

PRISCILA DE OLIVEIRA SERRANO

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA CATECOLAMINA -O- METILTRANSFERASE
(Val¹⁵⁸ Met) E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR EM MULHERES**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutora em Clínica Odontológica, Área de Concentração em Prótese Dental.

Orientadora: Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti-Barbosa

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Roberto Peres Line

PIRACICABA
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

Se68p	Serrano, Priscila de Oliveira. Polimorfismo genético da Catecolamina-0-Metiltransferase (Val 158 Met) e disfunção temporomandibular em mulheres. / Priscila de Oliveira Serrano. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010. Orientador: Célia Marisa Rizzatti Barbosa. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Genótipo. 2. Dor. 3. Articulação temporomandibular. I. Rizzatti-Barbosa, Célia Marisa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título. (mg/fop)
-------	--

Título em Inglês: Catechol-O-methyltransferase and TMD in women

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Genotype. 2. Pain. 3. Temporomandibular joint

Área de Concentração: Prótese Dental

Titulação: Doutor em Clínica Odontológica

Banca Examinadora: Célia Marisa Rizzatti Barbosa, Leonardo Marchini, Laís Regiane da Silva Concílio, Maria Beatriz Duarte Galvão, Ana Paula de Souza Pardo

Data da Defesa: 10-02-2010

Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 10 de Fevereiro de 2010, considerou a candidata PRISCILA DE OLIVEIRA SERRANO aprovada.

Profa. Dra. CELIA MARISA RIZZATTI BARBOSA

Prof. Dr. LEONARDO MARCHINI

Profa. Dra. LAÍS REGIANE DA SILVA CONCILIO

Profa. Dra. MARIA BEATRIZ DUARTE GAVIÃO

Profa. Dra. ANA PAULA DE SOUZA PARDO

DEDICATÓRIA

*A **Deus**, pela dádiva da vida, sabedoria, discernimento e orientação, presentes em todos os momentos.*

*Aos meus pais **Antônio** e **Nilce**, que com amor e incentivo não pouparam esforços para minha formação, exemplos de honestidade e dedicação.*

*Às minha irmãs **Kellen** e **Polyana** e minha avó **Alice**, que sempre acompanharam com carinho e incentivo a minha vida profissional e pessoal.*

*Ao **Leopoldo**, companheiro de todos os momentos, presente com entrega e conforto.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À Profa. Dra. **Célia Marisa Rizzatti-Barbosa**, minha orientadora e amiga, pelo acolhimento, apoio, incentivo e experiência científica que tornaram possíveis a realização deste trabalho. Graças a sua confiança pude realizar o sonho de viver este momento na pós-graduação. Meu carinho, admiração e eterna gratidão.*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor **Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do senhor Diretor, **Prof. Dr. Francisco Haiter Neto** e do Diretor associado, **Prof. Dr. Marcelo de Castro Meneghim**, que contribuíram para mais esta etapa de minha vida acadêmica.

À Coordenadoria Geral de Pós-graduação, na pessoa do **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior** pela excelência reconhecida do curso de pós-graduação desta instituição.

À coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, **Profa. Dra. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia**.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP**, pelo auxílio pesquisa. Processo nº 06/560198.

À **Profa. Dra. Altair A. Del Bel Cury**, pelo considerável apoio, incentivo e confiança dispensados nos primeiros passos de minha vida acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Roberto Peres Line**, do Departamento de Morfologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela orientação neste novo desafio, pela extensa dedicação à ciência, imenso conhecimento e pela permissão na utilização do Laboratório de Biologia Molecular durante a fase experimental desta pesquisa.

Aos amigos de pós-graduação **Leonardo Henrique Vadenal Panza, William Custodio, Simone Gomes, Antônio Pedro Ricomini, Alfonso Sánchez, Thaís Gonçalves, Priscila Gomes, Silvia Lucena, Fabiana Straioto, Frederico**

Fernandes, Marise Aidar, Liza Lima Ramenzoni, Naila Francis Paulo de Almeida e Simone Caixeta, pelo companheirismo e momentos compartilhados.

Aos amigos de pós-graduação que concluíram sua passagem por esta Instituição deixando eternos laços, **Cristiane Machado, Wander José da Silva, Tatiana Pereira, Laís Regiane Silva-Concílio, Noeli Boscatto, Juliana Silva Moura, Fernanda Faot, Emilena Maria Castor Xisto Lima e Cristina Salmon**, pela aprendizagem e exemplo.

À amiga **Margarete Cristiane Ribeiro**, que me apoiou nos momentos de angústia, com quem dividi as surpresas da vida e me incentivou nesta linha de pesquisa. A distância não impediu que fosse uma grande companheira e orientadora.

À maravilhosa amiga **Carolina Beraldo Meloto**, em quem descobri uma verdadeira irmã, com quem compartilhei os momentos de trabalho, descanso, aprendizado e conquista. Com sua presença a vida seguiu mais tranqüila. Agradeço pela amizade sincera e pelo alegre convívio, transformando os momentos difíceis em amadurecimento.

À ex-técnica do Laboratório de Prótese Parcial Removível, **Sra. Joselena Casati Lodi**, pelo carinho e atenção dispensados.

À secretária do Departamento de Prótese Dental, **Sra. Eliete Aparecida Ferreira Lima Marim**, pela atenção dispensada.

A todas as **voluntárias**, pela disponibilidade a serviço da ciência.

À bibliotecária **Marilene Girello** pelas informações prestadas.

Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível,
e de repente você estará fazendo o impossível.

São Francisco de Assis

RESUMO

A dor é um processo complexo influenciado por uma variedade de fatores comportamentais, ambientais e genéticos. A Disfunção Temporomandibular (DTM) é uma condição musculoesquelética com etiologia multifatorial que inclui fatores locais, sistêmicos e genéticos, fazendo com que os indivíduos respondam diferentemente quanto ao desenvolvimento e progressão da doença. Assim, condições genéticas inerentes ao indivíduo podem estar relacionadas à sensibilidade dolorosa e ao risco de desenvolvimento de DTM. A Catecolamina -O- metiltransferase (COMT) é uma enzima que metaboliza as catecolaminas endógenas, cuja atividade influencia a modulação de alguns neurotransmissores à sensibilidade dolorosa. O polimorfismo genético de nucleotídeo único (SNP: rs 4680) no códon 158 (Val¹⁵⁸ Met) do gene responsável pela codificação da COMT parece estar relacionado à sensibilidade dolorosa e ao risco de desenvolvimento de DTM. O objetivo do presente estudo foi investigar a associação do polimorfismo genético da COMT (Val¹⁵⁸ Met) com a predisposição à sintomatologia dolorosa em voluntárias que apresentavam desarranjos internos da articulação temporomandibular. O diagnóstico de DTM foi realizado utilizando o *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD) e o experimento realizado em cego, considerou o delineamento proposto a seguir: 1) Grupo controle, composto por 334 voluntárias não portadoras de DTM; 2) Grupo DTM sem dor, composto por 224 voluntárias portadoras de DTM e com ausência de sensibilidade dolorosa na ATM e 3) Grupo DTM com dor, composto por 75 voluntárias portadoras de DTM e com presença de sensibilidade dolorosa na ATM. O ácido desoxirribonucleico (DNA) das voluntárias foi obtido através de células epiteliais da mucosa bucal. A amplificação dos genes da COMT foi realizada por meio de reação de PCR (*Polimerase Chain Reaction*). Para a identificação dos alelos foi realizada a técnica de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), e o produto do RFLP foi submetido à eletroforese em géis de poliacrilamida a 10%. O teste de Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi utilizado para

determinar o equilíbrio da distribuição dos alelos na população estudada. A comparação da frequência dos genótipos entre os grupos controle, DTM sem dor e DTM com dor foi realizada através do teste χ^2 com nível de significância em 5%. Não foi encontrada diferença estatística significativa entre o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) e sensibilidade dolorosa na ATM, sugerindo que este polimorfismo não pode ser relacionado com maior sensibilidade dolorosa na ATM.

Palavras-chave: Disfunção Temporomandibular, Genótipo, Dor

ABSTRACT

Pain is a complex experience encompassing behavioral, environmental, and genetics factors. Temporomandibular Disorders (TMD) are a musculoskeletal condition considered to have multifactorial etiology comprising local, systemic and genetic factors, which makes individuals respond differently to the development and progression of the disease. Thus, intrinsic genetic conditions can be related to pain sensitivity and risk of developing TMD. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is an enzyme involved in the metabolic degradation of endogenous catecholamines and whose activity influences modulation of some pain sensitivity neurotransmitters. A single nucleotide polymorphism (SNP: rs4680) in codon 158 (Val158Met) of the gene encoding COMT may be related to pain sensitivity and risk of developing TMD. The purpose of the present study was to investigate the association among COMT polymorphism (Val 158 Met) and TMJ pain sensitivity in women with TMJ disorders. TMD diagnosis was obtained using the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) and this blinded study was designed as follows: 1) Control group: 334 volunteers with no TMD signs and symptoms 2) TMD Group with no pain : 224 volunteers with TMD signs but no TMJ pain and 3) TMD Group with pain: 75 volunteers with TMD signs and TMJ pain. Deoxyribonucleic acid (DNA) from all volunteers was obtained from buccal mucosa cells. COMT gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR). Alleles were detected by restriction fragment length polymorphism (RFLP), followed by electrophoresis on a 10% polyacrylamide gel. Hardy-Weinberg equilibrium was tested to determine the balance in alleles distribution in the population studied. Differences in genotype frequencies among control group, TMD group with no pain and TMD Group with pain were assessed by chi (2) test, with significance level set at 5%. No statistically significant associations were found between COMT (Val¹⁵⁸Met) polymorphism and pain sensitivity in TMJ, suggesting that this polymorphism can not be related to high pain sensitivity in TMJ.

Key Words: Temporomandibular Disorder, Genotype, Pain

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM -	Articulação Temporomandibular
CO -	Contraceptivo Oral
COMT -	Catecolamina -O- metiltransferase
DNA -	Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
DNAc -	Complementary DNA (DNA Complementar)
DTM -	Disfunções Temporomandibulares
EVA -	Escala Visual Analógica
HPS Haplotype -	High Pain Sensitivity Haplotype (haplótipo de alta sensibilidade dolorosa)
LPS Haplotype -	Low Pain Sensitivity Haplotype (haplótipo de baixa sensibilidade dolorosa)
MB-COMT -	Catecolamina -O- metiltransferase ligada à membrana
OA -	Osteoartrite
PCR -	Polimerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
RDC/TMD -	Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (Critérios de Diagnóstico em Pesquisa para DTM)
RFLP -	Restriction Fragment Length Polymorphism (Polimorfismo no Comprimento do Fragmento de Restrição)
RNA -	Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucléico)
RNA _m -	RNA (Ácido Ribonucléico) mensageiro
S-COMT -	Catecolamina -O- metiltransferase forma solúvel
SNP -	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de Nucleotídeo Único)
SSF -	Síndrome Somática Funcional
TRH -	Terapia de Reposição Hormonal

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
2. Revisão de Literatura.....	7
2.1. Disfunção Temporomandibular.....	7
2.2. Dor e Disfunção Temporomandibular.....	14
2.3. Catecolamina -O- metiltransferase: Polimorfismo, Atividade Enzimática e Sensibilidade Dolorosa.....	22
3. Proposição.....	35
4. Materiais e Métodos.....	37
4.1. Seleção das Voluntárias.....	37
4.2. Obtenção do DNA.....	40
4.3. Amplificação dos Genes (PCR) e Digestão Através de Enzima de Restrição (RFLP).....	42
4.4. Análise Estatística.....	46
5. Resultados.....	47
6. Discussão.....	51
7. Conclusão.....	59
Referências Bibliográficas.....	61
Apêndices.....	87
Anexos.....	95

1. INTRODUÇÃO

A dor se caracteriza por sensação desagradável e experiência emocional geralmente associadas ao dano tecidual (International Association for the Study of Pain 1979), podendo ainda ser definida como um estado subjetivo induzido por estímulos nocivos (Feinmann & Newton-John, 2002) classificadas em padrões de curto e longo prazo (Tversky *et al.*, 1991).

A percepção da dor é um processo complexo influenciado por uma variedade de fatores comportamentais, ambientais e genéticos (Mogil, 1999; Zubieta *et al.*, 2001). Embora o grau de expressividade destes fatores seja desconhecido, estudos em ratos estimam que a hereditariedade para a nocicepção e sensibilidade analgésica representam uma porcentagem de 28 a 76% (Mogil, 1999). Experimentos desenvolvidos em animais evidenciaram sequências genéticas ligadas à dor, alguns destes parecem estar associados com a percepção da dor também em humanos (Diatchenko *et al.*, 2005). Estudos apontam que o polimorfismo de um único nucleotídeo no códon 158 (Val¹⁵⁸ Met) do gene responsável pela codificação da catecolamina -O- metiltransferase (COMT) parece estar ligado à percepção da dor (Zubieta *et al.* 2003). De acordo com Diatchenko *et al.* (2005), a atividade da COMT também parece estar associada à Disfunção Temporomandibular (DTM).

As desordens relacionadas à dor crônica, por sua vez, são condições comuns afetando predominantemente mulheres (Neligh, 1996). A DTM pode acometer 33% da população adulta (Dworkin, 1990) e, de acordo com estudos longitudinais (American Academy of Orofacial Pain, 1996; Dworkin, 1996), os sintomas da DTM tendem a decrescer com o avanço da idade. Segundo Dao *et al.* (1998), a prevalência de dor na região de articulação temporomandibular é de 12,7% em mulheres e 6,7% em homens. Na DTM, um leque de condições clínicas envolve a articulação temporomandibular, os músculos mastigatórios, uma combinação entre ambos e estruturas associadas (Griffiths, 1983; Okeson, 1996) sendo que indivíduos com esta disfunção podem apresentar dor muscular ou

articular mediante estímulos mecânicos ou durante a realização dos movimentos mandibulares. Sons articulares (estalido, “click” ou crepitação) e limitação de abertura mandibular (Schmitter, 2005) também podem ocorrer. Ainda, a principal razão pela qual a maioria dos pacientes portadores de DTM procura tratamento é a presença de dor (Moss, 1984).

Devido a interação de uma variedade de fatores, entre eles, fatores biológicos, hormonais e psicossociais (Macfarlane *et al.*, 2002a; 2002d), evidências apontam para uma possível implicação dos hormônios reprodutivos na fisiopatologia da DTM: a idade de início é quase sempre após a puberdade; a prevalência é maior em mulheres do que em homens e, dentre estas, atinge seu pico na idade fértil, diminuindo após a menopausa (Dao *et al.*, 1998).

Um estudo de Diatchenko *et al.*, em 2005, estabeleceu uma relação entre risco de desenvolvimento de DTM, sensibilidade dolorosa e polimorfismo genético de um nucleotídeo no códon 158 (Val¹⁵⁸ Met) do gene responsável pela codificação da catecolamina-0-metiltransferase (COMT). De acordo com os autores, a elevada atividade da COMT diminui o risco de desenvolvimento de DTM em 2,3 vezes.

A COMT é uma enzima que metaboliza as catecolaminas (dopamina, epinefrina e norepinefrina), inativando-as no sistema nervoso central (Rakvaga *et al.*, 2005). Sua atividade possui importante influência na regulação destes neurotransmissores adrenérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos (Armero *et al.*, 2005). Estes neurotransmissores estão envolvidos em inúmeros processos fisiológicos, incluindo a modulação da dor (Raja *et al.*, 1995; Ali *et al.*, 2000; Niemi & Breivik, 2002; Bie *et al.*, 2003). Pacientes com condições de dor orofacial comparável à DTM apresentaram níveis urinários aumentados de metabólitos de catecolaminas e atividade eritrocítica de COMT diminuída, sugerindo a correlação entre COMT e dor (Marbach & Levitt, 1976).

O mecanismo através do qual a atividade da COMT influencia a percepção de dor e o desenvolvimento de DTM não é totalmente conhecido. Considera-se que a redução na atividade da COMT pode resultar em aumento nos

níveis de catecolaminas, como por exemplo a epinefrina, responsável pela produção persistente da condição de dor por meio da estimulação dos receptores β 2 adrenérgicos no sistema nervoso periférico e central (Khasar *et al.*, 2003; Vargas- Alarcon *et. al.*, 2007; Nackley *et. al.*, 2007). O nível plasmático elevado e prolongado de epinefrina sensibiliza os receptores de bradicinina, mediador envolvido no mecanismo periférico da dor e inflamação, podendo contribuir para síndromes de dor crônica (Khasar *et al.*, 2003). Zubieta *et al.* (2003) e Armero *et al.* (2005) sugerem ainda que a atividade diminuída da COMT está associada com a ativação da neurotransmissão dopaminérgica, resultando em baixos níveis de encefalinas (em função da superestimulação dos receptores dopaminérgicos DA₂ localizados nos neurônios que contém encefalinas) e, conseqüentemente mais dor devido à diminuição da analgesia promovida pelos opióides endógenos. Por outro lado, quando a atividade da COMT encontra-se aumentada, a neurotransmissão dopaminérgica diminui, o que por sua vez aumenta o nível de encefalinas (George & Kertesz, 1987; Chen *et al.*, 1993; Steiner & Gerfen, 1999). Assim, o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) parece estar envolvido no controle da dor por meio da regulação indireta do sistema opióide (Zubieta *et al.*, 2003).

O sistema opióide está relacionado à analgesia através da liberação de opióides endógenos, neuropeptídeos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas), produzidos por células inflamatórias não neurais (Przewlocki *et al.*, 1992; Tabeka *et al.*, 2001) e mediados pelo sistema nervoso central (Kajii *et al.*, 2005). Os peptídeos opióides endógenos atuam sobre células alvo interagindo nas membranas celulares em sítios específicos denominados receptores opióides. Estudos detectaram a presença de receptores opióides em nervos periféricos (Bakke *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2002), indicando a existência de opióides não apenas no sistema nervoso central, mas também em outros tecidos como as articulações temporomandibulares (Kajii *et al.*, 2005). Opióides endógenos, como a β endorfina, foram encontrados no líquido sinovial e em tecidos articulares de pacientes com artrite reumatóide (Yoshino *et al.*, 1992). Concentrações maiores de neuropeptídeos também foram observadas nos tecidos articulares e líquido

sinovial da ATM em indivíduos portadores de DTM em comparação a outras articulações (Milam & Scmitz, 1995) ou indivíduos assintomáticos (Kajii *et al.*, 2005). Isto confirma que alguns opióides e seus receptores estão presentes em maior concentração em pacientes portadores de DTM e dor associadas (Kajii *et al.*, 2005).

Indivíduos homozigotos para o alelo metionina no polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) demonstraram resposta diminuída do sistema opióide para a dor, acompanhado por um quadro de maior sensibilidade dolorosa, quando comparada a voluntários heterozigotos. Para Zubieta *et al.* (2003), o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) pode influenciar a adaptação e resposta individual à dor.

A literatura considera que a variabilidade genética no códon 158 do polimorfismo da COMT está associada com maior susceptibilidade a algumas desordens do sistema nervoso central como cefaléias (Emin *et al.*, 2001), doença de Parkinson (Tan *et al.*, 2000; Goudreau *et al.*, 2002; Watanabe *et al.*, 2003), esquizofrenia (Nolan *et al.*, 2004; Tsai *et al.* 2004), disfunção obsessiva compulsiva (Azzam & Mathews, 2003; Meira-Lima *et al.*, 2004), como também recentemente associada ao maior risco de desenvolvimento de DTM (Diatchenko *et al.*, 2005).

A atividade da COMT parece ser menor em mulheres do que em homens estando sob controle hormonal (estrógeno) (Boudikova *et al.*, 1990; Gogos *et al.*, 1998; Xie *et al.*, 1999; Jiang *et al.*, 2003), uma vez que a transcrição do gene COMT é inibida pelo estrógeno, o que estabelece um papel importante deste hormônio na fisiopatologia de variadas desordens humanas como doença de Parkinson, depressão, hipertensão (Xie *et al.*, 1999) e, possivelmente na DTM.

O hormônio estrógeno e a atividade da enzima COMT estão diretamente relacionados (Liehr & Roy, 1990; Liehr & Ricci, 1996; Cussenot *et al.*, 2007), sendo que o catecol estrógeno, um dos metabólitos intermediários do catabolismo do estrógeno, é inativado pela COMT (Zhu & Conney, 1998). Ainda, o polimorfismo da COMT pode influenciar os níveis de 17 β -estradiol em mulheres na menopausa (Worda *et al.*, 2003), e níveis séricos elevados de estrógeno podem

influenciar a fisiopatologia das desordens temporomandibulares (Landi *et al.* 2005).

