (CONTI et al., 2021), no entanto outros autores defendem que são mais indicados para dores na ATM (GIL-MARTÍNEZ et al., 2018; SINGER & DIONNE, 2020). Provavelmente, os AINES são considerados menos eficazes no tratamento da dor miofascial crônica, porque a maioria das dores

musculares não é causada por inflamação (SINGER & DIONNE, 2020). Já a classe dos corticóides têm sido indicados e usados para tratar DTM moderada a grave, principalmente artrites e artralguas, no entanto devem ser prescritos com cautela devido aos seus efeitos colaterais (HERSH et al., 2008).

Em relação aos opioides, a presente revisão revelou que o uso de opioides para dor crônica tem sido desencorajado devido ao seu potencial de induzir tolerância e dependência física, além da preocupação com pacientes que podem ter um transtorno por uso de drogas entorpecentes. Assim, a prescrição de opioides para o manejo da DTM deve ser restrita a clínicos com treinamento adequado nessa modalidade. Além disso, a farmacoterapia, envolvendo opioides para o tratamento da dor crônica, idealmente deve ser feita em consulta com o médico do paciente para diminuir a possibilidade de uso indevido, abuso ou desvio de opioides. Somado a isso, há pouca ou nenhuma evidência de que a terapia de longo prazo para DTM seja melhor (ou pior) do que outros tratamentos (OUANOUNOU et al., 2017).

Medicações de ação central, como o relaxante de ação central ciclobenzaprina, os tricíclicos e os anticonvulsivos são alternativas interessantes para o controle de dores crônicas da DTM. A ciclobenzaprina é um relaxante muscular de ação central estruturalmente semelhante aos tricíclicos, que promove relaxamento muscular potente, sedação e melhora do sono (CONTI et al, 2021). Ela é bastante indicada para dores musculares, mas quando o paciente sofre de dor crônica, tem depressão e/ou algum tipo de distúrbio do sono, talvez seja mais interessante prescrever os tricíclicos. A amitriptilina é frequentemente prescrita para pacientes com dores orofaciais crônicas e é efetiva, mas causa muitos efeitos colaterais importantes. Uma alternativa é trocar pela nortriptilina, que não é tão efetiva, mas contém menos efeitos colaterais. Importante salientar que não se deve prescrever simultaneamente tricíclico e ciclobenzaprina para o paciente ou prescrever algum deles para pacientes que tomam inibidor da monoaminoxidase, pois pode-se gerar efeitos colaterais graves, como arritmia cardíaca (DEAN, 2019).

Outro antidepressivo utilizado na DTM dolorosa é a duloxetina. Ela é considerada mais segura porque gera menos efeitos que os tricíclicos (CONTI et al., 2021). No entanto, pode induzir ao bruxismo que é fator de risco para DTM (RAJAN & SUN, 2017). Se um paciente se queixar de sintomas de bruxismo, a lista de medicamentos deve ser cuidadosamente revisada. As recomendações incluem: (1) diminuir a dosagem do antidepressivo, (2) retirar o antidepressivo indutor de

bruxismo, (3) mudar para um antidepressivo alternativo da mesma família, antes de mudar para um antidepressivo de uma classe totalmente diferente. Se essas etapas não aliviarem os sintomas, antídotos devem ser considerados, incluindo (4) o uso de agonistas da dopamina, como a buspirona (RAJAN & SUN, 2017). A depressão é comum entre pacientes com DTM, mas a prescrição de terapia medicamentosa de primeira linha para o transtorno depressivo maior, ou seja, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina, fluoxetina) pode ser problemática porque são medicamentos que podem induzir ao bruxismo e potencialmente causar ou agravar os sintomas de DTM (RAJAN & SUN, 2017).

Os anticonvulsivantes podem ser particularmente úteis como analgésicos adjuvantes na DTM em pacientes com dores persistentes de longa data (HERSH et al., 2008). Os mais utilizados para DTM dolorosa são a gabapentina e pregabalina, no entanto, existem poucos estudos bem delineados avaliando a eficácia destes medicamentos (CONTI et al., 2021). Os benzodiazepínicos são coadjuvantes para o tratamento medicamentoso de dores orofaciais de origem muscular, geralmente quando associado a quadros de ansiedade (CONTI et al., 2021), no entanto sua administração, principalmente a longo prazo, deve ser evitada pois causa tolerância e dependência (OUANOUNOU et al., 2017).