O polimorfismo funcional no gene da COMT tem sido descrito para o polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) rs 4680 (Val¹⁵⁸ Met) (Lotta *et al.*, 1995; Mannisto & Kaakkola, 1999; Zubieta *et al.*, 2003), que codifica a substituição da valina pela metionina, produzindo uma enzima COMT com menor termoestabilidade, o que resulta em diminuição de sua atividade enzimática (Lotta *et al.*, 1995). Uma vez que a redução na atividade enzimática da COMT pode intensificar a sensibilidade à dor (Diatchenko *et al.*, 2005) foi objetivo deste estudo investigar a associação entre o polimorfismo no gene responsável pela codificação da COMT (Val¹⁵⁸ Met) com a predisposição à sintomatologia dolorosa na ATM.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1.DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A articulação temporomandibular se comporta como um órgão complexo no qual processos bioquímicos e biomecânicos regulam a fisiologia da cartilagem, osso, disco articular, ligamentos e líquido sinovial (Stegenga, 2001).

A Disfunção Temporomandibular (DTM) é uma condição musculoesquelética com etiologia diversa e complexa que inclui fatores locais e sistêmicos, que por sua vez, co-existem e interagem com o limiar de tolerância e adaptação das estruturas do sistema estomatognático (Dworkin, 1994; Ferrando *et al.*, 2004; Fantoni *et al.*, 2007). Dentre os fatores etiológicos da DTM encontram-se oclusão dental, traumatismo local, força muscular, fatores hormonais, depressão e estresse mental. Ainda, estão relacionadas com a etiologia da DTM a variação anatômica no sistema mastigatório e a condição álgica de outras regiões do corpo que influenciam sistemas regulatórios endógenos de dor, como fibromialgia, cefaléia, dor nas costas, no estômago e no tórax (Von Korff, 1995; Fillingim *et al.*, 1996; Okenson, 1996; Huang *et al.*, 2002; John *et al.*, 2003; Macfarlane *et al.*, 2003; Manfredini *et al.*, 2004; Fantoni *et al.*, 2007). Alguns autores consideram que fatores genéticos possuem também um papel fundamental no desenvolvimento da DTM e no processo de percepção da dor. (Stegenga, 2001; Yamada *et al.*, 2003; Stohler, 2004; Slade *et al.*, 2008). No entanto, a etiologia desta disfunção não é inteiramente compreendida (Svensson, 2001; Yamada *et al.*, 2003). Não se pode afirmar até que ponto estes fatores podem ser considerados predisponentes, desencadeantes, perpetuantes ou apenas coincidentes.

A literatura sugeriu recentemente que a DTM pode fazer parte da Síndrome Somática Funcional (SSF) (Fantoni *et al.*, 2007). Alguns estudos revelaram a presença de sintomas musculares da DTM em 42 -75% dos pacientes com diversas síndromes somáticas funcionais como fibromialgia, Síndrome do

estresse, Síndrome da fadiga crônica, Síndrome pré-menstrual e Síndrome do cólon irritável (Plesh *et al.*, 1996; Hedemborg-Magnusson *et al.*, 1997; Raphael *et al.*, 2000; Henningsen *et al.*, 2003; Kroenke, 2003; Rhodus *et al.*, 2003; Manfredini *et al.*, 2004; Manfredini *et al.*, 2006; Salvetti *et al.*, 2007).

As disfunções temporomandibulares envolvem a musculatura mastigatória, articulações temporomandibulares (ATM) e/ou estruturas associadas (Min *et al.*, 2007). Em relação às disfunções articulares, mais precisamente aos desarranjos internos da ATM, as principais alterações são os deslocamentos de disco e processos degenerativos, como a osteoartrite (OA) (Zarb *et al.*, 2000; De Leeuw, 2008).

O deslocamento de disco é definido como o mau posicionamento do disco articular em relação ao côndilo e a eminência articular. Em uma condição normal, o disco articular está posicionado sobre a cabeça do côndilo com a banda superior do disco em uma posição de doze horas (superior ao côndilo) e, a zona intermediária do disco em uma posição de uma hora (súpero - anterior ao côndilo). No deslocamento do disco, este pode se posicionar anteriormente, posteriormente, lateralmente ou medialmente em relação ao côndilo (De Leeuw, 2008).

O deslocamento anterior de disco parece ser a situação mais freqüente nas imagens da articulação temporomandibular (Westesson *et al.*, 1998) e, apresenta-se em dois estágios predominantes: com ou sem redução do disco articular. No primeiro, o disco articular encontra-se deslocado à frente, em posição medial ou lateral em relação ao côndilo quando a boca está fechada e, durante a abertura de boca, o côndilo se movimenta para uma posição protrusiva, recapturando total ou parcialmente o disco. Clinicamente, a redução do disco se reflete em um ruído ou estalido. Quando o côndilo volta para a posição de fechamento, pode ocorrer o ruído recíproco, pois o disco se recoloca à sua posição patológica original. No deslocamento de disco articular sem redução, há o deslocamento permanente do disco à frente, para lateral ou medial em relação ao côndilo, não ocorrendo ruídos articulares. Esta condição reflete um estágio mais

avançado do problema, no qual pode ocorrer abertura mandibular limitada (Zarb *et al.*, 2000; De Leeuw, 2008).

A etiologia deste tipo de desarranjo interno pode ser consequência de estiramento, ruptura e degeneração do ligamento posterior da ATM. Ainda, podem ser considerados agentes etiológicos o trauma local, bruxismo e acidentes que promovam o efeito chicote da cabeça e pescoço (Stegenga *et al.*, 1989; Sale & IsbergDe, 2007; De Leeuw, 2008; Henry *et al.*, 2008).

Pela extensa observação de pacientes assintomáticos que apresentam deslocamento de disco, pode-se considerar que este, quando ocorre em uma articulação saudável e adaptada, caracteriza-se como uma variação anatômica normal e não uma condição patológica. Porém, em muitos casos de deslocamento de disco há um quadro de sintomatologia dolorosa que pode evoluir para uma doença articular degenerativa, caracterizando a osteoartrite de ATM.

A osteoartrite envolve basicamente dois processos: a degeneração e a inflamação. Esta degeneração é caracterizada pela destruição progressiva da cartilagem articular e do osso subcondral, acompanhada por neoformação de osso e tecido mole, e ainda por acúmulo de material degradado que pode desencadear uma resposta inflamatória (Stegenga, 2001).

O aparecimento dos sinais e sintomas de DTM é flutuante sem um padrão preditivo (Le Resche, 1997; Henrikson & Nilner, 2003). Assim, a prevalência da DTM permanece variada e controversa, dependendo ainda do delineamento metodológico dos estudos e da diferença entre as amostras. Na literatura, existem fortes evidências de que mulheres possuem mais predisposição à DTM, porém o assunto ainda permanece especulativo. Um dos fatores que levariam a essa predisposição seria o papel dos hormônios sexuais femininos estrogênicos na fisiopatologia desta condição clínica.

Muitos estudos epidemiológicos avaliaram a prevalência de sinais e sintomas de DTM em diferentes populações, como os caucasianos (Dworkin *et al.*, 1990; Burakoff & Kapla, 1993; De Kanter *et al.* 1993, Gesh *et al.* 2004), chineses (Pow *et al.* 2001), indianos (Jagger *et al.*, 2004), americanos (Goddard & Karibe,

2002), nigerianos (Otuyemi, 2000), brasileiros (Pedroni *et al.*, 2003) e coreanos (Choi, 2002).

Em 1990, Dworkin *et al.*, conduziram o primeiro estudo epidemiológico sobre as disfunções temporomandibulares na população norte-americana. Neste estudo, utilizaram o método de discagem digital aleatória para avaliar pacientes sintomáticos, pacientes que buscavam tratamento para DTM (casos clínicos), pessoas da comunidade selecionadas aleatoriamente que relataram DTM (casos da comunidade) e pessoas da mesma comunidade assintomáticas (controles da comunidade), totalizando um número de 1016 pessoas envolvidas no estudo. Dentre os achados, foram demonstradas taxas elevadas de DTM em mulheres: 84% dos casos clínicos foram compostos pelo gênero feminino, assim como cerca de três quartos dos casos da comunidade com dor relacionada à DTM também foram do gênero feminino.

Em 1997, Le Resche *et al.* conduziram dois estudos epidemiológicos para avaliar se o uso de hormônios exógenos estava associado a um maior risco de dor temporomandibular. Ambos utilizaram dados farmacológicos de prontuários de mulheres participantes de uma grande organização para manutenção de saúde a fim de identificar prescrições de terapia de reposição hormonal (TRH) para mulheres na menopausa (Estudo 1) ou de contraceptivos orais (CO) para mulheres em idade fértil (Estudo 2). No primeiro estudo, 1291 mulheres (acima de 40 anos de idade) e indicadas para tratamento de DTM foram comparadas a 5164 controles. O risco de ser portadora de DTM foi aproximadamente 30% maior entre mulheres que faziam uso de estrógeno quando comparadas aquelas não faziam uso deste hormônio; uma relação dose-dependente foi considerada evidente. A relação com uso de progesteronas não foi estatisticamente significativa. No segundo estudo, 1473 casos de DTM foram comparados a 5892 controles, todas com idade entre 15 a 35 anos. Observou-se que o uso de CO esteve associado a um risco em 20% a mais de apresentar DTM. Estes resultados sugerem que o hormônio sexual feminino estrógeno pode desenvolver um papel etiológico nas dores orofaciais.

Uma estimativa da prevalência dos sintomas de DTM foi realizada em 2001 na população chinesa de Hong Kong. Pow *et al.* avaliaram 1.526 indivíduos contatados por telefone que responderam a questões sobre dor articular e muscular; sons articulares, abertura mandibular; bruxismo, padrão de sono e tratamento. Os resultados demonstraram que apenas 1% da população de Hong Kong apresentou DTM, sendo que 33% (n=503) da amostra avaliada apresentaram dor mandibular relacionada com dor moderada a severa. Apenas 0,6% da amostra avaliada procuraram por tratamento. Ainda, não identificaram diferença na prevalência dos sintomas de DTM entre homens e mulheres; indivíduos com mais de 55 anos de idade reportaram menos dor.

Schmitter *et. al.*, no ano de 2005, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de sinais e sintomas de DTM entre indivíduos idosos alemães. O estudo foi composto de um grupo controle compreendendo quarenta e quatro indivíduos adultos jovens (18 a 45 anos) e um grupo experimental com cinquenta e oito sujeitos idosos (68 a 96 anos). O diagnóstico de DTM foi estabelecido pelo RDC/TMD (*Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*). Os resultados demonstraram diferença significativa entre os grupos em relação aos sons articulares, dor muscular a palpação e amplitude de movimento mandibular. Os indivíduos geriátricos apresentaram mais sinais objetivos (som articular em abertura: 38%), porém raramente apresentaram dor (dor muscular: 12%). Ao contrário, adultos jovens raramente apresentaram sinais objetivos (sons articulares: 7%), mas sofreram mais de dor: (facial: 7%; articular: 16%; muscular: 25%).

Em uma amostra sueca de 12.468 indivíduos entre 50 e 60 anos de idade, Johansson *et al.* (2006) avaliaram, através de um questionário enviado por correio, alguns fatores de risco associados com DTM, como: condições sócio-econômicas, saúde geral e bucal e condições orais. Os sujeitos foram divididos em dois grupos: com e sem sintomas de DTM. Mulheres, indivíduos com idade menor do que 50 anos e “workaholics” possuíram significativamente mais risco de desenvolver dor e DTM.

Para Jensen & Ruf (2007) avaliar a ocorrência de DTM subclínica é crucial para identificar pacientes aptos a desenvolver clinicamente a DTM, uma vez que os mecanismos compensatórios e adaptativos podem falhar mais em pacientes com DTM subclínica do que em indivíduos saudáveis. Assim, os autores investigaram mudanças longitudinais na função da articulação tempormandibular em adultos jovens com DTM clínica e subclínica e, determinaram o risco de desenvolvimento de DTM. Para isso, foram avaliados noventa e um estudantes de odontologia durante 2.4 anos em duas fases. Nos achados do estudo, foi observado que as mulheres não apresentaram mais sintomas de DTM que os homens. Porém, as mulheres apresentaram maior incidência de DTM subclínica do que os homens. Os autores atribuem a esta diferença o fato de as mulheres procurarem tratamento com maior frequência do que os homens.

Em um estudo de Cooper & Kleinberg (2007), 4.528 pacientes foram avaliados por um único examinador durante vinte e cinco anos. Foi utilizado um questionário e foram realizados exames clínicos para determinar a prevalência de uma gama de sinais e sintomas de DTM. Em uma análise retrospectiva, os dados coletados serviram para determinar quais sinais e sintomas são suficientemente característicos de DTM. Os sintomas mais comumente observados foram dor (96.1%); dor de cabeça (79.3%); desconforto ou disfunção temporomandibular (75%); e desconforto nos ouvidos (82.4%). Os sinais mais prevalentes foram sensibilidade a palpação nos músculos pterigóideos (85%) e na ATM (62.4%). Para os autores, a sintomatologia se apresentou geralmente acompanhada do comprometimento dos movimentos mandibulares, sons articulares e mudanças dentais como desgaste incisal e sobremordida. A prevalência dos sinais e sintomas foi maior em indivíduos entre 21-50 anos de idade e, em mulheres (77.5%) do que em homens (22.5%).

Em 2008, Marklund & Wanman avaliaram a prevalência, incidência e o curso da dor miofacial e, analisaram se o gênero, a oclusão dental e as parafunções orais estavam relacionadas com estes sintomas. Uma amostra de 308 alunos de odontologia foi acompanhada por um ano através de questionário e

exame clínico. Ambos gêneros apresentaram bruxismo e instabilidade no registro mandibular em posição intercuspídea. A prevalência de sintomas miofaciais freqüentes foi de 19% e a incidência de acordo com o RDC/TMD foi de 4%. As mulheres apresentaram quatro vezes maior incidência de sintomatologia dolorosa miofacial do que os homens e, persistiram com mais dor durante o período avaliado.

Ainda, Martins *et al.* (2008), avaliaram a relação entre classe econômica e fatores demográficos na ocorrência da DTM em uma população brasileira da zona urbana do município de Piacatu, São Paulo. Foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) para a estratificação econômica da população. Retirou-se uma amostra de cada estrato, na qual se aplicou o Questionário de Fonseca para verificar o grau de DTM. As variáveis classe econômica, escolaridade e faixa etária não influenciaram na ocorrência da DTM, entretanto, existiu significância quanto ao gênero do indivíduo sendo predominante nas mulheres.

Janal *et al.* (2008) tiveram o objetivo de determinar a prevalência de DTM muscular em 782 mulheres da região metropolitana da cidade de Nova Iorque (EUA), utilizando o RDC/TMD. A prevalência foi estimada em 10.5%, sendo maior entre mulheres mais jovens (menos de cinquenta anos de idade), negras e não hispânicas e, que apresentaram uma condição sócio-econômica menor.

Em 2008, Botelho & Veiga conduziram um levantamento bibliográfico sobre a influência do gênero na ocorrência e desenvolvimento da dor devido à DTM. Os resultados foram coletados no Pubmed nos anos entre 1987 e fevereiro de 2008, seguindo alguns critérios como: o artigo deveria estar escrito em inglês; trabalhos deveriam ser realizados em humanos e não humanos; possuir um texto completo publicado. De acordo com a revisão, a causa mais comum de condições de dor orofacial crônica envolve a DTM, sendo a dor o sintoma mais comum que faz os pacientes procurarem tratamento. Algumas razões como genética, fatores hormonais e culturais influenciam a maior reação ao estímulo doloroso em mulheres do que em homens. Os hormônios reprodutivos parecem estar

envolvidos na presença de dor em condições de DTM, de acordo com os padrões de prevalência: baixa prevalência em adolescentes (2 - 4%) sem diferença entre meninos e meninas, porém apresenta prevalência maior em mulheres adultas do que homens; e menor prevalência entre mulheres na pós-menopausa do que em mulheres em fase reprodutiva. Os hormônios sexuais parecem atuar diretamente na ATM e tecidos moles associados. O hormônio estrógeno pode aumentar as respostas inflamatórias na ATM, e receptores de estrógeno foram encontrados apenas em tecidos da ATM de macacos fêmeas e não em machos. Assim, os autores concluíram baseados na revisão de literatura, que existe diferença de acordo com o gênero na ocorrência e desenvolvimento de dor, estando a mulher mais susceptível a dor orofacial.

Enfim, os indivíduos não são igualmente susceptíveis ao desenvolvimento de DTM. Nem todo sujeito exposto aos mesmos fatores etiológicos irá desenvolver a disfunção. Existe ainda uma variedade nos níveis de dor entre os indivíduos. Esta variabilidade e a predominância da disfunção em mulheres nos sugerem a hipótese de que a sintomatologia dolorosa na DTM possui uma característica complexa hereditária determinada por uma combinação de polimorfismos genéticos e variáveis ambientais (Oakley & Vieira 2008).

2.2. DOR E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A dor é uma experiência complexa e de múltiplas dimensões, envolvendo um processo psico-anatômico (Oakley & Vieira 2008). A dor origina-se no sítio da lesão, sendo transmitida pelo sistema nervoso periférico, processada em diversos níveis no sistema nervoso central e, finalmente percebida pelo córtex cerebral (Prado & Del Bel, 1998). Existem múltiplos componentes de percepção da dor: sensorio-discriminativo; afetivo-motivacional e autonômico (Oakley & Vieira 2008).

Na via de condução da informação dolorosa da região orofacial, ou seja, na via trigeminal os impulsos são conduzidos por neurônios nociceptivos

primários, a partir da face e de grande parte da cavidade oral, atingindo o tronco encefálico via nervo trigêmeo. Os estímulos são retransmitidos por meio do núcleo espinhal trigeminal, chamado subnúcleo caudal. Esses sinais ascendem para os centros superiores, incluindo o tálamo e o córtex cerebral. A sinapse entre o neurônio periférico e os neurônios no subnúcleo caudal é um importante local para processamento do sinal. Nesse nível, a informação é modulada por mediadores químicos liberados de terminais de vários grupos de neurônios: os primários aferentes, dos núcleos trigeminais e neurônios de centros superiores. Processos inflamatórios na ATM podem resultar em hiperalgesia, ou seja, em sensibilização periférica dos nociceptores (Alstergren & Kopp, 2000; Kopp, 2001; Oliveira *et al.*, 2005) caracterizada por um aumento na excitabilidade da membrana neuronal, devido a liberação de mediadores inflamatórios no local da lesão (Alstergren & Kopp, 2000; Kopp, 2001; Suzuki *et al.*, 2003). A sensibilização dos nociceptores nos tecidos decorre de vários mecanismos:

1) Redução do limiar de geração de potenciais – os nociceptores são sensibilizados por substâncias algio gênicas, provenientes dos vasos sanguíneos, liberadas no ambiente tecidual por mastócitos, leucócitos e células traumatizadas. Entre estas substâncias destacam-se a bradicinina, a acetilcolina, a histamina, a serotonina, o leucotrieno, a tromboxana, o fator de ativação plaquetário, os radicais ácidos, os íons potássio, as citocinas e principalmente as prostaglandinas.

2) Atividade do sistema neurovegetativo simpático: em processos inflamatórios, o sistema simpático libera noradrenalina e prostaglandinas nos tecidos, que contribuem para sensibilizar os nociceptores. A dor de origem inflamatória é mediada principalmente pelas prostaglandinas (Cunha *et al.* 1991; 1992; Khasar *et al.* 1999; Alstergren & Kopp, 2000), mas também pode ter contribuição de aminas simpatomiméticas (catecolaminas endógenas) (Nakamura & Ferreira, 1987). Rodrigues *et al.* (2006) sugerem que as aminas simpatomiméticas são liberadas no local da injúria onde as mesmas contribuem para a hiperalgesia inflamatória na ATM através dos adrenoceptores β_2 .

Diversos fatores podem modificar as reações do indivíduo à dor, como o estado emocional, experiências passadas, memória de episódios de dor, magnitude da lesão tecidual ou do estímulo, outras experiências sensoriais concomitantes, assim como a habilidade de compreender as causas da dor e as suas conseqüências. As reações à dor são, via de regra, variáveis, dependendo do grupo étnico e cultural (Prado & Del Bel, 1998).

A DTM destaca-se entre as condições de dor crônica orofacial (Dworkin *et al.*, 1992; Okeson *et al.*, 1996) devido à sua grande intensidade e freqüente ocorrência, o que prejudica muitas vezes a manutenção das atividades de vida diária do indivíduo (Dersh *et al.*, 2002).

Dentre as estruturas craniomandibulares, a articulação temporomandibular é considerada uma das principais fontes desencadeantes de dor na região orofacial. A dor nesta região é encontrada principalmente em jovens e adultos de meia-idade (18-44 anos), sendo mais incidente em mulheres, na referida faixa etária (Steenks & Wijer, 1996).

A dor em casos de pacientes com DTM miogênica sugere o resultado de um processo de percepção central à dor mais exacerbado (Maixner *et al.*, 1995a,b, 1997; Fillingim *et al.*, 1996). Maixner *et al.* (1995a) observaram que os pacientes com DTM são mais sensíveis aos estímulos isquêmicos e térmicos aplicados no antebraço quando comparados com sujeitos do grupo controle. Ainda, pacientes com DTM possuem menor capacidade de ativar o sistema endógeno regulatório de dor comparado aos pacientes com dor orofacial aguda. Os estudos sugerem que a dor miofacial pericraniana, comumente observada em pacientes com DTM, é associada, ou talvez mediada, por alterações nas vias do sistema nervoso central que influenciam a integração dos receptores sensitivos e respostas psicológicas, fisiológicas e cognitivas associadas aos estímulos nocivos ambientais (Maixner *et al.*, 1995a,b, 1997; Fillingim *et al.*, 1996).

Estudos mostram que homens e mulheres se comportam de maneira diferente em relação à dor, devido às diferenças biológicas de sexo (fisiológico e

genético) e diferenças dos papéis de gênero, como os fatores sociais aprendidos (Robinson *et. al.*, 2000)

Em 1996, Unruh através de uma extensa revisão da literatura sobre dimorfismo sexual em experiência dolorosa clínica demonstrou que mulheres são mais susceptíveis a uma variedade de experiências dolorosas que os homens. Ainda, mulheres apresentam dor não patológica moderada a severa durante a menstruação, gestação e parto. Em uma variedade de estudos, as mulheres relataram maior nível severo de dor, episódios de dor mais freqüentes e de maior duração do que os homens. As mulheres também estão expostas ao maior risco de deficiências relacionadas com dor do que os homens.

Em sua revisão de literatura, Berkley (1997) concluiu que as mulheres apresentaram menor limiar de dor e mais dores em mais regiões do corpo que os homens. Este fato culminou em uma diferença na avaliação da dor e, principalmente na resposta ao tratamento. Para o pesquisador, as diferenças entre gêneros, em termos biológicos, afetam o mecanismo da dor. Por exemplo, mulheres possuem o canal vaginal que aumentaria o risco de trauma interno e colonização por agentes patológicos, propiciando o desenvolvimento de condições de hiperalgesia. Ainda, os hormônios sexuais podem apresentar diferenças de ação em relação ao gênero no que diz respeito aos agentes neuroativos (GABA), sistema opióide e não opióide e sistema nervoso simpático.

Levando em consideração dois mecanismos modulatórios de dor: o arco reflexo baroreceptor e o sistema opióide endógeno, Bragdon *et. al.* (2002), avaliaram a sensibilidade ao estímulo doloroso experimental em pacientes saudáveis e com DTM considerando o dimorfismo sexual. Para isso, foram avaliados 22 homens sem dor, 20 mulheres sem dor e 20 mulheres com DTM. Foram realizados testes térmico e isquêmico, avaliadas a pressão sanguínea e a concentração plasmática de β endorfina. De acordo com os resultados, o mecanismo analgésico relacionado com a pressão sanguínea (provavelmente baroreceptor mediado) predominou em homens sem dor enquanto, o mecanismo opióide endógeno predominou nas mulheres sem dor. O estresse aumentou a

expressão deste mecanismo central. Ainda, mulheres com DTM parecem incapazes de ativar efetivamente o sistema inibitório de dor; estão provavelmente envolvidas a dessensibilização dos receptores opióides e/ou a diminuição da regulação destes, uma vez que a produção de β endorfina se manteve normal.

Contudo, Robinson *et al.* (2004) avaliaram a influência do gênero e da ansiedade no estímulo doloroso experimental entre homens e mulheres. Foram avaliados alunos de graduação (37 mulheres e 30 homens) através de um teste térmico na superfície da palma da mão, da escala visual analógica e questionário psicológico. Os achados consideraram que as mulheres apresentaram uma somação temporal maior que os homens. Porém, quando a ansiedade e o gênero foram analisados juntos, o dimorfismo sexual não foi significativo. A percepção da dor está relacionada com a íntima interação entre os sistemas sensorial e afetivo-cognitivo. O dimorfismo sexual neste estudo exerceu mais um papel de resposta estereotipada à dor estimulada de acordo com os fatores sociais apreendidos do que um mecanismo biológico.

Na possibilidade de existir uma hipersensibilidade nociceptiva central em relação às mulheres no que diz respeito à somação temporal, Sarlani *et al.* (2004) decidiram avaliar esta teoria utilizando (1) somação temporal em dor provocada mecanicamente e, (2) após sensação residual seguida de estímulos nocivos repetitivos. Foram selecionados 25 homens (faixa etária de 23 a 60 anos) e 25 mulheres (faixa etária de 23 a 58 anos) sem dor. As mulheres foram avaliadas entre o quinto e nono dia de seus ciclos menstruais para minimizar a interferência da flutuação hormonal. As mulheres reportaram dor em maior frequência após a sensibilização e, maiores taxas de intensidade e desconforto às sensibilizações. A maior dor apresentada de somação temporal e após as sensibilizações em mulheres sugerem que em casos de hiperexcitabilidade patológica o processamento das informações nociceptivas pode estar mais sensível às influências modulatórias. Pode-se, assim, considerar a maior prevalência de condições de dor crônica entre as mulheres.

No ano de 2006, Jensen & Petersen, utilizaram dados de outros cinco estudos com voluntários saudáveis e investigaram o papel do dimorfismo sexual no desenvolvimento de hiperalgesia secundária. Foi utilizado o modelo de sensibilização cutânea com calor e capseína. Os autores não identificaram diferença entre os gêneros na resposta à dor, sugerindo que a influência do dimorfismo sexual na transmissão nociceptiva e na sensibilização neuronal foi pequena. Apesar das bases fisiológicas para o dimorfismo sexual de diversas condições de dor não serem totalmente conhecidas, é muito provável que o estrógeno seja um importante fator subjacente. O papel dos hormônios sexuais no mecanismo da dor também foi apoiado por dados que demonstraram o efeito de hormônios exógenos (tais como os contraceptivos ou os hormônios usados na terapia de reposição hormonal) e seu envolvimento na dor. (LeResche *et al.*, 1997, 2003; Vignolo *et al.*, 2008). Ainda, a maior prevalência de DTM em mulheres no período reprodutivo sugere uma ação hormonal (Neroza-Azak, 2004).

Um trabalho investigou o padrão de dor miofacial nos músculos da mastigação durante três ciclos menstruais consecutivos entre mulheres que utilizavam ou não contraceptivo oral (CO). A dor, entre as usuárias de CO, foi mais constante e com baixa variação. Por outro lado, as mulheres que não tomavam CO apresentaram oscilações na intensidade da dor ao longo do ciclo menstrual (períodos alternados com dor e sem dor) (Dao *et al.*, 1998).

LeResche *et al.* (2003) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar alterações nos níveis de dor temporomandibular muscular e articular em relação às fases do ciclo menstrual. Os grupos de casos de DTM foram compostos por 35 mulheres não usuárias de contraceptivos orais (CO), 35 usuárias de CO e 21 homens. O grupo controle foi composto por 35 mulheres não-usuárias de CO e livres de DTM ou outras dores crônicas. Para avaliar as variações cíclicas, os ciclos menstruais foram padronizados em 28 dias e os dados foram agrupados em nove períodos de três dias por ciclo. Os níveis gerais de dor média e pior dor não diferiram entre os grupos de DTM. Para pior dor, a análise multivariada revelou diferença estatisticamente significativa ao longo dos

períodos de três dias tanto para o grupo de não-usuárias como para o de usuárias de CO. Nos dois grupos, os níveis de dor aumentaram em direção ao final do ciclo e tiveram seu pico durante a menstruação. Apenas em mulheres não-usuárias de CO, houve um pico de dor secundário no período dos dias 13-15, em torno do período de ovulação. Com estes resultados, os autores sugeriram que a dor temporomandibular em mulheres é maior em períodos em que o nível de estrógeno é mais baixo e, rápidas alterações neste nível também podem estar associadas à dor aumentada.

Em uma revisão de literatura, Nekora-Azak (2004) avaliou a ligação entre os hormônios femininos e a patogênese da DTM. A maior prevalência de DTM ocorre entre mulheres em seus anos reprodutivos e menos nos anos de pós-menopausa. Ainda, há indícios de que o desenvolvimento ou a manutenção destas condições estão relacionados com hormônios exógenos, como o uso de contraceptivos orais e reposição hormonal. Os hormônios parecem influenciar a dor na DTM uma vez que podem agir diretamente na ATM e tecidos associados. Por exemplo, o estrógeno pode aumentar a lassidão ligamentar na articulação, pelo menos durante a gestação. Esta lassidão na ATM é um dos fatores importantes no desenvolvimento desta disfunção. Em outro mecanismo, o estrógeno pode aumentar a resposta inflamatória na ATM.

Para investigar a relação entre gênero, grau de desenvolvimento pubertal e condições de dor, dentre elas a dor temporomandibular, LeResche *et al.* (2005) conduziram um estudo transversal baseado em uma população de adolescentes. Os autores testaram a hipótese de que a prevalência de condições de dor aumentariam com a progressão da puberdade em mulheres, mas não em homens. Foram selecionados 3101 garotos e garotas, com idade entre 11 e 17 anos, que relataram sintomatologia dolorosa. Os sujeitos completaram escalas acessando o grau de desenvolvimento pubertal, sintomas somáticos e depressivos. A prevalência de dor nas costas, dor de cabeça e dor temporomandibular aumentaram significativamente com o avanço da puberdade para as mulheres. Os níveis de somatização, depressão e probabilidade de

experimental dores múltiplas também demonstraram o mesmo padrão em meninas. Para os meninos, a prevalência de dor nas costas e facial aumentou, a dor no estômago diminuiu e a dor de cabeça permaneceu inalterada com o avanço da maturidade. Os autores concluíram que para os dois gêneros, o grau de desenvolvimento pubertal é um melhor preditor de dor do que a idade em si. Ainda, acrescentaram que a dor, outros sintomas somáticos e a depressão aumentaram sistematicamente com o desenvolvimento pubertal em mulheres.

Durante quinze anos, um número crescente de estudos avaliou a desproporcional resposta à dor em mulheres quando comparadas aos homens. As causas desta diferença na manifestação dolorosa entre os gêneros variam desde análises celulares a fatores psicossociais. Em uma revisão de literatura, Craft (2007) observou que esta problemática varia em função dos efeitos organizacionais e de ativação dos hormônios gonádicos, principalmente o estrógeno. Algumas síndromes estão sabidamente relacionadas com o envolvimento deste hormônio: DTM, migrânea e artrite. A modulação da dor pelo estrógeno parece ser um fenômeno multifacetado, uma vez que o hormônio produz efeito pró e antinociceptivo, modulando as funções do sistema nervoso, imune, esquelético e cardiovascular. Desvendar a ação do estrógeno possibilitaria a prevenção e o tratamento da dor tanto em homens quanto em mulheres.

No ano de 2008, Vignolo *et. al.* investigaram a influência do ciclo menstrual e do uso do contraceptivo oral (CO) sobre o limiar de dor sob pressão em mulheres brasileiras com DTM miofacial. A disfunção foi diagnosticada através do RDC/TMD. A amostra foi composta de 36 mulheres (18 a 40 anos de idade) divididas em quatro grupos: (1) sujeitos com DTM, sem utilizar CO (n=7); (2) sujeitos com DTM, utilizando CO (n=8); (3) sujeitos assintomáticos, sem utilizar CO (n=13); (4) sujeitos assintomáticos, utilizando CO (n=8). A avaliação da dor nos músculos temporal e masseter foi realizada através de um algômetro. A dor subjetiva percebida durante a fase menstrual foi avaliada através de uma escala visual analógica (EVA). As mulheres foram examinadas durante dois ciclos menstruais consecutivos em quatro fases (menstrual, folicular, periovulatório e

lúteo). O limiar de dor sob pressão foi significativamente menor em mulheres com DTM quando comparadas ao grupo controle. Porém, as fases do ciclo menstrual não interferiram no limiar de dor. O uso de CO parece ter aumentado o limiar de dor nos músculos masseter direito e temporal esquerdo, ou seja, o CO esteve associado com a diminuição nos níveis de dor.

Ainda em 2008, foi conduzido mais um estudo para avaliar a aparente relação entre o uso exógeno de hormônios e a DTM. Nekora-Azak *et al.* investigaram 180 mulheres turcas na pós-menopausa, com idades entre 42 e 72 anos que foram avaliadas clinicamente e por questionário para os sinais e sintomas de DTM, estado geral de saúde e uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Neste estudo, não foi encontrada nenhuma diferença estatística significativa para os sinais e sintomas de DTM quando comparadas mulheres fazendo ou não TRH. Os autores concluíram que não há associação entre o uso exógeno de hormônios e risco de sinais ou sintomas de DTM.

Coforme exposto acima, existe uma divergência nos estudos sobre o papel dos hormônios sexuais no processo de percepção da dor e na ocorrência de DTM. Porém, existe na literatura uma forte e recente evidência sobre o papel genético na dor e DTM, embora o mecanismo da dor em portadores de DTM, por ser abrangente e complexo, não esteja completamente elucidado, variando consideravelmente entre os estudos.

2.3 CATECOL-O- METILTRANSFERASE (COMT): POLIMORFISMO, ATIVIDADE ENZIMÁTICA E SENSIBILIDADE DOLOROSA

Enquanto fatores culturais, psicológicos e fisiológicos contribuem para a variedade de condições clínicas e experimentais, os fatores genéticos são elementos imprescindíveis no que diz respeito à sensibilidade dolorosa em humanos. Por isso, há um grande interesse em descobrir genes responsáveis pela variabilidade entre os indivíduos nas condições de sensibilidade dolorosa (Mogil *et.al.*, 1999; Zubieta *et. al.*, 2001).

O polimorfismo genético da enzima catecol-0-metiltransferase (COMT) (Val¹⁵⁸ Met) parece estar relacionado com a experiência humana à dor (Zubieta *et al.*, 2003). Ainda, a DTM, uma condição patológica de dor, também pode estar associada com a atividade desta enzima. (Diatchenko *et al.*, 2005).

A enzima Catecol-0-metiltransferase (COMT) foi purificada e estudada em 1958 por Axelrod & Tomchick. O interesse na COMT foi intensificado a partir dos anos 80 quando foi desenvolvido o inibidor de segunda geração (Mannisto & Kaakkola, 1989, 1990); nesta etapa, as estruturas das duas isoformas e o gene foram desvendados e clonado o seu DNA complementar (Salminen *et al.*, 1990; Bertocci *et al.*, 1991; Lundstrom *et al.*, 1991).

A enzima Catecol-0-metiltransferase é importante na regulação das catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina), sendo responsável por catalizar a transferência do grupo metil nas catecolaminas durante o processo de metabolização, originando seus respectivos metabólitos. O gene que codifica a COMT está localizado no cromossomo 22 q 11.2 e, é constituído por 6 éxons (Grossman *et al.*, 1992a; Winqvist *et al.*, 1992). A expressão do gene da COMT é controlada por dois promotores distintos localizados no éxon 3. Existe um único gene para COMT que codifica as duas formas da enzima: a forma solúvel (S-COMT) presente no citoplasma e a ligada à membrana plasmática (MB-COMT) (Salminen *et al.*, 1990; Lundstrom *et al.*, 1991). Ambas formas foram encontradas amplamente distribuídas em diferentes órgãos do corpo humano (Mannisto & Kaakkola, 1999), nos tecidos nervosos periféricos, e nas glândulas salivares submandibulares (Marsden *et al.*, 1971).

O polimorfismo (rs 4680) leva a uma variação na atividade desta enzima, que resulta na substituição de um nucleotídeo (G→A) no códon 158 da COMT ligada à membrana plasmática (correspondente ao códon 108 da forma solúvel da enzima) e, que leva à substituição da valina (Val) por uma metionina (Met). Esta substituição está associada com a diferença na termoestabilidade da enzima, induzindo uma redução de 3 a 4 vezes na atividade enzimática (Weinshilboum & Raymond, 1977; Boudikova *et al.*, 1990; Lotta *et al.*, 1995;

Dawling *et al.*, 2001). Os dois alelos (Val ou H; Met ou L) e os três genótipos (Val/Val ou H/H; Val/Met ou H/L; Met/Met ou L/L) podem ser identificados por PCR e pela técnica de RFLP, utilizando a enzima de restrição *NlaIII* (Karayiorgou *et al.*, 1997).

Os alelos da COMT são codominantes. Assim, indivíduos com genótipo Val/Val possuem alta atividade enzimática enquanto aqueles com genótipo Met/Met possuem baixa atividade. Os indivíduos heterozigotos são intermediários em relação a esta atividade (Lachman *et al.*, 1996; Strous *et al.*, 1997).

Relativo ao gênero, a atividade da COMT é 20-30% mais baixa em mulheres do que em homens (Fahndrich *et al.*, 1980; Floderus *et al.*, 1981; Boudikova *et al.*, 1990), o que reforça sua correlação de maior severidade e prevalência dolorosa em mulheres com DTM.

A atividade da enzima COMT está diretamente relacionada com o estrógeno (Liehr & Roy, 1990; Liehr & Ricci, 1996; Cussenot *et al.*, 2007). De acordo com Zhu & Conney (1998), quando o estrógeno é catabolizado, são formados intermediários chamados de catecolestrógeno como 2-hidroxiestrógenos e 4-hidroxiestrógenos. O 4-hidroxiestrógeno possui alta afinidade de ligação aos receptores de estrógeno humanos (150% quando comparado ao estradiol) e induz expressão gênica dependente do receptor de estrógeno (Ragavan *et al.*, 2004; Ragavan *et al.*, 2006; Cussenot *et al.*, 2007).

Uma das vias de inativação do catecolestrógeno é a metilação pela COMT (Zhu & Conney, 1998). Sob condições normais, o catecolestrógeno possui uma meia vida curta, porque é rapidamente metilado pela COMT. Porém, esta meia vida do catecolestrógeno pode ser estendida se a capacidade de inativação pela COMT for reduzida (Raftogianis *et al.*, 2000). Dessa forma, acredita-se que a atividade reduzida da COMT pode aumentar o risco de cânceres hormônio-dependentes pelo acúmulo de catecolestrógenos e subseqüentes danos oxidativos ao DNA (Huber *et al.*, 2002).

Ainda, o polimorfismo da COMT pode influenciar os níveis de 17 β -estradiol em mulheres na menopausa. O genótipo da COMT parece possuir um

papel na regulação dos níveis sanguíneos de estrógeno, o que resulta em uma resposta individual à terapia de reposição hormonal (TRH) de acordo com os alelos específicos do indivíduo. Dessa forma, estes achados de Worda *et al.* (2003) foram importantes para entender a diferença inter-individual entre os níveis de estrógeno e câncer estrógeno-dependente, doença coronariana e eficácia de TRH.

Por outro lado, o estrógeno também pode inibir a transcrição do gene da COMT. De acordo com Xie *et al.* (1999), a regulação da expressão gênica da COMT é importante para a fisiopatologia de várias desordens humanas como câncer estrógeno-dependente, doença de Parkinson, depressão e hipertensão. A diferente atividade da COMT humana em relação ao gênero e as variações na atividade desta enzima em ratos em relação aos ciclos estrais incentivaram os autores a estudar se o estrógeno pode regular a transcrição do gene da COMT. Os resultados extraídos revelaram a primeira evidência e o mecanismo molecular de como o estrógeno inibe a transcrição do gene da COMT. Para os autores, os altos níveis de estrógeno podem diminuir a expressão e a atividade da COMT.

Ainda, o polimorfismo da COMT tem sido largamente estudado em várias desordens neuropsiquiátricas (Daniels *et al.*, 1996; Kunugi *et al.*, 1997; Williams *et al.*, 2005;), migrânea (Erdal *et al.*, 2001), obesidade, fumo e câncer (Wang *et al.*, 2007). Também tem sido amplamente associado à regulação da percepção dolorosa (Zubieta *et al.*, 2003).

Para Diantchenko *et al.* (2006), o polimorfismo da COMT Val¹⁵⁸ Met possui uma função primária na variação da somação temporal ao estímulo térmico. Indivíduos com genótipo Met/Met tiveram uma taxa aumentada de somação temporal quando comparado ao genótipo Val/Val. Os haplótipos da COMT não demonstraram diferença estatística. Para os autores, o polimorfismo da COMT Val¹⁵⁸ Met está associado com o processamento central do estímulo nociceptivo.

Ainda, quando o indivíduo é exposto aos estímulos dolorosos experimentais, a percepção humana depende do nível individual de ativação do

sistema μ -opióide (Zubieta *et. al.*, 2001). Por outro lado, a ativação deste sistema é significativamente influenciada pelo genótipo da COMT e ligada a características distintas da percepção dolorosa e ativação do cérebro (Zubieta *et. al.*, 2003).

Diferenças na atividade metabólica da COMT influenciam a transmissão dopaminérgica e noradrenérgica e as respectivas consequências em cadeia, incluindo o nível de ativação do sistema μ -opióide (Voorn *et. al.*, 1989; Grace *et. al.*, 1998, Steiner & Gerfen, 1998; 1999). A baixa atividade da COMT significa que as catecolaminas serão metabolizadas a um passo mais lento. Em consequência, para Zubieta *et. al.* (2003) haverá uma experiência dolorosa com maior informação sensorio-afetiva devido à reduzida analgesia mediada por opióides endógenos.