Outro aspecto importante para ser discutido é em relação a falha do tratamento farmacológico. Se um paciente não responde ao tratamento dentro de um prazo razoável, o clínico deve questionar a precisão do diagnóstico ou a eficácia do tratamento. O diagnóstico pode ser preciso, mas talvez uma condição comórbida não tenha sido detectada ou o tratamento pode estar inadequado por ser incorreto para a condição ou ineficaz se prescrito em uma dose inadequada. Em alguns casos, a via de administração pode ser inadequada. Por exemplo, prescrever medicamentos por via oral para um paciente com náuseas e vômitos não permite que o medicamento entre no sistema. Em alguns casos, a não adesão do paciente é o problema da falha da farmacoterapia. A interrupção prematura de medicamentos pode ser causada por efeitos colaterais, medo de medicamentos ou por não seguir as instruções. Por exemplo, medicamentos que exigem um nível sanguíneo constante e devem ser tomados diariamente, muitas vezes são tomados pelo paciente, somente quando ele acha necessário. A medicação correta, tomada incorretamente, pode levar o clínico a pensar que ela é ineficaz (OUANOUNOU et al., 2017; ANDRE et al., 2022).

Outros problemas de confusão que interferem na farmacoterapia incluem o uso excessivo de analgésicos ou cafeína, medicamentos conflitantes não divulgados na história, fatores dietéticos e problemas de estilo de vida, como dormir mal. Finalmente, o paciente pode ter uma má compreensão de seu distúrbio, com maiores expectativas de recuperação do que o possível. A falha em atingir as expectativas do paciente leva à ansiedade e depressão, facilitando a dor. Expectativas irreais do paciente devem ser abordadas antes do tratamento. O que o clínico acredita ser um sucesso pode ser visto como um fracasso pelo paciente se as expectativas não forem discutidas no início do tratamento (HEIR, 2018).

## **6. CONCLUSÃO**

Diferentes tipos de medicamentos são eficazes na redução da dor provenientes da DTM dolorosa, no entanto, muitos deles são de uso off-label. Ademais, falta um consenso em relação a posologia. Portanto, necessita-se de estudos clínicos bem delineados comparando as diferentes medicações para o manejo de pacientes com DTM dolorosa.

## REFERÊNCIAS

ALAJBEG I., ŽIVKOVIĆ K., GIKIĆ M. **The role of stabilization splint in the treatment of temporomandibular disorders.** acta medica Croatica, v. 69, n. 1, p. 33-42, 2015.

ANDRE A., KANG J., DYM H. **Pharmacologic Treatment for Temporomandibular and Temporomandibular Joint Disorders.** Oral Maxillofacial Surg Clin N Am, v. 34, n. 2, p. 49–59, 2022.

ANSEDE ALONSO J. C., CONTRERAS JOYA, M., PEREZ HIDALGO, S. **Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment.** Patología del aparato locomotor, v. 5, p. 46-54, 2007.

AVIV O., et al. **Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review.** J Can Dent Assoc, v. 83, n. 3, p. 45-49, 2017.

BITINIENE D., et al. **Quality of life in patients with temporomandibular disorders.** A systematic review. Stomatologija, v. 20, n. 1, p. 3-9, 2018.

BLASCO-BONORA P. M., MARTÍN-PINTADO-ZUGASTI A. **Effects of myofascial trigger point dry needling in patients with sleep bruxism and temporomandibular disorders: a prospective case series.** Acupuncture in Medicine, v. 35, n. 1, p. 69-74, 2017.

BRATER C. D., et al. **Renal effects of COX-2-selective inhibitors.** Am J Nephrol, v. 21, n. 2, p. 1–15, 2001.

BRUTI G., et al. **Okada Purifying Therapy in combination with duloxetine vs. duloxetine alone in patients with TMD and fibromyalgia: a randomized clinical study.** J Complement Integr Med, v. 18, n. 2, p. 371–377, 2021.

BUENO C. H., et al. **Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis.** J Oral Rehabil, v. 45, n. 9, p. 720-729, 2018.