Uma série de trabalhos tem evidenciado o envolvimento do polimorfismo da COMT na percepção à sensibilidade dolorosa. Em 1976, Marbach & Levitt examinaram a atividade eritrocítica da COMT (Val¹⁵⁸ Met) em pacientes com dor miofacial crônica comparável à DTM. Para os autores, a dor miofacial crônica estava relacionada com a depressão que por sua vez estava associada ao metabolismo das catecolaminas. Um grupo foi composto por 31 indivíduos com dor miofacial e outro grupo por 28 indivíduos maníacos-depressivos. Os resultados demonstraram que pacientes com condições de dor facial apresentaram níveis urinários aumentados de metabólitos de catecolaminas e expressaram atividade eritrocítica de COMT diminuída, sugerindo a ação da COMT em condição persistente de dor.

Erdal *et. al.* (2001), avaliou a significância do polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) sobre a migrânea. Foram incluídos no estudo 64 voluntários saudáveis e 62 com migrânea. O genótipo H/H foi mais freqüente no grupo controle, enquanto o genótipo L/L foi mais representativo no grupo com migrânea. Porém, os autores concluíram que não há relação entre aura e o polimorfismo genético, embora a atividade alterada das catecolaminas devido ao polimorfismo seja um mecanismo envolvido na patogênese da migrânea.

Anos depois, em 2003, Gursoy *et. al.* avaliaram a significância do polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) na fibromialgia. Sessenta e uma voluntárias

saudáveis (média de idade = 40.3 anos) e 61 voluntárias com fibromialgia (média de idade = 43.1 anos) fizeram parte do estudo. Os resultados demonstraram diferença significativa quando avaliados os genótipos L/L (baixa atividade da enzima) e L/H (atividade intermediária da enzima) simultaneamente. Os autores concluíram que há evidência objetiva do polimorfismo da COMT sobre a fibromialgia, podendo estar envolvido na patogênese da doença.

Respostas a dor são reguladas por interações entre múltiplas áreas do cérebro e sistemas neuroquímicos. De acordo com isso, Zubieta *et. al.* (em 2003) investigaram a influência do polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) na modulação a resposta dolorosa sustentada. Foram avaliados 29 voluntários saudáveis (15 homens e 14 mulheres) entre vinte e trinta anos de idade. Para mensurar a ativação do receptor μ -opióide os voluntários receberam infusão salina hipertônica 5%, infusão não dolorosa isotônica 0,9% no músculo masseter e realizaram ressonância magnética do cérebro. Os resultados confirmaram a hipótese de que o polimorfismo da COMT está associado com alterações em cadeia na resposta funcional do sistema neurotransmissor μ -opióide e mudanças compensatórias na ativação deste receptor. Indivíduos homozigotos para o alelo Met demonstraram resposta diminuída do sistema μ -opióide à dor em relação aos indivíduos heterozigotos. Enfim, o polimorfismo da COMT influencia a experiência humana à dor e sustenta diferenças individuais na adaptação e resposta à dor.

Os fatores genéticos são elementos imprescindíveis no que diz respeito à sensibilidade dolorosa em humanos. Com esta proposta, Kim *et. al.* (2004) investigaram as influências genéticas à sensibilidade dolorosa associadas com o gênero, etnia e temperamento em 500 participantes (306 mulheres e 194 homens). Foram avaliados os polimorfismos dos genes que codificam os receptores Vanilloides (TRPV1), do receptor δ opióide (OPRD1) e da enzima COMT (Val¹⁵⁸ Met). A sensibilidade dolorosa foi avaliada em resposta ao estímulo térmico e mensurada através de escala visual analógica. O temperamento individual dos participantes foi ranqueado por um inventário. Os resultados demonstraram que o gênero, etnia e temperamento contribuíram para a

variabilidade individual da sensibilidade dolorosa com a interação dos polimorfismos genéticos dos TRPV1, OPRD1, mas não da COMT.

Armero *et. al.* (2005) estudaram a distribuição do polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) em uma população espanhola com dor neuropática em relação a um grupo de indivíduos saudáveis. Para isso, foram selecionados 139 pacientes saudáveis e 144 com presença de dor neuropática, incluindo neuralgia pós-herpética, distrofia simpático-reflexa, causalgia (síndrome complexa de dor regional com lesão nervosa), síndrome da dor após cirurgia de coluna, dor fantasma e neuralgia de nervo periférico. Os resultados demonstraram distribuição similar de genótipos e alelos em ambos os grupos, não identificando associação entre dor neuropática e polimorfismo da COMT.

Diatchenko *et. al.* (2005) avaliaram bases genéticas sobre a percepção à dor em pacientes saudáveis. Foram avaliados seis polimorfismos da COMT (rs2097903, rs6269, rs4633, rs4818, rs165599 e rs4680 ou Val¹⁵⁸ Met). O estudo identificou três variáveis genéticas (haplótipos) do gene que codifica a COMT, classificadas em baixa, média e alta sensibilidade dolorosa. Os haplótipos acometem 96% da população humana, sendo que cinco combinações destes haplótipos estão associadas à variação da sensibilidade à dor experimental. Foram examinadas 202 voluntárias saudáveis entre 18 e 34 anos. A avaliação de sensibilidade à dor experimental foi realizada utilizando um algômetro de mão nos músculos temporal, masseter, ATM e superfície ventral do pulso. Ainda, foram realizados testes de calor com 15 pulsos de calor a 53°C sobre a pele na palma da mão direita. A sensibilidade foi avaliada através de uma escala numérica verbal. O teste de limiar e tolerância à dor isquêmica foi avaliada através do teste do torniquete. As voluntárias foram acompanhadas durante três anos com exames físicos anuais e entrevistas trimestrais a fim de identificar novos casos de desenvolvimento de DTM. Foram identificados 15 novos casos de DTM com maior incidência entre indivíduos que apresentaram haplótipos de alta e média sensibilidade dolorosa. De acordo com os autores, a presença de um único haplótipo de baixa sensibilidade dolorosa diminui de 2,3 vezes o risco de

desenvolvimento de DTM miogênica. Para verificar a atividade enzimática da COMT foi realizada uma transfecção (introdução de uma molécula de DNA estranha em uma célula eucariótica) em 293 células com clones de DNAC da COMT que correspondem aos três principais haplótipos (baixa, média e alta sensibilidade dolorosa). A expressão da proteína COMT foi avaliada pela mensuração da atividade enzimática no conteúdo das células transfectadas lisadas. O haplótipo de baixa sensibilidade dolorosa produziu níveis maiores de atividade enzimática da COMT quando comparado aos haplótipos de média e alta sensibilidade dolorosa. Os achados desta análise demonstraram que os haplótipos afetaram a eficácia da síntese proteica mas não a estabilidade do RNA. Ainda, neste estudo também foram realizadas análises de estímulos térmicos e mecânicos em animais. Foi constatada maior sensibilidade dolorosa em ratos quando da inibição da COMT utilizando OR486. Os autores concluíram que a atividade enzimática da COMT influenciou substancialmente a sensibilidade dolorosa e que os três haplótipos determinaram esta atividade enzimática nos humanos, sendo a atividade da enzima inversamente correlata à sensibilidade dolorosa e ao risco de desenvolvimento de DTM.

Investigando o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) e a cefaléia, incluindo a migrânea, Hagen *et al.* (2006) avaliaram 2451 indivíduos. Um total de 982 sujeitos (346 homens e 636 mulheres) sofria de cefaléia e 1468 sujeitos constituíram o grupo controle. Foram utilizados dois questionários e coletadas amostras de sangue. Os resultados não encontraram associação significativa entre migrânea e o polimorfismo da COMT; a cefaléia não-migrânea entre as mulheres foi menos encontrada naquelas com genótipo Val/Val.

Diatchenko *et al.* (2006) examinaram a associação entre o genótipo da COMT e estímulos específicos de incitação dolorosa. Foram determinados a tolerância e limiar de dor a estímulos térmicos, isquêmicos e mecânicos, bem como a somação temporal a dor provocada por calor em 202 voluntárias saudáveis entre 18 e 34 anos. Os testes foram realizados utilizando quatro polimorfismos da COMT (rs6269, rs4633, rs4818 e rs4680 ou Val¹⁵⁸ Met). Os três

haplótipos principais foram formados pelos quatro SNPs: um SNP localizado na região promotora da S-COMT (A/G; rs6269) e três SNPs localizados nas regiões promotoras da S-COMT e da MB-COMT nos códons his⁶²his (C/T; rs4633), leu¹³⁶leu (C/G; rs4818) e, Val¹⁵⁸Met (A/G; rs4680). Estes haplótipos foram associados com baixa (LPS - low pain sensitivity - GCGG), média (APS - average pain sensitivity - ATCA) e alta (HPS - high pain sensitivity- ACCG) sensibilidade dolorosa. Os indivíduos homozigotos LPS/LPS tiveram a menor responsividade dolorosa, enquanto os homozigotos APS/APS apresentaram responsividade intermediária. Os indivíduos heterozigotos APS/HPS demonstraram a maior responsividade dolorosa. A taxa da somação temporal da dor provocada pelo calor não diferiu entre a combinação dos haplótipos. O polimorfismo da COMT Val¹⁵⁸Met foi associado à taxa da somação temporal da dor provocada pelo calor, mas não associado às outras mensurações de dor. Este dado sugere que o polimorfismo da COMT Val¹⁵⁸Met possui uma função primária na variação da somação temporal da dor enquanto os outros polimorfismos dos haplótipos da COMT promovem uma influência na redução da sensibilidade nociceptiva.

Hagen *et. al.*, em 2006, verificaram a associação entre o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸Met) em indivíduos com dor crônica musculoesquelética. Foram avaliados 3017 indivíduos através de dois questionários em uma população de Nord-Trøndelag na Noruega, divididos em dois grupos: Controle (n= 1488) e Experimental (n= 1529). Doze sítios de dor foram abordados como: pescoço, ombros, mãos, punho, cotovelo, abdômen, joelho, quadris, pés, tornozelos e regiões cervical e lombar das costas. Não foram encontradas diferenças estatísticas, sendo que o genótipo Val/Val apresentou distribuição similar entre grupos controle e experimental. De acordo com os autores, as diferentes causas e mecanismos de dor dos sítios avaliados caracterizam uma limitação do estudo.

Características psicológicas podem ser a causa ou a consequência da DTM. Baseado nisto, Slade *et. al.* (2007) sugeriram que as características psicológicas associadas com sensibilidade dolorosa poderiam influenciar o risco de desenvolvimento de DTM e, que o efeito poderia ser atribuído à variação do

gene que codifica a COMT. Foram examinados quatro polimorfismos da COMT (rs6269, rs4633, rs4818, e Val¹⁵⁸ Met). Foram avaliadas 171 mulheres saudáveis (18 e 34 anos de idade) durante três anos. As voluntárias preencheram questionários psicológicos e foram submetidas a testes para determinar a sensibilidade dolorosa. Durante a pesquisa 8.8% das voluntárias apresentaram os primeiros sintomas de DTM. De acordo com os achados, a depressão, estresse e temperamento foram associados com sensibilidade dolorosa e aumentaram o risco de desenvolver DTM de 2 a 3 vezes. Porém, os resultados sugerem que os efeitos das características psicológicas no risco de desenvolvimento de DTM não podem ser atribuídos às variáveis dos genes que codificam a COMT. Enfim, para os autores, os fatores psicológicos associados à sensibilidade dolorosa influenciam o risco de desenvolvimento de DTM independente dos efeitos dos haplótipos da COMT. Segundo suas conclusões, existem mecanismos etiológicos distintos através dos quais estas características psicológicas e variáveis do gene da COMT influenciam o risco de desenvolvimento da DTM.

Ainda em 2007, Vargas-Alarcon *et. al.* investigaram a associação entre o polimorfismo da COMT e a fibromialgia. Para isso, foram selecionadas 78 mulheres espanholas e 57 mexicanas com fibromialgia que foram comparadas com seus respectivos grupos de mulheres saudáveis (espanholas n=80; mexicanas n=33). Foram analisados seis polimorfismos genéticos da COMT (rs2097903, rs6269, rs4633, rs4818, rs165599 e rs4680 (Val¹⁵⁸ Met)). Entre as mulheres espanholas, houve associação significativa entre três polimorfismos (rs6269, rs4818 e rs4680 ou Val¹⁵⁸ Met) e a presença de fibromialgia. Ainda, em pacientes com haplótipo de alta sensibilidade dolorosa (ACCG) a fibromialgia se apresentou mais severa. Esta associação não foi observada nas mulheres mexicanas. Os autores consideraram a necessidade de uma amostra mexicana maior para avaliar estes resultados preliminares.

A experiência da dor pode ser influenciada por fatores sociais, culturais, ambientais, psicológicos e genéticos. Considerando estes aspectos, o estudo de George *et. al.* (2008) investigou a interação entre variáveis psicológicas,

especificamente o medo, e o polimorfismo da COMT em pacientes com dor no ombro, uma disfunção musculoesquelética. Uma amostra de 58 pacientes, compreendendo 24 mulheres e 34 homens, com média de idade de 50.3 anos, foi submetida à cirurgia no ombro. Os voluntários responderam a um questionário sobre medo, abordando variáveis como medo da dor, cinesiofobia, ansiedade e pensamentos catastróficos sobre dor. A dor foi avaliada na fase pré e pós-operatória (3 a 5 meses). Foram avaliados dois polimorfismos no gene da COMT (rs4633 e rs4818). A frequência dos diplótipos da COMT foi de 34 indivíduos com a forma de alta atividade enzimática (LPS) e 24 com baixa atividade enzimática (APS/HPS). Os achados suportaram um modelo biopsicossocial envolvendo os pensamentos catastróficos sobre dor e diplótipos da COMT. A interação entre baixa atividade enzimática e alta porcentagem de pensamentos catastróficos sobre dor pode influenciar o limiar de dor em pacientes com dor no ombro que procuraram por tratamento cirúrgico.

Nackley *et. al.* (2009) avaliaram SNPs adicionais nas regiões transcritas que ocorrem com menos frequência na população, mas que podem contribuir para variação da atividade da COMT. Foram identificados quatro SNPs secundários que possuem ligação com os haplótipos APS (Average pain sensitivity) e HPS (high pain sensitivity). Interessantemente, os autores encontraram uma relação inversa entre a frequência destes SNPs secundários e os principais haplótipos estudados. Três dos quatro SNPs secundários estão relacionados com o haplótipo HPS de menor frequência que codifica a menor atividade enzimática. Enquanto que um SNP secundário está ligado ao haplótipo APS que codifica a atividade enzimática intermediária. Nenhum SNPs secundário foi relacionado ao haplótipo LPS, o mais comum haplótipo que codifica a maior atividade enzimática da COMT. Os haplótipos APS e HPS produzem efeitos funcionais significantes, codificando atividade enzimática reduzida de três (APS) a vinte vezes (HPS). Os resultados revelaram que a inclusão de variáveis alélicas destes SNPs secundários nos haplótipos APS e HPS não modificaram a função da enzima COMT no nível do dobramento do RNAm, na transcrição do RNA, na tradução da proteína ou na

atividade enzimática. Os dados sugeriram que variáveis neutras são transmitidas com os haplótipos APS e HPS, enquanto o haplótipo LPS de alta atividade enzimática exibe menores variações ligadas. Assim, tanto SNPs secundários sinônimos e não sinônimos na região codificadora são marcadores dos haplótipos funcionais APS e HPS, mais do que contribuintes independentes da atividade enzimática.

Van Meurs *et. al.*, em 2009, avaliou a relação entre polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) e a dor relacionada com osteoartrite (OA) em pacientes idosos dos Países Baixos. Foram avaliados 3.033 indivíduos (1.736 mulheres e 1.297 homens) com OA no quadril. O alelo Met relacionado com baixa atividade enzimática esteve presente em 55% da população estudada e, foi associado com maior dor no quadril em pacientes com danos radiográficos. Esta associação foi observada apenas em mulheres. Esta diferença em relação ao gênero se deve provavelmente ao fato de um maior número de voluntárias do que voluntários e, a maior incidência de OA em mulheres (30%) do que nos homens (15%) deste estudo. Os resultados ilustraram a possibilidade de identificar geneticamente um grupo de risco no qual a dor é mais provável de se desenvolver. Para os autores, a dor pode ser tratada mais eficientemente com drogas que afetem a captação de neurotransmissores. Ainda, os resultados destacaram a importância de se estudar a dor na articulação como uma característica separada em estudos genéticos epidemiológicos.

Enfim, o polimorfismo de único nucleotídeo do gene que codifica a COMT (Val¹⁵⁸ Met) está associado à contribuição de diferentes experiências de dor humana (Zubieta *et. al.*, 2003). Esta enzima possui funções biológicas que incluem a regulação dos níveis de catecolaminas e encefalinas (Mannisto & Kaakkola, 1999). Assim, é de considerável importância o estudo da associação do polimorfismo da COMT com a percepção humana da dor em condições persistentes de dor, como a DTM.

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre o polimorfismo genético de único nucleotídeo no códon 158 (Val¹⁵⁸ Met) do gene responsável pela codificação da catecolamina-O-metiltransferase (COMT) com a predisposição à sintomatologia dolorosa na articulação temporomandibular (ATM) em mulheres com desarranjos internos da ATM.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DAS VOLUNTÁRIAS

Para a realização do trabalho foram selecionadas 633 voluntárias nas seguintes localidades:

- Faculdade de Odontologia de Piracicaba (professoras, funcionárias, alunas de graduação e pós-graduação), em Piracicaba, SP, Brasil;
- Clínica de Graduação e de Pós-graduação desta mesma Instituição;
- Unidade de Saúde do Bairro Bosque dos Lenheiros I, em Piracicaba, SP, Brasil;
- Unidade de Saúde do Bairro Bosque dos Lenheiros II, em Piracicaba, SP, Brasil;
- Unidade de Saúde do Bairro Mário Dedini, em Piracicaba, SP, Brasil;
- Casa de Oração Santa Terezinha, em Piracicaba, SP, Brasil;
- Casa de Oração Bairro Higienópolis, em Piracicaba, SP, Brasil;
- Ambulatório de Menopausa do Centro de Apoio Integral à Saúde da Mulher da Faculdade de Ciências Médicas (CAISM/FCM – Unicamp), em Campinas, SP, Brasil.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (CEP-FOP/Unicamp), sob o protocolo de número 134/2005 (Anexo 1).

Todas as voluntárias foram informadas sobre os objetivos deste estudo e convidadas a participar da pesquisa. Aquelas que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

Em seguida, as voluntárias foram avaliadas através de um questionário anamnésico para preenchimento dos dados pessoais, história médica e odontológica (Apêndice 2). As participantes deveriam possuir idade entre 18 e 75 anos e boa saúde geral.

Com o propósito de limitar a inclusão de possíveis vieses de confundimento neste estudo, foram considerados os seguintes critérios de exclusão: osteoporose; artrite reumatóide; distúrbios hormonais (diabetes mellitus, hipo ou hipertireoidismo, por exemplo); Lupus Eritematoso Sistêmico; histórico de neoplasias; história de trauma na região da face; neuralgia do trigêmio; relato de hábitos parafuncionais; desordens musculares; infecção e/ou inflamação de ouvido; dor de origem dental ou uso de medicamentos antidepressivos ou antiinflamatórios.

Em seguida, para diagnosticar a presença ou não de DTM foi empregado o Critério de Diagnóstico de Pesquisa para Desordem Temporomandibular (*Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders - RDC/TMD*) (Dworkin & LeResche, 1992) (Anexo 2). Este critério de diagnóstico se divide em 2 eixos: o eixo I envolve os aspectos clínicos das DTM, enquanto o eixo II avalia as condições psicossociais. Inúmeros estudos têm atestado a confiabilidade e aplicabilidade do eixo I do RDC/TMD (Manfredini *et al.*, 2004; John *et al.*, 2005; Lobbeezoo *et al.*, 2005) para o diagnóstico de DTM. Portanto, adotou-se como critério de diagnóstico o eixo I do RDC/TMD.

Dessa forma, o diagnóstico de DTM foi estabelecido através da associação entre sinais (como padrão de abertura bucal, limite de abertura bucal, extensão de movimentos excursionais e presença de ruídos articulares) e sintomas de DTM (acessados através do relato de dor da própria voluntária durante os movimentos mandibulares e palpação dos músculos da mastigação e articulação temporomandibular).

Mais especificamente, o diagnóstico de deslocamento de disco objetivou detectar condições em que o disco articular se encontrava em uma posição anterior, medial ou lateral em relação ao côndilo mandibular. Três subgrupos diagnósticos foram estabelecidos: deslocamento de disco com redução, sem redução com ou sem limitação de abertura bucal. O principal critério para diagnóstico de deslocamento de disco com redução foi a presença de estalido durante os movimentos mandibulares: recíproco (audível durante abertura

e fechamento mandibular) e não fixo (audível em diferentes estágios do movimento mandibular).