CALANDRE E. P., RICO-VILLADEMOROS F., SLIM M. **Alpha2- delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use.** Expert Rev Neurother, v. 16, n. 11, p. 1263–77, 2016.

CALDERON P., et al. **Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders—a pilot study.** Braz Dent J, v. 22, n. 3, p. 415–421, 2011.

CLARA-STÅLNACKE R., et al. **Prevalence of temporomandibular disorder in adult patients with chronic pain.** Scand J Pain, v. 34, n.3, 2020.

CORRADINI, G. F. **Avaliação da inter-relação dos sinais e sintomas da desordem temporomandibular,** 2019. Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, São Paulo, 2019.

CURTIS S. P., et al. **Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials.** Clin Ther, v. 26, n. 3, p. 70–83, 2004.

DAIF E. T. **Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint.** Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, v. 113, n. 6, p. e10-e14, 2012.

DE LEEUW R. **American Academy of Orofacial Pain Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management.** (4th ed.). Chicago Quintessence Publishing Co, Inc., 2014.

DE LUCIA R., et al. **Farmacologia integrada.** 3ª Ed, Rio de Janeiro: Editora Revinter, p. 247-50, 2007.

DEAN D. **The first medications in my TMD toolbox.** CRANIO, v. 38, n. 1, p. 1–4, 2020.

DREISCHULTE T., et al. **Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/ or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury.** Kidney Int, v. 88, n. 2, p. 396-403, 2015.

ESPEJO-ANTÚNEZ L., et al. **Dry needling in the management of myofascial trigger points: a systematic review of randomized controlled trials.** Complementary therapies in medicine, v. 33, p. 46-57, 2017.

ESTEVAM D. O., et al. **Análise eletromiográfica do padrão de contração muscular durante a digitação em computador e em máquinas de escrever.** Ciência et Praxis, v. 6, n. 10, p. 53-56, 2012.

FERNANDES G., et al. **Sleep bruxism increases the risk for painful temporomandibular disorder, depression and non-specific physical symptoms.** J Oral Rehabil, v. 39, n. 7, p. 538-44, 2012.

FERREIRA C. L. P., et al. **Patients with myogenic temporomandibular disorders have reduced oxygen extraction in the masseter muscle.** Clinical Oral Investigations, v. 21, n. 5, p. 1509–1518, 2017.

FISCHER A. A. **Algometry in diagnosis of musculoskeletal pain and evaluation of treatment outcome: an update.** Journal of Musculoskeletal Pain, v. 6, n. 1, p. 5-32, 1998.

FLETCHER D. **Pharmacology of anti-inflammatories and nonsteroidals.** In: Beaulieu P, editor. Pharmacology of pain. Seattle: IASP Press; 2005.

FURQUIM B. D., FLAMENGUI L. M., CONTI P. C. **TMD and chronic pain: a current view.** Dental Press J Orthod, v. 20, n. 1, p. 127-33, 2015.

GARY M., HEIR D. M. D. **The Efficacy of Pharmacologic Treatment of Temporomandibular Disorders.** Oral Maxillofacial Surg Clin N Am, v. 30, n. 3, p. 279–285, 2018.

GIAMBERARDINO M. A. et al. **Effects of treatment of myofascial trigger points on the pain of fibromyalgia.** Current Pain and Headache Reports, v. 15, n. 5, p. 393–399, 2011.

GIL-MARTÍNEZ A., et al. **Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions.** Journal of Pain Research, v. 11, n. 2, p. 571–587, 2018.

GIUNTA R., et al. **Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease.** Annals of hematology, v. 80, n. 12, p. 745-748, 2001.

GOIATO M. C., et al. **Are intra-articular injection of hyaluronic acid effective for the treatment of temporomandibular disorders? A systematic review.** J Oral Maxillofac Surg, v. 45, n. 12, p. 1531-1537, 2016.

GONZALEZ-PEREZ L. M., et al. **Treatment of temporomandibular myofascial pain with deep dry needling.** Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal, v. 17, n. 5, p. e781, 2012.

HAAS D. **Pharmacologic considerations in the management of temporomandibular disorders.** J Can Dent Assoc, v. 61, n. 2, p. 105–9, 112, 1995.

HAAS D. A. **Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series.** J Am Dent Assoc, v. 130, n. 3, p. 397-407, 1999.

HÄGGMAN-HENRIKSON B., et al. **Pharmacological treatment of orofacial pain – Health Technology Assessment including a systematic review with network meta-analysis.** J Oral Rehabil, v. 44, n. 10, p. 800-826, 2017.

HARA E. S., et al. **A novel vibratory stimulation-based splint for chronic and untreatable masticatory myofascial pain: A case-series.** Journal of prosthodontic research, v. 57, n. 1, p. 62-66, 2013.

HARKINS S., et al. **Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study.** Craniomandib Disord, v. 5, n. 3, p. 179–86, 1991.

HARRISON A. L., THORP, J. N., RITZLINE P. D. **A proposed diagnostic classification of patients with temporomandibular disorders: implications for physical therapists.** Journal of orthopaedic & sports physical therapy, v. 44, n. 3, p. 182- 197, 2014.

HERMAN C. R., et al. **The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial.** J Orofac Pain, v. 16, n. 1, p. 64–70, 2002.

HERPICH C. M., et al. **Immediate and short-term effects of phototherapy on pain, muscle activity, and joint mobility in women with temporomandibular disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.** Disability and rehabilitation, v. 40, n. 19, p. 2318-2324, 2018.

HERSH E. V., MOORE P. A. **Drug interactions in dentistry: the importance of knowing your CYPs.** J Am Dent Assoc, v. 135, n. 3, p. 298–311, 2004.

HERSH E. V., MOORE P. A., ROSS G. L. **Over the counter analgesics and antipyretics: A critical assessment.** Clin Ther, v. 22, n. 5, p. 500–48, 2000.

HONG C. Z. **Treatment of myofascial pain syndrome.** Current pain and headache reports, v. 10, n. 5, p. 345–349, 2006.

HSIEH Y. L. et al. **Dry needling at myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles modulates the biochemicals associated with pain, inflammation, and hypoxia.** Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, v. 2012, p. 342165, 2012.

HUNTER A., KALATHINGAL S. **Diagnostic imaging for temporomandibular disorders and orofacial pain.** Dental Clinics, v. 57, n. 3, p. 405-418, 2013.

HUYBRECHTS K. F., et al. **Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study.** BMJ, v. 19, n. 2, p. 368:m237, 2020.

HYUNGKIL C., et al. **Association between sleeping time and temporomandibular disorders in a sample of the South Korean population.** Cranio, v. 22, n. 2, 2021.

KESKINRUZGAR A., et al. **Comparison of kinesio taping and occlusal splint in the management of myofascial pain in patients with sleep bruxism.** Journal of back and musculoskeletal rehabilitation, n. Preprint, p. 1-6, 2019.

KIMOS F., et al. **Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial.** Pain. 127, 151-60, 2007.

KOBAYASHI R., et al. **Tratado de dor músculo esquelética. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, São Paulo, SP: Alef, p. 568, 2019.**

KOTIRANTA U., FORSSELL H., KAUPPILA T. **Painful temporomandibular disorders (TMD) and comorbidities in primary care: associations with pain-related disability.** Acta Odontol Scand, v. 77, n. 1, p. 22-27, 2019.

KUAN T. S. **Current Studies on Myofascial Pain Syndrome.** Current Pain & Headache Reports, v. 13, p. 365–369, 2009.

KULOGLU M., EKINCI O, CAYKOYLU A. **Venlafaxine-associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone.** J Psychopharmacol, v. 24, n. 2, p. 627–628, 2010.

KURITAVAROLI F., et al. **Analgesia evaluation of 2 NSAID drugs as adjuvant in management of chronic temporomandibular disorders.** Sci World J, v. 34, n. 3, p. w359152, 2015.

KURIYAMA T, KAWAMATA T. **Adverse Effects of antidepressants and their Treatment.** Masui, v. 65, n. 7, p. 718-723, 2016.

LAROCHE M. L., et al. **Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly?** Br J Clin Pharmacol, v. 63, n.2, p. 177–86, 2007.

LEITE F. M. G., et al. **Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults - Review.** The Cochrane Collaboration, v. 55, n. 2, p. 345, 349, 2012.