O deslocamento de disco sem redução foi diagnosticado quando a história anterior de estalido foi acompanhada pela ausência de evidência clínica de ruído e por deflexão mandibular durante abertura. O diagnóstico de deslocamento de disco sem redução com restrição de abertura mandibular ocorreu quando a abertura mandibular foi menor do que 35 mm. Assim, quando este valor foi maior pode-se diagnosticar deslocamento de disco sem redução e sem restrição de abertura mandibular.

O diagnóstico de artralgia e osteoartrite foi baseado em palpação da ATM, considerando a presença de dor à palpação e crepitação, combinadas ou não.

Dessa forma, os indivíduos foram classificados da seguinte maneira: Grupo I – Desordens Musculares; Grupo II – Deslocamento de disco; Grupo III – Outras condições da articulação; ou nenhum diagnóstico de DTM (Dworkin *et al.*, 1992).

Assim, foi possível classificar os grupos da seguinte maneira:

1. Grupo Controle: composto por 334 voluntárias não portadoras de DTM; (sem diagnóstico de DTM, de acordo com o RDC/TMD); Média de idade: $39,51 \pm 17,64$ anos.

2. Grupo DTM sem dor: composto por 224 voluntárias portadoras de desarranjos internos da ATM e sem percepção de dor na ATM; (Grupo II e/ou IIId de acordo com o RDC/TMD); Média de idade: $40,17 \pm 16,38$ anos.

3. Grupo DTM com dor: composto por 75 voluntárias portadoras de desarranjos internos da ATM e com percepção de dor na ATM; (Grupos II e IIIa ou IIIb de acordo com o RDC/TMD); Média de idade: $41,52 \pm 14,64$ anos.

A separação das voluntárias entre os grupos *com* ou *sem* percepção de dor na ATM foi feita de acordo com o relato de dor de cada uma delas no momento do exame clínico, já que o RDC/TMD abrange, como já mencionado, a palpação das articulações temporomandibulares com pressão de 1 libra associada

a uma escala de dor para cada ATM que varia de 0- nenhuma dor, 1 – dor leve, 2- dor moderada a 3-dor severa. Assim sendo, as voluntárias foram selecionadas para comporem os grupos com dor quando indicaram sua percepção de dor como 1, 2 ou 3.

Ainda, para determinar a intensidade da dor foi aplicada a Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm, a qual varia de 0, como sendo nenhuma dor, ou 100 como sendo a pior dor possível (Kang *et. al.*, 2007) (Apêndice 3). O pólo lateral e o ligamento posterior da ATM direita e esquerda foram palpados usando o dedo indicador com pressão de 1 libra, após calibração, conforme realizado no RDC. Após a palpação, a voluntária marcava sobre a linha a intensidade dolorosa considerada. O escore da EVA foi estabelecido pela medida da distância a partir de “nenhuma dor” até a marcação feita pela voluntária. A intensidade de dor foi classificada em leve ($0 \leq \text{EVA} < 40 \text{ mm}$), moderada ($40 \leq \text{EVA} < 70 \text{ mm}$) e severa ($70 \leq \text{EVA} \leq 100 \text{ mm}$) (Kang *et. al.*, 2007). Esta classificação foi utilizada para associar a intensidade da dor do grupo de DTM com dor e o polimorfismo da COMT.

Coerentemente, as voluntárias integrantes do grupo sem dor foram aquelas que indicaram sua percepção de dor como 0, ou seja, nenhuma percepção de dor no momento do exame clínico.

4.2. OBTENÇÃO DO DNA

De cada voluntária foram obtidas células epiteliais da mucosa bucal a partir de um bochecho com solução de glicose a 3%. Dessas células, o DNA genômico foi extraído, seguindo o protocolo utilizado no Departamento de Morfologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-Unicamp) (Aidar & Line, 2007), conforme descrito a seguir:

1. Foi adicionado 1 ml de solução de TNE (10mM tris pH8, 150mM NaCL, 2mM EDTA) na saliva coletada e cada amostra foi centrifugada por 10 minutos a 3000 rpm;

2. O sobrenadante foi desprezado e ao *pellet* formado no fundo do tubo de vidro adicionou-se mais 1 ml de TNE para uma segunda lavagem. As amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por 5 minutos e o sobrenadante foi novamente desprezado;

3. Adicionou-se 1,3 ml de solução de extração de DNA (10 mM tris pH 8, 0,5% SDS, 5mM EDTA) contendo 10 µl de proteinase K (20 mg/ml, solução mãe) ao tubo de cada amostra, vortexou-se por 5 segundos para dissolver o *pellet* e, posteriormente, os tubos permaneceram por 12 horas na estufa a 50°C;

4. No dia seguinte foram colocados 1,4 ml de cada amostra em *ependorfs* de 2 ml, nos quais foram inseridos 500 µl de solução de precipitação de DNA (acetato de amônio 8M, EDTA 1mM) e vortexados por 5 segundos. Os tubos foram então levados à centrífuga por 10 minutos a 17000 g;

5. Uma alíquota de 1800 µl do sobrenadante de cada amostra foi dividido em dois *ependorfs* de 1,75 ml contendo 900 µl cada, nos quais foi adicionado 540 µl de isopropanol. Os *ependorfs* foram levados à centrífuga por 5 minutos e o sobrenadante foi desprezado. Mais 1,0 ml de etanol 70 % foi adicionado para uma nova centrifugação por mais 5 minutos;

6. O sobrenadante foi desprezado e os *ependorfs* com o *pellet* formado foram deixados na estufa a 50° C para secar por 15 minutos;

7. Em cada *ependorf* foi acrescentado 100 µl de TE (10mM tris-Cl, 1mM EDTA pH8,0) e as amostras permaneceram 12 horas à temperatura ambiente para que o *pellet* fosse dissolvido;

8. Após as 12 horas, os conteúdos dos dois tubos para cada amostra foram centrifugados em microcentrifuga por 1 minuto para homogeneização do meio e as amostras foram então mantidas congeladas.

4.3. AMPLIFICAÇÃO DOS GENES (PCR) E DIGESTÃO ATRAVÉS DE ENZIMA DE RESTRIÇÃO (RFLP)

O gene que codifica a COMT se localiza no cromossomo 22, banda q11.2 (Grossman *et. al.*, 1992a; Winqvist *et. al.*, 1992), e compreende seis éxons, sendo os dois primeiros éxons não codificadores. A expressão do gene da COMT é controlada por dois promotores distintos (Salminen *et. al.*, 1990; Lundstrom *et. al.*, 1991). O promotor distal 5' (P2) regula a síntese de RNA mensageiro de 1.5 kilobases. Este RNA mensageiro pode codificar proteínas MB-COMT e S-COMT utilizando um mecanismo de escaneamento de iniciação de tradução (Tenhunen & Ulmanen, 1993; Tenhunen *et. al.*, 1993,1994). A expressão do transcrito curto (1.3 Kilobases) é regulada pelo promotor P1 e, se sobrepõe parcialmente à seqüência codificadora da MB-COMT. O códon de iniciação de tradução AUG da MB-COMT não está incluso neste transcrito curto, que pode apenas codificar para o polipeptídeo S-COMT. (Tenhunen *et. al.*, 1993, 1994; Tenhunen and Ulmanen, 1993) (Figura 1).

No éxon quatro do gene da COMT foi identificado uma troca G-A localizada no códon 108 da S-COMT ou no códon 158 da MB-COMT reconhecida pela enzima de restrição NlaIII (Karayiorgou *et. al.*, 1997).

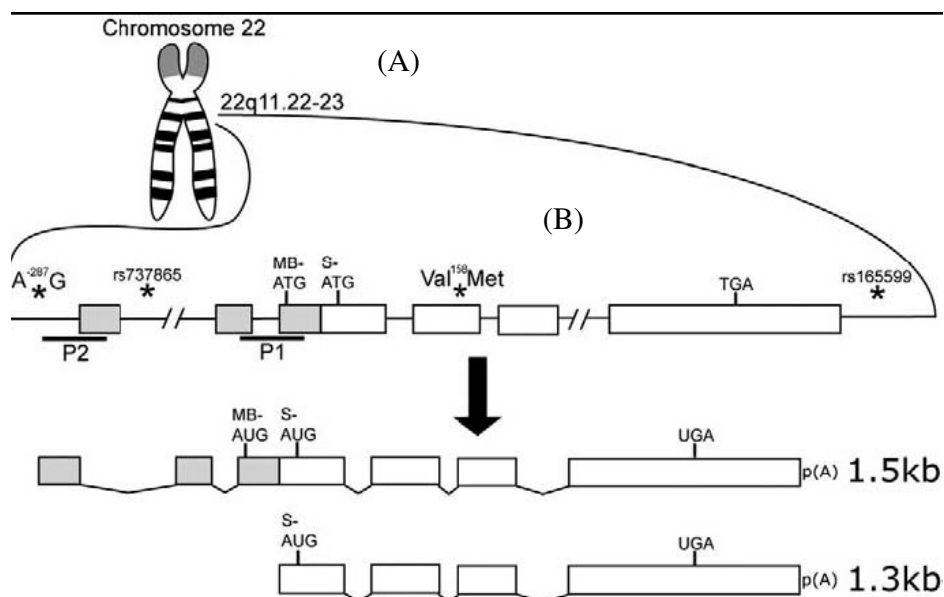


Figura 1 - *Locus* genético da COMT - cromossomo 22, banda q11.2 (A) e partes integrantes do gene, indicando a localização do fragmento de restrição estudado (B). (Figura retirada de Tunbridge *et.al.*, 2006).

Com o auxílio de um termociclador convencional (*Perkin-Elmer GeneAmp 2400 thermal cycler*), a reação de PCR foi utilizada para a amplificação do fragmento contendo parte do éxon quatro.

Os fragmentos amplificados são compostos de 217 pares de base (pb) e foram gerados pelos *primers forward* (5'- TCGTGGACGCCGTGATTCAGG -3') e *reward* (5'- AGGTCTGACAACGGGTCAGGC -3') em uma reação tamponada de 25µl contendo 5µl de DNA genômico, bases nitrogenadas A, T, C e G e a enzima que catalisa a formação das fitas complementares de DNA – *Taq* DNA polimerase. A reação de PCR foi realizada através de um protocolo cíclico de incubação por 5 minutos a 94°C, seguidos de 35 ciclos de 1 minuto a 95°C; 1 minuto a 60°C; 1 minuto a 72°C e extensão final por 5 minutos a 72°C.

Ao final dos ciclos de PCR, portanto, obteve-se a região do DNA a ser estudada em quantidade suficiente para submetê-la à técnica de restrição. Para

isso, foi realizada a técnica de RFLP (Polimorfismo no Comprimento do Fragmento de Restrição), na qual os fragmentos amplificados foram submetidos à digestão pela enzima de restrição *NlaIII* para a identificação dos alelos.

Para a digestão pela enzima *NlaIII* 10 µL dos produtos do PCR foram digeridos com 2U da enzima por 4 horas (37°C) para detecção do alelo G (114 pb, 83 pb e 20 pb) ou do alelo A (96 pb, 18 pb, 83 pb e 20 pb). (Figura 2).

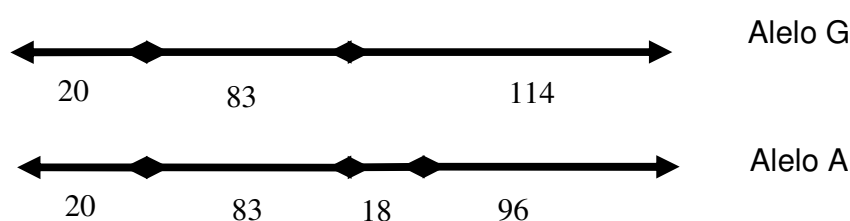


Figura 2 - Produto da PCR e fragmentos de restrição possíveis para a digestão pela endonuclease *NlaIII*.

Finalmente, o produto do RFLP foi submetido à eletroforese em géis de poliacrilamida a 10% sob corrente elétrica de 25mA que posteriormente foram corados pela técnica da prata (Sanguinetti *et al.*, 1994) para possibilitar a separação dos fragmentos de DNA e conseqüente identificação dos alelos para interpretação dos resultados mediante comparação com padrão de massa molecular (100 bp DNA Ladder, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Os fragmentos de 20 pb e 18 pb não foram visualizados no gel por seus reduzidos tamanhos e co-migração com o resíduo de primer de similar tamanho. No entanto, a detecção destes fragmentos não foi crítica na determinação dos genótipos. (Figura 3).

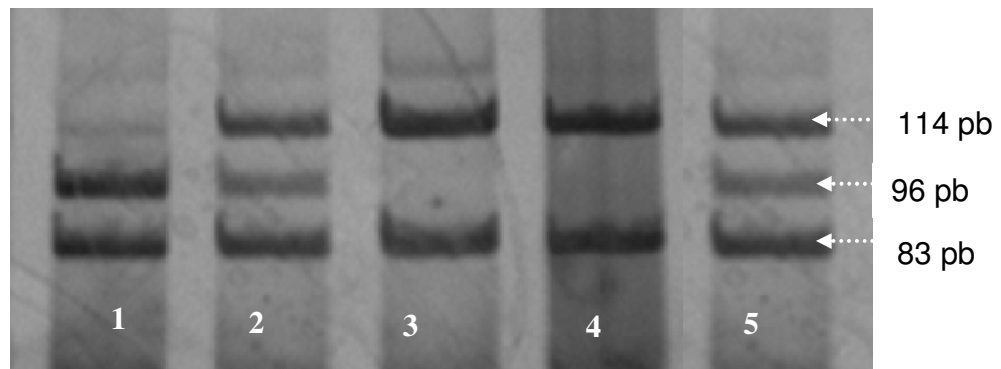


Figura 3 – Gel de eletroforese corado e fotografado. Fragmentos de restrição da enzima *NlaIII* evidenciando indivíduo homozigoto AA (1), indivíduos homozigotos GG (3 e 4) e, indivíduos heterozigotos GA (2 e 5).

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O equilíbrio de *Hardy-Weinberg* do polimorfismo estudado foi calculado para todos os grupos com auxílio do programa BioEstat versão 5.0. O equilíbrio de *Hardy-Weinberg* determina se a distribuição de genótipos homozigotos e heterozigotos de um polimorfismo em uma determinada população está de acordo com o esperado.

A comparação da frequência de distribuição dos genótipos entre os grupos controle, DTM sem dor e DTM com dor foi realizada através do teste χ^2 , com nível de significância em 5%.

5. RESULTADOS

As frequências genóticas do polimorfismo identificado pela enzima de restrição *NlaIII* mostraram-se em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* em todos os grupos estudados ($p>0.05$).

As Tabelas 1 e 2 apresentam a distribuição dos genótipos possíveis para o polimorfismo avaliado, bem como a suas respectivas frequências, nos diferentes grupos estudados.

Na Tabela 1, encontram-se os dados referentes à comparação do grupo Controle com os grupos DTM sem dor e DTM com dor. Nesta análise, não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos entre os grupos ($p=0.80$).

Tabela 1 - Distribuição dos genótipos entre os grupos Controle, DTM sem dor e DTM com dor expressa em porcentagem (%).

Características	Controle n=334(%)	DTM sem dor n=224(%)	DTM com dor n=75(%)	χ^2	P
Genótipo					
Val/Val (G/G)	116(34.7)	81(36.2)	31(41.3)	1.62	0.8
Val/Met (G/A)	162(48.5)	102(45.5)	33(44.0)		
Met/Met(A/A)	56(16.8)	41(18.3)	11(14.7)		

A Tabela 2 apresenta a comparação da distribuição de genótipos Val/Met e Met/Met analisados simultaneamente e do genótipo Val/Val entre os grupos Controle, DTM sem dor e DTM com dor. Não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos nestes grupos ($p=0.55$).

Tabela 2 - Distribuição dos genótipos entre Val/Val; Val/Met e Me/Met do polimorfismo da COMT (val¹⁵⁸ met) entre os grupos Controle, DTM sem dor e DTM com dor.

Características	Controle n=334(%)	DTM sem dor n=224(%)	DTM com dor n=75(%)	X²	P
Genótipo					
Val/Val	116(34.7)	81(36.2)	31(41.3)	1.16	0.55
Val/Met e Met/Met	218(65.3)	143(63.8)	44(58.7)		

Na Tabela 3 está apresentada a distribuição de genótipos do grupo DTM com dor e a intensidade dolorosa mensurada através da Escala Visual Analógica (EVA). Nesta análise, não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos e intensidade dolorosa (p=0.78).

Tabela 3 – Distribuição dos genótipos do grupo DTM com dor e intensidade dolorosa

DTM com dor/ EVA	Leve n=41(%)	Moderada n=23 (%)	Severa n=11 (%)	X²	P
Genótipo					
Val/Val (G/G)	15(36.6)	12(52.2)	4(36.4)	1.73	0.78
Val/Met (G/A)	20(48.8)	8(34.8)	5(45.4)		
Met/Met(A/A)	6(14.6)	3(13.0)	2(18.2)		

A Tabela 4 apresenta a comparação da distribuição de genótipos Val/Met e Met/Met analisados simultaneamente e do genótipo Val/Val do grupo DTM com dor e a intensidade dolorosa. Não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos e intensidade dolorosa (p=0.44).

Tabela 4 – Distribuição dos genótipos entre Val/Val; Val/Met e Me/Met no grupo DTM com dor e intensidade dolorosa.

EVA	Leve n=41(%)	Moderada n=23 (%)	Severa n=11 (%)	X²	P
Genótipo					
Val/Val	15(36.6)	12(52.2)	4(36.4)	1.60	0.44
Val/Met e Met/Met	26 (63.4)	11(47.8)	7(63.6)		

6. DISCUSSÃO

A catecolamina-O-metiltransferase é uma enzima que inativa as catecolaminas e modula a neurotransmissão dopaminérgica, adrenérgica e noradrenérgica. A ativação de neurônios dopaminérgicos facilita a redução do conteúdo neuronal de encefalinas e consequentemente induz a expressão de receptores μ -opióides em diferentes regiões do cérebro (Chen *et al.*, 1993). Portanto, a modificação da atividade da enzima COMT pode estar envolvida na variação da resposta individual ao estímulo doloroso.

A literatura considera que o polimorfismo da COMT está associado com maior susceptibilidade a algumas desordens neuropsiquiátricas dopamina e norepinefrina-dependente como esquizofrenia (Nolan *et al.*, 2004; Tsai *et al.* 2004), distúrbio bipolar (Hayden, 2006), desordem obsessivo compulsivo (Azzam & Mathews, 2003; Meira-Lima *et al.*, 2004), desordens de ansiedade (Domschke *et al.*, 2004; McGrath *et al.*, 2004; Woo *et al.*, 2004), desordem de hiperatividade com déficit de atenção (Qian *et al.*, 2003), vícios como alcoolismo (Oroszi & Goldman, 2004) e anorexia nervosa (Frisch *et al.*, 2001; Michaelovsky *et al.*, 2008), bem como desordens neurovegetativas como doença de Parkinson (Tan *et al.*, 2000; Goudreau *et al.*, 2002; Watanabe *et al.*, 2003). A COMT também está relacionada com doença cardiovascular (Hintsanen *et al.*, 2008; Kamide *et al.*, 2007), câncer hormônio dependente (Lavigne *et al.*, 1997; Thompson *et al.*, 1998), fibromialgia (Gursoy *et al.*, 2003), dor neuropática (Armero *et al.*, 2005), migrânea (Erdal *et al.*, 2001) e dor no ombro (George *et al.* 2008). Contudo, os resultados dessas associações não são conclusivos. Ainda, mais recentemente, foi confirmado que o polimorfismo da COMT pode afetar a resposta à dor muscular induzida experimentalmente (Zubieta *et al.*, 2003) e representa um marcador de risco para DTM miogênica (Diatchenko *et al.*, 2005).

O polimorfismo da COMT (val¹⁵⁸ met, rs 4680) resulta na substituição de um nucleotídeo (G→A) no códon 158 da COMT ligada à membrana plasmática e, que leva à substituição da valina (Val) por uma metionina (Met). Esta

substituição está associada com a diferença na termoestabilidade da enzima, levando a uma redução de 3 a 4 vezes na atividade enzimática (Weinshilboum & Raymond, 1977; Boudikova *et al.* 1990; Lotta *et. al.*, 1995; Dawling *et al.*, 2001). Indivíduos com genótipo Val/Val possuem alta atividade enzimática enquanto aqueles com genótipo Met/Met possuem baixa atividade. Os indivíduos heterozigotos são intermediários em relação a esta atividade (Lachman *et. al.*, 1996; Strous *et. al.*, 1997).

Neste trabalho foi analisada a distribuição do polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) em voluntárias com DTM sem dor, DTM com dor e um grupo de indivíduos saudáveis. Como mostra a Tabela 1, o genótipo, que determina a atividade enzimática da COMT, não apresentou associação com a sintomatologia dolorosa na ATM. Mesmo quando da análise dos genótipos Val/Met e Met/Met simultaneamente (Tabela 2) ou seja, os dois genótipos que expressam menor atividade enzimática, não houve diferença estatística significativa. A falta de associação entre o polimorfismo da COMT e DTM com dor pode estar relacionada ao fato de ter sido feita análise de SNP e não de haplótipos (combinação entre genótipos). O polimorfismo da COMT Val¹⁵⁸ Met interage com outros SNPs para determinar o fenótipo, sugerindo que SNPs adicionais podem modular a atividade enzimática da COMT (Nackley *et.al.* 2006). Ainda, a DTM possui uma etiologia multifatorial o que pode influenciar a interação entre o genótipo e o fenótipo para DTM.

Alguns autores avaliaram a associação entre o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸Met) e condições dolorosas mas não encontraram correlação, como por exemplo, Hagen *et. al.* (2006) que avaliaram condições musculoesqueléticas crônicas em indivíduos noruegueses; Armero *et. al.* (2005) que avaliaram dor neuropática em uma população espanhola e, Hagen *et. al.* (2006) que avaliaram migrânea em sujeitos noruegueses.

Diatchenko *et. al.* (2005) identificaram o polimorfismo da COMT como marcador de risco para a DTM. No trabalho citado foi realizada análise de

haplótipos, no qual a presença de um único haplótipo de baixa sensibilidade dolorosa diminui de 2,3 vezes o risco de desenvolvimento de DTM miogênica.

Ainda, no trabalho de Diatchenko *et. al.* (2005) as voluntárias não apresentaram quadro clínico de DTM diagnosticada. Eram voluntárias saudáveis. Assim, para associar o polimorfismo da COMT com DTM o melhor seria uma amostra com a disfunção instalada, uma vez que a DTM é uma condição musculoesquelética mais complexa do que dor experimental provocada. As dores experimentais induzidas sob condições agudas em humanos não refletem a natureza persistente ou recorrente das condições dolorosas crônicas, permanecendo limitada a relevância clínica dos achados experimentais. Este é o primeiro trabalho que avalia o polimorfismo da COMT (Val¹⁵⁸ Met) em pacientes com DTM diagnosticada.

Na Tabela 3 está apresentada a distribuição de genótipos do grupo DTM com dor e a intensidade dolorosa mensurada através da Escala Visual Analógica (EVA). Nesta análise, não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos e intensidade dolorosa ($p=0.78$). A Tabela 4 apresenta a comparação da distribuição de genótipos Val/Met e Met/Met analisados simultaneamente e do genótipo Val/Val do grupo DTM com dor e a intensidade dolorosa. Também não houve diferença estatística significativa na distribuição dos genótipos e intensidade dolorosa ($p=0.44$). Observa-se uma tendência a dor leve e moderada entre os genótipos do polimorfismo da COMT (Tabelas 3 e 4).

Neste estudo, foram avaliadas mulheres com patologias articulares na ATM diagnosticadas através do RDC/TMD. A condição dolorosa crônica já estava instalada. Assim, com a presença de um processo de dor endógeno desencadeado era de se esperar uma relação entre sensibilidade dolorosa e o polimorfismo estudado. Porém, esta relação não foi encontrada. Devemos considerar que diversos fatores podem modificar as reações do indivíduo à dor, como o estado emocional, experiências passadas, memória de episódios de dor, magnitude da lesão tecidual ou do estímulo, outras experiências sensoriais concomitantes, assim como a habilidade de compreender as causas da dor e as

suas conseqüências (Prado & Del Bel, 1998). Ainda, o número reduzido de indivíduos com DTM e dor articular (n=75) em comparação ao número dos demais grupos estudados pode ter influenciado a análise dos resultados.

Quando se avaliou a intensidade dolorosa no grupo de DTM com dor separando as voluntárias em subgrupos de Idade fértil, Menopausa e Menopausa com TRH, os resultados sugeriram que as voluntárias do grupo Menopausa tenderam a apresentar dor leve. Estes dados nos levam a crer no papel do estrógeno na regulação da expressão e atividade da COMT (Xie *et. al.*, 1999). Para Xie *et. al.* (1999) altos níveis de estrógeno podem diminuir a expressão e a atividade da COMT. Assim, pacientes na menopausa, apresentando baixos níveis de estrógeno, podem ter a expressão e atividade da COMT aumentada e consequentemente menos dor. Porém, este mecanismo não está comprovado.

A COMT está envolvida tanto na inativação das catecolaminas quanto no metabolismo do estrógeno. O polimorfismo desta enzima torna a sua atividade menos eficiente, aumentando o nível circulante de catecolaminas, que por sua vez interferem no sistema opióide, diminuindo o nível de encefalinas e um possível aumento da dor pode ocorrer (Stolk *et.al.*, 2007).

Por outro lado, a reduzida atividade enzimática também dificulta a metabolização do catecolestrógeno, como o 2hidroxyestrone (2- OHE1) - que possui uma atividade anti-estrogênica. A ligação deste catecolestrógeno ao receptor alfa pode prevenir o estrógeno circulante de ligar a estes receptores. (Schneider *et.al.*,1984). Assim, a variável Met, com menor atividade enzimática, pode levar a maiores concentrações de 2- OHE1 nos tecidos, inibindo a função do estrógeno nestes tecidos (Stolk *et.al.*, 2007). Este processo poderia alterar a função deste hormônio na modulação da dor (Mogil *et.al.*, 1993; Sternberg *et.al.*,1995) e na resposta inflamatória da ATM (Haskin *et.al.*,1995; Milam,1995). Portanto, o polimorfismo da COMT parece possuir um papel bem complexo em relação à sensibilidade dolorosa.

As interações dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e adrenérgico são complexas. A atividade dopaminérgica pode ser determinada pela

variação de enzimas envolvidas na síntese e no catabolismo das catecolaminas e pela afinidade de vários receptores. Em função de muitas destas enzimas e receptores serem polimórficos, a interação de variáveis genéticas individuais podem ser adicionais, sinérgicas ou antagônicas. Dessa maneira, estudar um único fator envolvido na atividade dopaminérgica pode não trazer conclusões claras (Erdal *et.al.*, 2001). Ainda, uma variante genética funcional pode afetar não somente a proteína codificada pelo gene, mas também pode provocar uma reação em cadeia, contribuindo para toda a resposta do sistema (Zubieta *et al.*, 2003).

A atividade da COMT pode promover níveis elevados de catecolaminas que estão associados com melhora na função cognitiva, memória e atenção. Assim, alta ou baixa atividade enzimática da COMT pode trazer vantagens e desvantagens sendo mantido este polimorfismo na população como “seleção de equilíbrio”. (Zhu *et. al.*, 2004; Nackley *et.al.*, 2009). Porém, de acordo Nackley *et.al.* (2009), muitos estudos deverão ser realizados para comprovar esta teoria.

O polimorfismo da COMT e sua relação com a DTM pode ser complexa e diversificada, com um mecanismo não totalmente conhecido, possuindo fatores associados como o fato da DTM fazer parte da Síndrome Somática Funcional (Fantoni *et al.*, 2007). Esta síndrome consiste na expressão de um grupo de manifestações somáticas gerada por uma desregulação neuroendócrina central (Wessely & Nimnuam, 1999; Heim *et.al.*, 2000; Muhammad & Yunus, 2000).

Os genes que regulam a percepção à dor podem ser responsáveis pela maneira com que o indivíduo manifesta a DTM, mas não necessariamente está envolvido em como a disfunção se desenvolve (Oakley & Vieira 2008). A tendência para a manifestação de dor é multifatorial e não pode ser explicada por um único gene. Fatores genéticos e não genéticos podem contribuir para a sensibilidade dolorosa devendo ser levados em consideração, como o impacto da dor no sistema nervoso, fatores cognitivos, emocionais e ambientais (NIDA & NIH, 2007).

Por exemplo, os efeitos dos haplótipos APS (Average Pain Sensitivity) e HPS (High Pain Sensitivity) podem ser modificados por fatores não genéticos,

como eventos ambientais que sustentam a elevação no nível de catecolaminas como estresse emocional e físico, inflamação, lesões (Raja, 1995; Goldstein, 2003; Harden *et. al.*, 2004) e deficiências nutricionais que contribuem para hiperhomocisteinemia, decorrente de dietas deficientes em folato, vitamina B12 e B6 (Frosst *et.al.*, 1995; Nygard *et.al.*, 1998; Nackley *et.al.*, 2009). A hiperhomocisteinemia é um importante fator de risco para algumas condições associadas com baixa atividade da COMT, como doenças cardiovasculares (Neves *et.al.* 2004), desordens neurodegenerativas e câncer hormônio dependente (Zhu, 2002). A Homocisteína é um aminoácido precursor para a biossíntese de S-adenosil-homocisteína (SAH), que é um forte inibidor não competitivo da COMT (Nackley *et.al.*, 2009).

Ainda, alguns polimorfismos genéticos de único nucleotídeo (SNPs) secundários da COMT, que interagem com os haplótipos APS e HPS, podem influenciar outros genes ou genótipos. Assim, futuros estudos são necessários para compreender como os polimorfismos dentro e entre loci genéticos diferentes podem interagir entre si, bem como com fatores não genéticos (Nackley *et.al.* 2009), colocando os indivíduos em risco de desenvolver uma determinada condição patológica.

Assim, a influência dos genes no processo regulatório do cérebro humano parece particularmente difícil de resolver. É preciso elucidar o processo neurobiológico no qual a variação genética, as mensurações das funções neuronais (endofenótipo) e o fenótipo estão completamente integrados (Zubieta *et. al.*, 2003).

Uma limitação deste estudo foi a análise de um único polimorfismo genético e não de haplótipos (combinação entre genótipos), visto que interações entre vários polimorfismos de único nucleotídeo (SNP) podem acarretar diferenças funcionais como na estrutura secundária do RNA mensageiro, o que por sua vez, pode controlar a eficácia da tradução da proteína (Diatchenko *et. al.*, 2005; Duan *et al.*, 2005; Nackley *et.al.*, 2006)

Outra limitação do estudo foi o número reduzido de voluntárias que apresentaram DTM com dor. No intuito de que os resultados pudessem ser associados aos desarranjos internos de ATM, nenhuma voluntária portadora de qualquer outra disfunção óssea, articular, muscular ou endócrina foi incluída nos grupos de estudo. Ainda, nenhuma voluntária que estivesse fazendo uso de qualquer medicamento que pudesse alterar ou modular sua percepção de dor como analgésicos, antidepressivos e antiinflamatórios foi admitida como voluntária. Por fim, este estudo baseou-se no critério de diagnóstico em pesquisa para disfunções temporomandibulares (RDC/TMD) para selecionar os indivíduos dos grupos portadores de disfunção. Este critério de diagnóstico apresenta, por sua vez, duas importantes limitações na detecção de pacientes considerados sintomáticos: para ser diagnosticado como tal, o indivíduo deve apresentar auto-relato de dor na ATM no momento da avaliação e concomitante sensibilidade dolorosa na articulação sob uma pressão de 1 libra.

Dessa forma, os fatores relacionados com a padronização na seleção da amostra a fim de minimizar a inclusão de vieses, também foram determinantes na dificuldade de se compor grupos maiores de pacientes sintomáticos, o que traria confiabilidade maior aos resultados.

Cabe aqui ainda a sugestão de se estudar polimorfismos de receptores opióides e adrenérgicos em pacientes com DTM para avaliar a interação genética destes polimorfismos, a sensibilidade dolorosa e o risco de desenvolver a disfunção.

7. CONCLUSÃO

Consideradas as limitações deste estudo, foi possível concluir que o polimorfismo genético da COMT (Val¹⁵⁸ Met) não pode ser associado à sensibilidade dolorosa na ATM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

Aidar M, Line SR. A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Braz Dent J*. 2007; 18(2):148-152.

Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 2000; 88:161–168.

Alstergren P, Kopp S. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2):180-6; discussion 186-188.

American Academy of Orofacial Pain. Differential diagnosis and management considerations of temporomandibular disorders. In: Okeson JP, ed. *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management*. Chicago (IL): Quintessence. 1996: 113–184.

Armero P, Muriel C, Santos J, Sanchez-Montero FG, Rodryguez RE, Gonzalez-Sarmiento R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur J Pain*. 2005; 9(3): 229–232.

Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem*. 1958; 233:702–705.

Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catechol-O-methyltransferase gene and obsessive–compulsive disorder. *Am J Med Genet*. 2003; 123: 64–69.

Bakke M, Hu JW, Sessle NBJ Morphine application to peripheral tissues modulates nociceptive jaw reflex. *Neuroreport*. 1989; 9: 3315-3319.

Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behavioral and Brain Sciences*. 1997; 20: 371–380.

Bertocci B, Miggiano V, Da Prada M, Dembic Z, Lahm HW and Malherbe P. Human catechol-O-methyltransferase: Cloning and expression of the membrane associated form. *Proc Natl Acad Sci*. 1991; 88:1416–1420.

Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ. Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci*. 2003; 23:7950–7857.

Botelho AN, Veiga MCFA. Influence of sex on temporomandibular disorder pain: a review of occurrence and development. *Braz J Oral Sci*. 2008 July/September; 7(26): 1631-1635.

Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 48: 381– 389.

Bragdon EE, Light KC, Costello NL, Sigurdsson A, Bunting S, Bhalang K, Maixner W. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. *Pain*. 2002 Apr; 96(3):227-237.

Burakoff RP, Kaplan AS. Temporomandibular disorders: current concepts of epidemiology, classification and treatment. *J Pain Symptom Manag*. 1993; 8:165-172.

Chen JF, Aloyo VJ, Weiss B. Continuous treatment with the D2 dopamine receptor agonist quinpirole decreases D2 dopamine receptors, D2 dopamine receptor messenger RNA and proenkephalin messenger RNA, and increases I-opioid receptors in mouse striatum. *Neuroscience*. 1993; 54:669–80.

Choi YS, Choung PH, Moon HS, Kim SG. Temporomandibular disorders in 19-years-old Korean men. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 60:797-803.

Cooper BC, Kleinberg I. Examination of a large patient population for the presence of symptoms and signs of temporomandibular disorders. J Craniomandibular Practice. 2007 April; 25(2):114-126.

Craft RM. Modulation of pain by estrogens. Pain 2007; 132:S3–S12.

Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. Br J Pharmacol 1991;104(3):765-767.

Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, Fromont G, Mangin P, Cormier L. *et. al.* Combination of polymorphisms from genes relates to estrogen metabolism and risk of prostate cancers: the hidden face of estrogens. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(24):3596-3602.

Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cardno AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley B, Scambler P. *et. al.* No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. AM J Psychiatry. 1996; 153(2):268-270.

Dao TT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. J Prosthet Dent. 1998; 79:663-670.

Dawling S, Roodi N, Mernaugh RL, Wang X, Parl FF. Catechol-O-methyltransferase (COMT)- mediated metabolism of cathecol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms. Cancer Res. 2001; 61:6716-6722.

De Kanter RJAM, Truin GJ, Burgersdijk RCW, Van't Hof MA, Battistuzzi PGFCM, Kalsbeek H, Kayser AF. Prevalence in the Dutch Adult Population and a Meta-analysis of Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder. J Dent Res. 1993; 72:1509-1518.

De Leeuw R. Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2008; 20:159–168.

Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations, *Psychosom. Med.* 2002; 64:773–786.

Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Bhalang K, Belfer I, Max MB. *et al.* Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain.* 2006 Dec 5;125(3):216-224. Epub 2006 Jul 11.

Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I. *et al.* Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005 Jan 1;14(1):135-143.

Domschke K, Freitag CM, Kuhlenbaumer G, Schirmacher A, Sand P, *et al.* Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 183–188.

Duan J, Wainwright M S, Comeron J M, Saitou N, Sanders A R, Gelernter, J. Gejman PV. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 205–216.

Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, *et al.* Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 1990^a March; 120:273–281.

Dworkin SF, Leresche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992;6(4): 301-355.

Dworkin SF. Perspectives on the interaction of biological, psychological and social factors in TMD. *J Am Dent Assoc.* 1994; 125:856-863.

Erdal ME, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 94:193–196.

Fahndrich E, Coper H, Christ W, Helmchen H, Muller-Oerlinghausen B, Pietzcker A. Erythrocyte COMT-activity in patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 61(5):427–437.

Fantoni F, Salvetti G, Manfredini D, Bosco M. Current concepts on the functional somatic syndromes and temporomandibular disorders. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2007; 9(1):03-09.

Feinmann C, Newton-John T. Orofacial pain. In: Scully C, ed. *Oxford Handbook of Applied Dental Sciences*. New York: Oxford University Press. 2002: 616–618.

Ferrando M, Andreu Y, Galdón MJ, Durá E, Poveda R, Bagán JV. Psychological variables and temporomandibular disorders: Distress, coping, and personality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98:153-160.

Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, *et al*. Pain sensitivity in patients with temporomandibular disorders: relationship to clinical and psychosocial factors. *Clin J Pain*. 1996; 12:260–269.

Floderus Y, Ross SB, Wetterberg L. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in a Swedish population. *Clin Genet*. 1981;19(5):389–392.

Frisch A, Laufer N, Danziger Y, Michaelovsky E, Leor S, *et al*. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 243–245.

Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, *et al*. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111–113.

George SR, Kertesz M. Met-enkephalin concentrations in striatum respond reciprocally to alterations in dopamine neurotransmission. *Peptides* 1987; 8:487–492.

George SZ, Wallace MR, Wright TW, Moser MW, Greenfield WH, Sack BK *et. al.* Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*. 2008 May; 136(1-2): 53–61.

Gesh D, Bernhardt O, Alte D, Schwahn C, Kocher T, John U, Hensel E. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an urban and rural German population: Results of a population-based Study of Health in Pomeran. *Quintessence Int*. 2004;35:143-150.

Goddard G, Karibe H. TMD prevalence in rural and urban Native American populations. *Cranio*. 2002; 20:125-128.

Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfa. D, *et al.* Catechol-O-methyltransferase deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95:9991–9996.

Goldstein DS Catecholamines and stress. *Endocr Regul* 2003; 37: 69–80.

Goudreau JL, Maraganore DM, Farrer MJ, Lesnick TG, Singleton AB, Bower JH, *et. al.* Case–control study of dopamine transporter- 1, monoamine oxidase-B, and catechol-O-methyl transferase polymorphisms in Parkinsons disease. *Mov Disord* 2002; 17:1305–1311.

Grace AA, Gerfen CR, Aston-Jones G. Catecholamines in the central nervous system. Overview. *Adv Pharmacol (New York)* 1998;42:655–670.

Griffiths RH. Report of the President Conference on Examination, Diagnosis and Management of Temporomandibular Disorders. *J Am Dent Assoc*. 1983; 106:75 – 77.

Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.13q11.2. *Genomics*. 1992a; 12:822–825.

Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003; 23:104–107.

Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Zwart JA. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain*. 2006; 7:70–74.

Hagen K, Stovner LJ, Skorpen F, Pettersen E, Zwart JA. No association between chronic musculoskeletal complaints and Val158Met polymorphism in the Catechol-O-methyltransferase gene – the HUNT study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2006; May 4; 7:40.

Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, Kee W, Parikh DK, *et al*. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1478–1485.

Haskin CL, Milam SB, Cameron IL. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:248-277.

Hayashi K, Sugisaiki M, Ota S, Tanabe H. Mu Opioid receptor mRNA expression and immunohistochemical localization in the rat temporomandibular joint. *Peptides*. 2002; 23:889-893.

Hayden EP, Nurnberger JI Jr. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 85–95.

Hedemberg-Magnusson B, Ernberg M, Kopp S. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in patients with fibromyalgia and local myalgia of the

temporomandibular system: a comparative study. *Acta Odontol Scand*. 1997; 55: 344-349.

Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 1-35.

Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta analytic review. *Psychosom Med*. 2003; 65:528-533.

Henrikson T, Nilner M. Temporomandibular disorders, occlusion and orthodontic treatment. *Journal of Orthodontics*. 2003 June; 30:129–137.

Henry CH, Tull GT, Whittum-Hudson JA, Wolford LM. Analysis of estrogen binding sites of the posterior ligament of the human TMJ. *Oral Surg Oram Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(6):698-701.

Hintsanen M, Elovainio M, Puttonen S, Kivimaki M, Lehtimaki T, *et. al.* Val/Met Polymorphism of the COMT Gene Moderates the Association Between Job Strain and Early Atherosclerosis in Young Men. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 649–657.

Huang GJ, LeResche L, Critchlow CW, *et. al.* Risk factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders (TMD). *J Dent Res*. 2002;81:284–288.

Huber JC, Schneeberger C, Tempfer CB. Genetic modelling of the estrogen metabolism as a risk factor of hormone-dependent disorders. *Maturitas*. 2002 May 20; 42(1):1-12.

International Association for the Study of Pain (IASP). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979; 6:249.

Jagger RG, Wooley SM, Savio L. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in Ecuadorians Indians. *J Oral Rehabil.* 2004; 31:293-297.

Janal MN, Raphael KG, Nayak N, Klausner J. Prevalence of myofascial temporomandibular disorder in US community women. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2008; 35:801–809.

Jensen MT, Petersen KL. Gender Differences in Pain and Secondary Hyperalgesia After Heat/Capsaicin Sensitization in Healthy Volunteers. *The Journal of Pain.* 2006 March; 7(3):211-217.