LIAN Y. N., et al. **Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis.** Int J Neurosci, v. 130, n. 1, p. 71-82, 2020.

LIST T., JENSEN R. H. **Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts.** Cephalalgia, v. 37, n. 7, p. 692-704, 2017.

LIU F., STEINKELER, A. **Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders.** Dental Clinics, v. 57, n. 3, p. 465-479, 2013.

LOBBEZOO F., et al. **Bruxism defined and graded: an international consensus.** Journal of Oral Rehabilitation, v. 40, n. 1, p. 2-4, 2013.

LONCAR B., et al. **Ozone application in dentistry.** Arch Archives of Medical Research, v. 40, n.2, p. 136-137, 2009.

MA Y., MA M., CHO Z. H. **Biomedical Acupuncture for Pain Management: An integrative approach.** Elsevier Churchill Livingstone, 2004.

MCNEILL C. **Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies.** The Journal of prosthetic dentistry, v. 77, n. 5, p. 510-522, 1997.

MCQUAY H., CARROL D., GLYNN C. J. **Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain.** Anaesthesia, v. 48, n. 3, p. 281–285, 1993.

MELIS M., DI GIOSIA M. **The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review.** Cranio, v. 34, n.1, p. 43-51, 2012.

MONEY S. **Pathophysiology of Trigger Points in Myofascial Pain Syndrome.** Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, v. 288, n. June, p. 1–2, 2017.

MOUNTZIARIS P. A., KRAMER P. R., MIKOSA A. G. **Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint.** Methods, v. 47, n. 2, p. 134-40, 2009.

OUANOUNOU A., GOLDBERG M., HAAS D. A. **Pharmacotherapy in temporomandibular disorders: a review.** J Can Dent Assoc, v. 83, n. 2, p. 7-12, 2017.

OZDEMIR-KARATAS M., et al. **Identifying potential predictors of pain-related disability in Turkish patients with chronic temporomandibular disorder pain.** The journal of headache and pain, v. 14, n. 1, p. 17, 2013.

ÖZSELCEN R., et al. **Management of myofascial pain: low-level laser therapy versus occlusal splints.** Journal of Craniofacial Surgery, v. 21, n. 6, p. 1722-1728, 2010.

PA M. **Sedative-hypnotics, antianxiety drugs, and centrally acting muscle relaxants.** Pharmacology and therapeutics for dentistry. 5th edition. St Louis: Elsevier Mosby p. 193–218, 2004.

PERREAULT T., DUNNING J., BUTTS R. **The local twitch response during trigger point dry needling: Is it necessary for successful outcomes?** Journal of bodywork and movement therapies, v. 21, n. 4, p. 940-947, 2017.

QIN B., et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability.** Clin Ther. V. 36, n. 3, p. 1087–1095, 2014.

QUINTERO G. C. **Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects.** J Exp Pharmacol, v. 9, n. 2, p. 13, 2017.

RADI Z.A., KHAN K. N. **Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** J Toxicol Sci, v. 44, n. 6, p. 373–91, 2019.

RAIGRODSKI A. J., MOHAMED S. E., GARDINER D. M. **The effect of amitriptyline on pain intensity and perception of stress in bruxers.** J Prosthodont, v. 10, n. 4, p. 73–77, 2001.

RAJAN R., SUN Y. M. **Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder.** Journal of Psychiatric Practice, v. 23, n. 3, n. 234-237, 2017.

RICCIOTTI E., FITZGERALD G. A. **Prostaglandins and inflammation.** Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol, v. 31, n. 5, p. 986–1000, 2011.

RIZZATTI-BARBOSA C. M., et al. **Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders.** *Cranio*, v. 21, n. 3, p. 221–5, 2003.

SATO A., et al. **Calcitonin gene-related peptide produces skeletal muscle vasodilation following antidromic stimulation of unmyelinated afferents in the dorsal root in rats.** *Neuroscience Letters*, v. 283, n. 2, p. 137–140, 2000.

SCHIFFMAN E., et al. **Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group.** *Journal of oral & facial pain and headache*, v. 28, n. 1, p. 6, 2014.

SCHIFFMAN E., OHRBACH R. **Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications.** *Journal of the American Dental Association*, v. 147, n. 6, p. 438–445, 2016.