Jensen U, Ruf S. Longitudinal Changes in Temporomandibular Disorders in Young Adults: Indication for Systematic Temporomandibular Joint Screening. *J Orofac Orthop.* 2007; 68(6):501-509.

Jiang H, Xie T, Ramsden DB, Ho SL. Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology.* 2003; 45:1011–1018.

Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Söderfeldt B, Halling A. Risk factors associated with symptoms of temporomandibular disorders in a population of 50- and 60-year-old subjects. *J Oral Rehab.* 2006 Jul; 33(7):473-481.

John MT, Dworkin SF, Mancl LA. Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnosis. *Pain.* 2005; 118(1-2):61-69.

John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Von Korff M, Critchlow CW. Widespread pain as a risk factor for dysfunctional temporomandibular disorder pain. *Pain.* 2003; 102:257–263.

Kajii TS, Okamoto T, Yura S, Mabuchi A, Lida J. Elevated levels of B-endorfine in temporomandibular joint synovial lavage fluid of patients with closed lock. *J. Orofac Pain.* 2005; 19:41-46.

Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, et al. Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 103–110.

Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 May;36(5):391-4. Epub 2007 Mar 27.

Karayorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci*. 1997 Apr; 94(9):4572-4575.

Khasar SG, Green PG, Miao FJ, Levine JD. Vagal modulation of nociception is mediated by adrenomedullary epinephrine in the rat. *Eur. J. Neurosci*. 2003; 17:909–915.

Khasar SG, McCarter G, Levine JD. Epinephrine produces a beta-adrenergic receptormediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors. *J Neurophysiol* 1999;81(3):1104-1112.

Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, Goldman D, Dionne RA. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004; 109:488–496.

Kopp S. Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001;15:9-28.

Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003; 12: 34-43.

Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ. *et. al.* No evidence for an association off affective disorders with high or low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry*. 1997b; 42(4):282-285.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996; 6(3):243–250.

Landi N, Lombardi I, Manfredini D, Casarosa E, Biondi K, Gabannini M, Bosco M. Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study. *Gynecol Endocrinol*, 2005; 20(2):99-103.

Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, *et. al.* An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5493–5497.

Le Resche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: Implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997; 8:291–305.

LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain across the menstrual cycle. *Pain*. 2003; 106: 253-261.

LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Saunders K, Von Korff M. Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain*. 2005; 118:201-209.

LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain*. 1997; 69(1-2):153-160.

Liehr JG, Ricci MJ. 4-hidroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc. Natl. Acad. Scie.* 1996; 93:3294-3296.

Liehr JG, Roy D. Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radical Biol.Med.* 1990; 8: 415- 423.

Liehr JG., Ricci MJ. 4-hidroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc. Natl.Acad.Scie.* 1996; 93:3294-3296.

Liehr JG., Roy D. Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radical Biol.Med.* 1990; 8:415- 423.

List T, Dworkin SF. Comparing TMD diagnoses and clinical findings at Swedish and US TMD centers using research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1996; 10:240–253.

Lobbezoo F, Van Selms MK, John MT, Huggind K, Ohrbach R, Visscher CM, *et al.* Use of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for multinational research: translation efforts and reliability assessments in The Netherlands. *J Orofac Pain.* 2005; 19(4):301-308.

Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen, J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995; 34:4202–4210.

Lundstrom K, Salminen M, Jalanko A, Savolainen R, Ulmanen I. Cloning and characterization of human placental catechol-O-methyltransferase cDNA. *DNA Cell Biol.* 1991; 10:181–189.

Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, *et. al.* Association between local mechanical factors and orofacial pain: survey in the community. *J Dent* 2003; 31:535–542.

Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Association between female hormonal factors and oro-facial pain study in the community. *Pain*. 2002a; 97:5–10.

Macfarlane TV, Kincey J, Worthington HV. The association between psychological factors and oro-facial pain: a community-based study. *Eur J Pain*. 2002; 6:427–434.

Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain, *Pain*. 1995a; 63: 341–351.

Maixner W, Fillingim RB, Kincaid S, Sigurdsson A, Harris MB. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders, *Psychosom. Med*. 1997; 59:503–511.

Maixner W, Sigurdsson A, Fillingim R, Lundeen T, Booker D. Regulation of acute and chronic orofacial pain. In: J.R. Friction and R. Dubner (Eds.), *Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders*, Raven Press, New York, 1995b: 85–102.

Manfredini D, Bucci MB, Nardini LG. The diagnostic process for temporomandibular disorders. *Stomatologia*. 2007; 9(2):35-39.

Manfredini D, Salvetti G, Fantoni F, Bosco M. Relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: a review of current understandings. *J Chin Clin Med*. 2006; 1:336-341.

Manfredini D, Tognini F, Montagnani G, Bazzichi L, Bombardieri S, Bosco M. Comparison of masticatory dysfunction in temporomandibular disorders and fibromyalgia. *Minerva Stomatol*. 2004; 53: 641-650.

Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors Pharmacological Reviews 1999; 51(4): 593-627.

Mannisto PT, Kaakkola S. New selective COMT inhibitors: Useful adjuncts for Parkinson's disease? Trends Pharmacol Sci. 1989; 10: 54–56.

Mannisto PT, Kaakkola S. Rationale for selective COMT inhibitors as adjuncts in the drug treatment of Parkinson's disease. Pharmacol Toxicol 1990; 66:317–323.

Marbach JJ, Levitt M. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in facial pain patients. J Dent.Res. 1976; 55(4):711.

Marklund S, Anders W. Incidence and prevalence of myofascial pain in the jaw-face region. A one-year prospective study on dental students', Acta Odontologica Scandinavica. 2008; 66(2):113 -121.

Marsden CA, Broch OJ Jr, Guldberg HC. Catechol-o-methyl transferase and monamine oxidase activities in rat submaxillary gland: effects of ligation, sympathectomy and some drugs. Eur J Pharmacol. 1971; 15(3):335-342.

Martins RJ *et al.* The relation between socio-economic class and demographic factors in the occurrence of temporomandibular joint dysfunction. Ciência e Saúde Coletiva. 2008. 13 sup 2:2089-2096.

McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. Am J Psychiatry 2004; 161: 1703–1705.

Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive–compulsive disorder. Genes Brain Behav. 2004; 3:75–79.

Michaelovsky E, Gothelf D, Korostishevsky M, Frisch A, Burg M, *et al.* Association between a common haplotype in the COMT gene region and psychiatric disorders in individuals with 22q11.2DS. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 351–363.

Milam SB, Scmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53:1448-1454.

Milam SB. Articular disk displacement and degenerative temporomandibular joint disease. In: Sessle B, Bryant PS, Dionne RA, editors. *Temporomandibular disorders and related pain conditions*. Vol. 4. Seattle: IASP Press; 1995. p. 89-112.

Min HJ, Lee MJ, Kim JY, Cho SW, Park HD, Lee SI, Kim HJ, Jung HS. Alteration of BMP-4 and Runx2 expression patterns in mouse temporomandibular joint after ovariectomy. *Oral Diseases.* 2007; 13: 220-227.

Mogil JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC. Sex differences in the antagonism of swim stress–induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 1993;53:17-25.

Mogil JS. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci* 1999 Jul 6; 96(14):7744-7751.

Moss RA, Garrett JC. Temporomandibular joint dysfunction syndrome and myofascial pain dysfunction syndrome: a critical review. *J Oral Rehabil.* 1984; 11:3–28.

Muhammad B, Yunus MD. *Functional Somatic Syndromes*. Best Practice of Medicine. 2000.

Nackley AG, Shabalina SA, Lambert JE, Conrad MS, Gibson DG, *et al.* Low Enzymatic Activity Haplotypes of the Human Catechol-OMethyltransferase Gene: Enrichment for Marker SNPs. *PLoS ONE* 2009; 4(4): e5237.

Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskyi O, Makarov SS, Maixner W, Diatchenko L. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes

modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science*. 2006 Dec 22;314(5807):1930-1933.

Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain*. 2007 Apr; 128(3):199-208. Epub 2006 Nov 7.

Nakamura M, Ferreira SH. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol* 1987;135(2):145-153.

National Institute of Drug Abuse; National Institutes of Health. Pain, opioids, and addiction: an urgent problem for doctors and patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(4):45-49.

Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ceyhan A, Keskin H, Berkman S, Issever H. Estrogen replacement therapy among post menopausal women and its effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Cranio*. 2008; 26(3):211-215.

Nekora-Azak A. Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: A literature review. *J Prosthet Dent* 2004;91:491-493.

Neligh GL. Somatoform and associated disorders. In: Scully JH, ed. *NMS Psychiatry*. Philadelphia: Williams and Wilkins 1996:167–193.

Neves L B, Macedo D M, Lopes A C. *et al*. Homocisteína *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5): 311-320.

Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg*. 2002;94:1598–1605.

Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J. Catechol-Omethyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:359–361.

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263–270.

Oakley M, Vieira AR. The many faces of the genetics contribution to temporomandibular joint disorder. *Orthod Craniofac Res*. 2008;11:125–135.

Okeson JP. Differential diagnosis and management consideration of temporomandibular disorders. Chicago: Quintessence; 1996. Orofacial Pain. Chapter 8; p.113-184.

Oliveira MC, Parada CA, Veiga MC, Rodrigues LR, Barros SP, Tambeli CH. Evidence for the involvement of endogenous ATP and P2X receptors in TMJ pain. *Eur J Pain* 2005;9(1):87-93.

Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 1037–1048.

Otuyemi OD, Owotade FJ, Ugboko VI, Ndukwe JC, Olusile OA. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in young Nigerian adults. *J Orthod*. 2000; 27:61-65.

Pedroni CR, De Oliveira AS, Guaratini MI. Prevalence study of signs and
*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.
2003 Mar; 30(3):283-289.

Plesh O, Wolfe F, Lane N. The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: prevalence and symptom severity. *J Rheumatol* 1996; 23:1948-1952.

Pow EHN, Leung KCM, McMillan AS. Prevalence of Symptoms Associated with Temporomandibular Disorders in Hong Kong Chinese. *J Orofac Pain* 2001; 15(3): 228-234.

Prado PTC, Del Bel EA. C-fos, um Gene de Ativação Imediata como Marcador Neural de Nocicepção. *Medicina, Ribeirão Preto*, 1998 july/sept; 31: 424-433.

Przewlocki R, Hassan AH, Lason W, Epplen C, Herz A, Strain C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: Functional role in antinociception. *Neuroscience*. 1992; 48:491-500.

Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, et al. Family-based and casecontrol association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 118B: 103–109.

Raftogianis R. Creveling C. Weinshilboum R. Weisz J. Estrogen metabolism by conjugation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2000; 20: 113-124.

Ragavan N, Hewitt R, Cooper LJ, Ashton KM, Hindley AC, Nicholson CM. et al. CyP1B1 expression in prostate is higher in the peripheral than in transition zone. *Cancer Lett.* 2004; 215:69-78.

Ragavan N, Hewitt R, Hindley AC. *et al.* Expression of hormone-carcinogen-metabolising enzymes in the prostate: Clues into peripheral-zone susceptibility? *Eur Urol.* 2006; 5:165.

Raja SN Role of the sympathetic nervous system in acute pain and inflammation. *Ann Med* 1995; 27: 241–246.

Raja SN, Choi Y, Asano Y, Holmes C, Goldstein DS. Arteriovenous differences in plasma concentrations of catechols in rats with neuropathic pain. *Anesthesiology* 1995; 83:1000–1008.

Rakvaga TT, Klepstadb P, Baara C, Kvama TM, Daleb O, Kaasaa S, Krokana HE, Skorpenc F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005; 116:73–78.

Raphael KG, Marbach JL, Klausner J. Clinical characteristics of those with regional vs widespread pain. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131:161-71.

Rhodus NL, Friction J, Carlson P, Messner R. Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:1841-1845.

Robinson ME, Riley JL, Myers CD: Psychosocial contributions to sex-related differences in pain responses, in Fillingim R (ed): *Sex, Gender and Pain*. Seattle, Wash, IASP Press, 2000

Robinson ME, Wise EA, Gagnon C, Fillingim RB, Price DD. Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *J Pain*. 2004 Mar; 5(2):77-82.

Rodrigues LL, Oliveira MC, Pelegrini-da-Silva A, de Arruda Veiga MC, Parada CA, Tambeli CH. Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *J Pain*. 2006 Dec;7(12):929-936.

Sale H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(8):1084–1091.

Salminen M, Lundström K, Tilgmann C, Savolainen R, Kalkkinen N, Ulfmanen I. Molecular cloning and characterization of rat liver catechol-O-methyltransferase. *Gene*. 1990; 93:241–247.

Salveti G, Manfredini D, Bazzichi L, Bosco M. Clinical features of the stomatognathic involvement in course of fibromyalgia syndrome. A comparison with temporomandibular disorders patients. *Cranio*. 2007Apr; 25(2):127-133.

Sanguinetti, CJ, Dias, EN , Simpson, AJG. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques* 1994; 17:915-919.

Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD. Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain*. 2004; 109:115–123.

Schmitter M, Rammelsberg P, Hassel A. The prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in very old subjects. *J Oral Rehabil*. 2005; 32:467–473.

Schneider J, Huh MM, Bradlow HL, Fishman J Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1984; 259:4840-4845.

Slade GD, Diatchenko L, Bhalang K, Sigurdsson A, Fillingim RB, Belfer I. et. al. Influence of Psychological Factors on Risk of Temporomandibular Disorders *J Dent Res*. 2007 Nov; 86(11):1120-1125.

Slade GD, Diatchenko L, Ohrbach R, Maixner W. Orthodontic treatment, genetic factors and risk of temporomandibular disorder. *Semin Orthod*. 2008 June; 14(2): 146-156.

Steenks MH, Wijer A. Epidemiologia, Sintomatologia e Etiologia da Disfunção Craniomandibular. In: Boever JA, Steenks MH. *Disfunções da articulação temporomandibular do ponto de vista da fisioterapia e da odontologia – diagnóstico e tratamento*. 1. ed. São Paulo: Santos; 1996. p.35-43.

Stegenga B, de Bont LG, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47(3):249–56.

Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain*. 2001; 15(3):193-205.

Steiner H, Gerfen CR. Enkephalin regulates acute D2 dopamine receptor antagonist-induced immediate-early gene expression in striatal neurons. *Neuroscience*. 1999; 88:795–810.

Steiner H, Gerfen CR. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res*. 1998; 123(1–2):60–76.

Sternberg WF, Mogil JS, Kest B, et al. Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of nonopioid swim stress–induced analgesia in adult mice. *Pain* 1995;63:321-326.

Stohler CS. Taking stock: from chasing occlusal contacts to vulnerability alleles. *Orthod Craniofac Res*. 2004; 7:157–161.

Stolk L, van Meurs JB, Jhamai M, Arp PP, van Leeuwen JP, Hofman A, de Jong FH, Pols HA, Uitterlinden AG. The catechol-O-methyltransferase Met158 low-activity allele and association with nonvertebral fracture risk in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):3206-3212. Epub 2007 May 15.

Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res*. 1997; 69(2–3):71–77.

Suzuki T, Segami N, Nishimura M, Sato J, Nojima T: Bradykinin expression in synovial tissues and synovial fluids obtained from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio* 2003; 21:265-270.

Svensson P. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofacial Pain*. 2001; 15:117–145.

Tabeka Y, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T. Endorphin and enkephalin ameliorate excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28:2176-2183.

Tan EK, Khajavi M, Thornby JI, Nagamitsu S, Jankovic J, Ashizawa T. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinsons disease. *Neurology* 2000; 55: 533–538.

Tenhunen J, Salminen M, Jalanko A, Ukkonen S and Ulmanen I. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: Separate promoters are used to produce messenger RNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNA Cell Biol*. 1993; 12:253–263.

Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R and Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994; 223:1049–1059.

Tenhunen J, Ulmanen I. Production of rat soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase forms from bifunctional mRNAs. *Biochem J* 1993; 296:595–600.

Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, et. al. Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1998; 58: 2107–2110.

Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL, Lai IC, Liou YJ. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2004; 49:196–200.

Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):141-51. Epub 2006 Feb 14.

Tversky J, Reade PC, Gerschman JA, Holwill BJ, Wright J. Role of depressive illness in the outcome of treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991; 71: 696–699.

Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996 May-Jun; 65(2-3):123-167.

Van Meurs JB, Uitterlinden AG, Stolk L, Kerkhof HJ, Hofman A, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM. A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):628-9.

Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Vargas A, Lao-Villadóniga JL. et. al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*. 2007, 9:R110

Vignolo V, Vedolin GM, Araujo CRP, Conti PCR. Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients with masticatory myofascial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105:308-315.

Von Korff, M. Health services research and temporomandibular pain. In: Sessle, BJ.; Bryant, PS.; Dionne, RA., editors. Temporomandibular disorders and related pain conditions. Seattle: IASP Press; 1995. p.227-236.

Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calciubinding protein. J Comp Neurol. 1989; 289(2):189–201.

Wang SS, Morton LM, Bergen AW, Lan EZ, Chatterjee N, Kvale, P, Hayes RB, Chanock SJ, Caporaso NE. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT) and obesity in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Hum Genet. 2007 Aug; 122(1):41-49. Epub 2007 May 12

Watanabe M, Harada S, Nakamura T, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Hayashi A, *et. al.* Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and wearing-o. and dyskinesia in Parkinsons disease. Neuropsychobiology. 2003; 48: 190–193.

Watkins LR, Mayer DJ. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. Science 1982;216:1185–1192.

Weinshilboum R, Raymond FA. Inheritance of low erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in man. Am. J. Hum. Genet. 1977; 29:125-135.

Wessely S, Nimnuam C. Functional Somatic Syndromes: one or many? Lancet 1999; 354: 936-9.

Westesson PL, Larheim TA, Tanaka H. Posterior disc displacement in the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg. 1998; 56(11):1266–1273 [discussion: 1273–1274].

Williams HJ, Glaser B, Williams NM, Norton N, Zammit S, MacGregor S *et. al.* No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. Am J Psychiatry. 2005; 162(9): 1736-1738.

Winqvist R, Lundström K, Salminen M, Laatikainen M, Ulmanen I. The human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene maps to band q11.2 of chromosome 22 and shows a frequent RFLP with BglI. *Cytogen Cell Genet.* 1992; 59:253–257.

Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, et. al. The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 365–370.

Worda C, Sator MO, Schneeberger C, Jantschev T, Ferlitsch K, Huber JC. Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) códon 159 polymorphism on estrogen levels in women. *Human Reproduction.* 2003, 18; (2):262-266.

Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol. Pharmacol.* 1999; 56: 31–38.

Yamada K, Nozawa-Inoue K, Kawano Y, Kohno S, Amizuka N, Iwanaga T, et. al. Expression of estrogen receptor alpha (ER alpha) in the rat temporomandibular joint. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003 Oct; 274(2):934-941.

Yoshino S, Koiwa M, Shiga H, Nakamura H, Higaki M, Miyasaka N. Detection of opioid peptides in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992; 19:660-661.

Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohl ND. *Disfunções da articulação temporomandibular e dos músculos da mastigação.* 2. ed. São Paulo: Santos; 2000.

Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis.* 1998; 19:1-27.

Zhu BT. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis. *Histol Histopathol* 2002; 17: 1283–1291.

Zhu G, Lipsky RH, Xu K, Ali S, Hyde T, et al. Differential expression of human COMT alleles in brain and lymphoblasts detected by RT-coupled 5' nuclease assay. *Psychopharmacology* 2004; 177: 178–184.

Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA., Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CR, Goldman D. COMT Val158Met Genotype Affects μ -Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor. *Science*. 2003 February; 299(21):1240-1243.

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional μ -opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001 Jul 13; 293(5528):311-315.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do trabalho experimental

CORRELAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS, SISTÊMICOS, GENÉTICOS E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR EM PACIENTES DO SEXO FEMININO EM IDADE FÉRTIL.

Objetivos

Esta pesquisa irá estudar se a presença de dor ligada a Disfunção Temporomandibular está relacionada geneticamente a uma enzima (COMT) que influencia a manifestação da dor.

Justificativa

A dor normalmente tem sido definida como uma sensação e uma emoção desagradável. Como o ser humano não se adapta a essa sensação, muitas vezes ela se torna extremamente incômoda, necessitando do controle através do emprego de drogas específicas. Estatisticamente, as mulheres em idade fértil apresentam maior índice de dor articular que os homens. Este fato pode estar ligado a uma alteração genética de uma enzima (COMT) que inativa alguns neurotransmissores que, por sua vez, participam da manifestação da dor. Sendo assim, em um futuro próximo, se isso for comprovado, será possível um tratamento mais direcionado.

Procedimentos do experimento

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

Cada indivíduo receberá este termo de consentimento onde constam todos os detalhes do projeto. Somente após sua permissão, através da assinatura do referido termo, sem qualquer espécie de repressão e com o esclarecimento de possíveis dúvidas, este será considerado participante da pesquisa.