SCHINDLER C., et al. **Disfunção temporomandibular severa e destruição articular após injeção intra-articular de triancinolona.** *J Oral Pathol Med*, v. 34, n. 1, p. 184–6, 2003.

SHAH J. P., et al. **An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle.** *Journal of applied physiology*, v. 99, n. 5, p. 1977–1984, 2005.

SHAH J. P., GILLIAMS, E. A. **Uncovering 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.

SHARAV Y., BENOLIEL R. **Pharmacotherapy of acute orofacial pain.** In: Sharav Y, Benoliel R, editors. *Orofacial pain and headache*. St. Louis: CV Mosby, v. 43, n.4, p. 45-67, p. 349-76, 2008.

SHELTON R. C. **Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors**. Handb Exp Pharmacol, v. 250, n. 2, p. 145-180, 2019.

SILLEVIS R., et al. **Time effect for in-situ dry needling on the autonomic nervous system, a pilot study**. Physiotherapy theory and practice, p. 1-9, 2019.

SIMONS D. G., TRAVELL J. G., SIMONS L. S. **Myofascial pain and dysfunction: upper half of body**. Lippincott williams & wilkins, 1999.

SINGER E., DIONNE R. **A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain**. J Orofac Pain, v. 11, n. 2, p. 139–146, 1997.

SPECIALI J. G., DACH F. **Temporomandibular dysfunction and headache disorder**. Headache, v. 55, n.3, p. 72-83, 2015.

SPOKER K. A. **The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management**. Drug Saf, v. 13, n. 2, p. 94–104, 1995.

STEWART M. **The Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey (SF-36)**. Aust J Physiother, v. 53, n. 3, p. 208, 2007.

SUZUKI S. et al. **Blood oxygenation of masseter muscle during sustained elevated muscle activity in healthy participants**. Journal of Oral Rehabilitation, v. 43, n. 12, p. 900–910, 2016.

SVENSSON C. I., YAKSH T. L. **The spinal phospholipase- cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing**. Annu Rev Pharmacol Toxicol, v. 42, n. 3, p. 553–83, 2003.

TA L. E., DIONNE R. A. **Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen**. Pain v. 111, n. 3, p. 13–21, 2004.

TAK M. M., et al. **Management of Pain-Related Temporomandibular Disorders.** Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology, v. 33, n. 3, p. 45-50, 2021.

TAYLOR D. J., et al. **Comorbidity of chronic insomnia with medical problems.** Sleep, v. 30, n. 2, p. 213–8, 2007.

TORUL D., CEZAIRLI B., KAHVECI K. **The efficacy of intra-articular injectable platelet-rich fibrin application in the management of Wilkes stage III temporomandibular joint internal derangement.** Int J Oral Maxillofac Surg, v. 50, n. 11, p. 1485-1490, 2021.

TRUELOVE E. L., et al. **Clinical diagnostic criteria for TMD new classification permits multiple diagnoses.** The Journal of the American Dental Association, v. 123, n. 4, p. 47-54, 1992.

TURNER E. H., et al. **Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.** N. Engl. J. Med, v. 358, n. 3, p. 252–60, 2008.

VANDEWEERD J. M., et al. **Effect of corticosteroids on articular cartilage: have animal studies said everything.** Fundamental & Clinical Pharmacology, v. 29, n. 2, p. 427-438, 2015.

VIER C., et al. **The effectiveness of dry needling for patients with orofacial pain associated with temporomandibular dysfunction: a systematic review and meta-analysis.** Brazilian journal of physical therapy, v. 36, n. 2, p. 78-84, 2018.

VULFSONS S., RATMANSKY M., KALICHMAN L. **Trigger point needling: Techniques and outcome.** Current Pain and Headache Reports, v. 16, n. 5, p. 407–412, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope.** World Health Organization, 2001.

WRIGHT E. F. **Manual of temporomandibular disorders**. 2nd ed. Ames, Ia.: Wiley-Blackwell, 2010.

ZHUANG X. Q., TAN S. S., HUANG Q. M. **Understanding of myofascial trigger points**. **Chinese Medical Journal**, v. 127, n. 24, p. 4271–4277, 2014.