As participantes da pesquisa serão divididas em três grupos: I-50mulheres com sinais de Disfunção Temporomandibular (DTM), porém com ausência de dor e que não façam uso de contraceptivos orais; II- 50 mulheres com sinais de DTM, com presença de dor aguda e que não façam uso de contraceptivos orais. O grupo III (controle) será composto por 50 mulheres com idade de 18-45 anos, que não apresentem sinais de DTM, com presença de dor aguda.

As pacientes serão avaliadas através de exame clínico e questionário específico para avaliação do estado psicológico dos indivíduos, contidos no Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD). Trata-se de metodologia segura e firmada em critérios clínicos reconhecidos mundialmente.

As pacientes que se enquadrarem nos grupos de estudos terão a saliva coletada a partir de um bochecho com solução de glicose a 3%, por 1 minuto.

Desconforto e riscos possíveis

Para a realização da pesquisa será necessário o preenchimento de ficha, coleta de saliva e exame clínico para diagnóstico de DTM. Durante o exame clínico, a paciente que possuir sintomatologia dolorosa ligada a DTM poderá apresentar pequeno desconforto, devido à necessidade de palpação dos músculos da mastigação e articulação temporomandibular. No entanto, este procedimento é normalmente empregado para avaliação clínica dos sintomas presentes na DTM.

Na seqüência, será realizada a coleta de saliva das pacientes a partir de um bochecho com solução de glicose a 3%, por 1 minuto. Esta solução é esterilizada antes de ser oferecida para o bochecho, podendo apresentar leve gosto amargo, totalmente tolerável. Em caso de deglutição da mesma, não há riscos envolvidos, já que não é tóxica.

Benefícios do experimento

O experimento poderá diagnosticar possíveis relações genéticas ligadas à DTM e com isso descobrir um tratamento mais direcionado. As pacientes que forem diagnosticadas como portadoras de DTM pelo RDC/TMD e que se interessarem em participar da pesquisa serão encaminhadas para tratamento odontológico pela pesquisadora responsável Priscila de Oliveira Serrano, doutoranda em Clínica Odontológica (Prótese), sob a orientação da Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti-Barbosa, na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP – UNICAMP).

Métodos alternativos de tratamento

Não existem métodos alternativos para a realização desta pesquisa.

Forma de acompanhamento, assistência e garantia de esclarecimentos.

As voluntárias têm a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta, ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa. As pesquisadoras também assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo. As pacientes diagnosticadas com sinais e sintomas de DTM serão encaminhadas para tratamento na Clínica da Área de Prótese Parcial Removível pela pesquisadora responsável, sob responsabilidade da orientadora deste projeto. Para entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis, deixamos os números de telefones de contato: 019-34125373 (Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa); 019 –34125295 (Priscila de Oliveira Serrano).

Retirada do consentimento

Você tem a liberdade de se recusar a participar do estudo e também poderá se retirar do mesmo durante qualquer tempo. Caso você se recuse a participar ou se retire da pesquisa por qualquer motivo, você não sofrerá qualquer tipo de prejuízo, bem como isto não afetará o seu tratamento odontológico na Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP.

Garantia de sigilo

Os pesquisadores se comprometem em resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou.

Formas de ressarcimento de despesas e de indenização

Serão devolvidos quaisquer gastos referentes à sua locomoção até o local da pesquisa durante o estudo.

Termo de Recebimento e Consentimento**Termo de Recebimento**

Todos os voluntários receberão uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido, ficando uma via com o pesquisador.

Eu, _____, certifico ter lido todas as informações acima citadas e concordo em participar da pesquisa que será realizada pela aluna de doutorado Priscila de Oliveira Serrano sob a orientação da Prof. Dra. Célia Marisa Rizatti Barbosa.

Piracicaba, _____ de _____ de 200_.

Nome: _____

Assinatura: _____

1ª via: Instituição (Faculdade de Odontologia de Piracicaba-FOP/UNICAMP)

2ª via: Voluntário

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para Comitê de Ética em Pesquisa da FOP - UNICAMP. Endereço: Avenida Limeira, 901 CEP: 13414-900 Piracicaba - SP.

APÊNDICE 2

Data: ____/____/____

Prontuário nº: ____/200__

Nome: _____ Idade: _____

Menopausa: ☐ sim ☐ Natural ☐ Cirúrgica Idade da menopausa _____ Está em TRH? ☐ Não ☐ Sim – _____ Há quanto tempo? _____ Tem osteoporose? ☐ Não ☐ Sim DMO _____	☐ não Está grávida? ☐ Não ☐ Sim Toma anticoncepcional? ☐ Sim ☐ Não – Parou há quanto tempo? _____ Possui ciclos menstruais regulares? ☐ Não ☐ Sim – Quantos dias? _____
---	---

Está tomando algum medicamento? ☐ Não ☐ Sim _____

Toma antidepressivo? ☐ Não ☐ Sim _____

Toma antiinflamatório? ☐ Não ☐ Sim _____

Tem histórico de neoplasia? ☐ Não ☐ Sim _____

Está com infecção/inflamação de ouvido? ☐ Não ☐ Sim

Está com dor de dente? ☐ Não ☐ Sim

Possui alguma das seguintes DESORDENS?

Artrite reumatoide

AO de ATM ou joelho

Fibromialgia

Diabetes

Neuralgia do trigêmio

Síndrome de Eagle

Sofre de algum distúrbio hormonal? ☐ Não ☐ Sim _____

Possui alguma outra doença/desordem sistêmica? ☐ Não ☐ Sim _____

Sofreu trauma na região da face recentemente? ☐ Não ☐ Sim

Suporte dental posterior? ☐ Não ☐ Sim

Oclusão Classe I de Angle? ☐ Não ☐ Sim

EXCLUÍDA ☐ INCLUÍDA ☐ – Grupo: _____

APÊNDICE 3

PERCEPÇÃO DA INTENSIDADE DOLOROSA	PRONTUÁRIO Nº _____/200__
Dor articular com palpação – 0.5k	
DIREITA	
a. Polo lateral “por fora”	 nenhuma dor pior dor que posso imaginar
b. Ligamento posterior “dentro do ouvido”	
 nenhuma dor pior dor que posso imaginar	
ESQUERDA	
a. Polo lateral “por fora”	 nenhuma dor pior dor que posso imaginar
b. Ligamento posterior “dentro do ouvido”	
 nenhuma dor pior dor que posso imaginar	



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

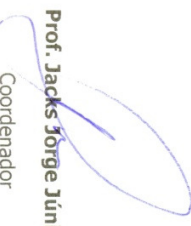


CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Correlação entre fatores clínicos, sistêmicos, genéticos e desordem temporomandibular", protocolo nº 134/2005, dos pesquisadores CAROLINA BERALDO MELOTO, AARÃO MENDES PINTO NETO, CELIA MARISA RIZZATTI BARBOSA, PRISCILA DE OLIVEIRA SERRANO e SERGIO ROBERTO PERES LINE, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 08/02/2006.

The Research Ethics Committee of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that project "Correlation among clinical, systemic and genetic factors and temporomandibular disorder", register number 134/2005, of CAROLINA BERALDO MELOTO, AARÃO MENDES PINTO NETO, CÉLIA MARISA RIZZATTI BARBOSA, PRISCILA DE OLIVEIRA SERRANO and SERGIO ROBERTO PERES LINE, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for researching in human subjects and was approved by this committee at 08/02/2006.


Prof. Cecilia Gatti Guirado
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP


Prof. Jacks Jorge Júnior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO 2

Critérios de Diagnóstico para Pesquisa das Desordens Temporomandibulares
Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
RDC / TMD

Editado por
Samuel F. Dworkin – DDS, PhD
Linda Le Resche - ScD

Tradução
Wilson Pimentel Filho – aluno do curso de especialização em DTM e Dor Orofacial –
UNIGRANRIO

Revisão
Professor Francisco J. Pereira Jr.
Professora Katiana Aciolly Lins Vidal

Esta Tradução é parte d a seguinte publicação

Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomand Disord 1992;6:327-330.

Sistema de diagnóstico para RDC/TMD

Grupo I: Desordens Musculares

As desordens musculares incluem tanto as desordens dolorosas como as não dolorosas.

Esta classificação lida somente com as desordens dolorosas mais comuns associadas as DTM. Ao usar esta classificação, as seguintes condições menos comuns deverão ser excluídas: espasmo muscular, miosite e contratura. Os critérios para estas desordens estão incluídos no Apêndice ao final dos critérios para o Eixo I.

I.a. Dor Miofascial: Dor de origem muscular, incluindo uma reclamação de dor, assim como dor associada a áreas localizadas sensíveis a palpação do músculo.

1. Relato de dor na mandíbula, têmporas, face, área pré-auricular, ou dentro da orelha em repouso ou durante a função (Q3); mais 2. Dor relatada pelo indivíduo em resposta a palpação de três ou mais dos 20 sítios musculares seguintes (os lados esquerdo e direito contam como sítios separados para cada músculo): temporal posterior, temporal médio, temporal anterior, origem do masseter corpo do masseter, inserção do masseter, região posterior de mandíbula, região submandibular, área do pterigóideo lateral e tendão do temporal. Pelo menos um dos sítios deve estar no mesmo lado da queixa de dor. (E 1, 8, 10).

I.b. Dor Miofascial com Abertura Limitada: Movimento limitado e rigidez do músculo durante o alongamento na presença de uma dor miofascial.

1. Dor miofascial conforme definida no item 1.a; mais
2. Abertura sem auxílio e sem dor < 40 mm (E 4a, 4d); mais
3. Abertura máxima com auxílio (extensão passiva) de 5 mm ou mais, maior que a abertura sem auxílio e sem dor (E 4a, 4c, 4d).

Grupo II: Deslocamentos do Disco

II.a. Deslocamento do Disco Com Redução: O disco está deslocado de sua posição entre o côndilo e a eminência para uma posição anterior e medial ou lateral, mas há uma redução na abertura, freqüentemente resultando em um ruído. Note que quando este diagnóstico for

acompanhado de dor na articulação, um diagnóstico de artralgia (III.a) ou osteoartrite (III.b) também deverá ser considerado.

Ou:

- A) Estalido recíproco na ATM (estalido em abertura e fechamento verticais, sendo que o estalido na abertura ocorre em uma distância interincisal pelo menos 5 mm maior que à distância interincisal na qual ocorre o estalido durante o fechamento e considerando-se que o estalido é eliminado durante a abertura protrusiva), reproduzível em dois de três experimentos consecutivos (E5); ou
- B) Estalido da ATM em um dos movimentos verticais (abertura ou fechamento), reproduzível em dois de três experimentos consecutivos e estalido durante excursão lateral ou protrusão, reproduzível em dois de três experimentos consecutivos. (E 5a, 5b, 7).

II.b. Deslocamento do Disco Sem Redução, Com Abertura Limitada: Uma condição na qual o disco é deslocado da posição normal entre o côndilo e a fossa para uma posição anterior e medial ou lateral, associado com abertura mandibular limitada.

- 1. História de limitação significativa de abertura (Q 14 – ambas as partes); mais
- 2. Abertura máxima sem auxílio menor ou igual a 35 mm (E 4b, 4d); mais
- 3. Abertura com auxílio aumenta a abertura máxima em 4 mm ou menos (E 4b, 4c, 4d); mais
- 4. Excursão contralateral < 7 mm e/ou desvio sem correção para o lado ipsilateral durante abertura (E 3, 6a ou 6b, 6d); mais
- 5. Ou: (a) ausência de ruídos articulares, ou (b) presença de ruídos articulares não concordando com os critérios para o deslocamento de disco com redução (ver II.a) (E 5, 7).

II.c. Deslocamento do Disco Sem Redução, Sem Abertura Limitada: Uma condição na qual o disco é deslocado de sua posição entre o côndilo e a eminência para uma posição anterior e medial ou lateral, não associada com abertura limitada.

- 1. História de limitação significativa de abertura mandibular (Q14 – ambas as partes); mais
- 2. Abertura máxima sem auxílio > 35 mm (E 4b, 4d); mais
- 3. Abertura com auxílio aumenta a abertura em 5mm ou mais (E 4b, 4c, 4d); mais
- 4. Excursão contralateral maior ou igual a 7mm (E 6a ou 6b, 6d); mais

5. Presença de ruídos articulares não concordando com os critérios de deslocamento de disco com redução (ver II.a) (E 5, 7).

6. (Nos estudos que permitem uso de imagens, os critérios associados às imagens também devem coincidir. O investigador deve relatar se o diagnóstico foi dado com a utilização de imagem ou se foi baseado somente em critérios clínicos e história). Imagens por artrografia ou ressonância magnética (IRM) revelam deslocamento do disco sem redução.

A) *Artrografia*: (1) Na posição de MIH, o compartimento anterior parece ser maior e mais marcado com contraste do que em uma articulação normal; (2) durante a abertura, uma quantidade significativa de contraste é retida anteriormente.

B) *IRM*: (1) Em MIH, a banda posterior do disco está claramente localizada anterior à posição de 12:00, pelo menos na posição de 11:30; (2) em abertura completa, a banda posterior permanece anterior a posição de 12:00.

Grupo III: Artralgia, Artrite, Artrose

Ao fazer diagnósticos das desordens deste grupo, as poliartrites, as injúrias traumáticas agudas e infecções na articulação devem antes ser excluídas, como descrito na página 330.

III.a. Artralgia: Dor e sensibilidade na cápsula articular e/ou no revestimento sinovial da ATM.

1. Dor em um ou ambos sítios articulares (pólo lateral e/ou ligamento posterior) durante a palpação (E9); mais
2. Um ou mais dos seguintes auto-relatos de dor: dor na região da articulação, dor na articulação durante abertura máxima sem auxílio, dor na articulação durante abertura com auxílio, dor na articulação durante excursão lateral. (E 2, 4b, 4c, 4d, 6a, 6b)
3. Para o diagnóstico de artralgia simples, uma crepitação grosseira deve estar ausente. (E 5, 7).

História – Questionário

Favor ler cada pergunta e responder de acordo. Para cada pergunta abaixo, circule somente uma resposta.

Você diria que a sua saúde em geral é excelente, muito boa, boa, razoável, ou precária?

Excelente 1
Muito boa 2
Boa 3
Razoável 4
Precária 5

Você diria que a sua saúde oral em geral é excelente, muito boa, boa, razoável, ou precária?

Excelente 1
Muito boa 2
Boa 3
Razoável 4
Precária 5

Você já teve dor na face, nos maxilares, têmpora, na frente do ouvido, ou no ouvido no mês passado?

Não 0
Sim 1

[Em caso de Não ter tido dor no mês passado, PULE para a pergunta 14]

Se a sua resposta foi Sim,

4.a. Há quantos anos atrás a sua dor facial começou pela primeira vez?

__ __ anos

[Se há um ano atrás ou mais, PULE para a pergunta 5]

[Se há menos de um anos atrás, marque 00]

4.b. Há quantos meses atrás a sua dor facial começou pela primeira vez?

__ __ meses

5. A sua dor facial é persistente, recorrente, ou foi um problema que ocorreu somente uma vez?

Persistente 1
Recorrente 2
Uma vez 3

6. Você alguma vez já foi a um médico, dentista, quiroprático ou outro profissional de saúde devido a dor facial ?

Não 1

Sim, nos últimos seis meses 2

Sim, há mais de seis meses atrás 3

7. Como você classificaria a sua dor facial em uma escala de 0 a 10 no presente momento, isto é exatamente agora, onde 0 é “sem dor” e 10 é a “pior dor possível” ?

Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor possível

8. Nos últimos seis meses, qual foi a intensidade da sua pior dor, classificada pela escala de 0 a 10, onde 0 é “sem dor” e 10 é a “pior dor possível” ?

Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor possível

9. Nos últimos seis meses, em média, qual foi a intensidade da sua dor, classificada pela escala de 0 a 10, onde 0 é “sem dor” e 10 é a “pior dor possível” ? [Isto é, sua dor usual nas horas que você estava sentindo dor].

Sem dor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor possível

10. Aproximadamente quantos dias nos últimos 6 meses você esteve afastado de suas atividades usuais (trabalho, escola, serviço doméstico) devido a dor facial ?
_____ dias

11. Nos últimos 6 meses, o quanto esta dor facial interferiu com suas atividades diárias de acordo com uma escala de 0 a 10, onde 0 é “nenhuma interferência” e 10 é “incapaz de realizar qualquer atividade” ?

Nenhuma interferência 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Incapaz de realizar qualquer atividade

12. Nos últimos 6 meses, o quanto esta dor facial alterou a sua capacidade de participar de atividades recreativas, sociais e familiares onde 0 é “nenhuma alteração” e 10 é “alteração extrema” ?

Nenhuma alteração 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Alteração extrema

13. Nos últimos 6 meses, o quanto esta dor facial alterou a sua capacidade de trabalhar (incluindo serviço domésticos) onde 0 é “nenhuma alteração” e 10 é “alteração extrema” ?
Nenhuma alteração 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Alteração extrema

14.a. Você alguma vez teve travamento articular de forma que não foi possível abrir a boca por todo o trajeto?

Não 0

Sim 1

[se nunca apresentou este tipo de problema, PULE para a pergunta 15]

Se a sua resposta foi Sim,

14.b. Esta limitação de abertura mandibular foi severa a ponto de interferir com a sua capacidade de mastigar?

Não 0

Sim 1

15.a. Os seus maxilares estalam quando você abre ou fecha a boca ou quando você mastiga?

Não 0

Sim 1

15.b. Os seus maxilares crepitam quando você abre e fecha ou quando você mastiga?

Não 0

Sim 1

15.c. Alguém lhe disse, ou você nota, se você range os seus dentes ou aperta os seus maxilares quando dorme a noite?

Não 0

Sim 1

15.d. Durante o dia, você range os seus dentes ou aperta os seus maxilares?

Não 0

Sim 1

15.e. Você sente dor ou rigidez nos seus maxilares quando acorda de manhã?

Não 0

Sim 1

15.f. Você apresenta ruídos ou zumbidos nos seus ouvidos?

Não 0

Sim 1

15.g. Você sente a sua mordida desconfortável ou incomum?

Não 0

Sim 1

16.a. Você tem artrite reumatóide, lúpus, ou qualquer outra doença artrítica sistêmica?

Não 0

Sim 1

16.b. Você conhece alguém na sua família que tenha qualquer uma destas doenças?

Não 0

Sim 1

16.c. Você já apresentou ou apresenta inchaço ou dor em qualquer das articulações que não sejam as articulações perto dos seus ouvidos (ATM)?

Não 0

Sim 1

[em caso de Não ter tido inchaço ou dor nas articulações, PULE para a pergunta 17.a.]

Se a sua resposta foi Sim,

16.d. É uma dor persistente que você vem tendo por pelo menos um ano?

Não 0

Sim 1

17.a. Você teve alguma injúria recente contra sua face ou seus maxilares?

Não 0

Sim 1

[em caso de Não ter tido injúria, pule para a pergunta 18]

Se sua resposta foi Sim,

17.b. Você teve dor nos maxilares antes da injúria?

Não 0

Sim 1

18. Durante os últimos 6 meses você teve dor de cabeça ou enxaquecas?

Não 0

Sim 1

19. Que atividades o seu problema atual dos maxilares impedem ou limitam?

a. Mastigar

Não 0

Sim 1

b. Beber

Não 0

Sim 1

c. Exercitar-se

Não 0

Sim 1

d. Comer alimentos duros

Não 0

Sim 1

e. Comer alimentos moles

Não 0

Sim 1

f. Sorrir/gargalhar

Não 0

Sim 1

g. Atividade sexual

Não 0

Sim 1

h. Limpar os dentes ou a face

Não 0

Sim 1

i. Bocejar

Não 0

Sim 1

j. Engolir

Não 0

Sim 1

k. Conversar

Não 0

Sim 1

l. Manter a sua aparência facial usual

Não 0

Sim 1

20. No último mês, o quanto você tem estado angustiado por:

a. Dores de cabeça

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

b. Perda de interesse ou prazer sexual

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

c. Fraqueza ou tontura

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

d. Dores no coração ou peito

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
--------------	----------	---------------	-------	--------------

0	1	2	3	4
e. Sensação de falta de energia ou lerdeza				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
f. Pensamentos sobre morte ou relacionados ao ato de morrer				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
g. Falta de apetite				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
h. Chorar facilmente				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
i. Culpar a si mesmo pelas coisas				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
j. Dores na parte inferior das costas				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
k. Sentir-se só				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4
l. Sentir-se triste				

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

m. Preocupar-se muito com as coisas

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

n. Sentir nenhum interesse pelas coisas

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

o. Náusea ou distúrbio gástrico

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

p. Músculos doloridos

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

q. Dificuldade em adormecer

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

r. Dificuldade em respirar

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

s. Acessos calor / frio

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

t. Dormência ou formigamento em partes do corpo

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

u. Inchaço/protuberância na sua garganta

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

v. Sentir-se desanimado sobre o futuro

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

w. Sentir-se fraco em partes do corpo

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

x. Sensação de peso nos braços ou pernas

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

y. Pensamentos sobre acabar com a sua vida

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

z. Comer demais

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

aa. Acordar de madrugada

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
--------------	----------	---------------	-------	--------------

0	1	2	3	4
bb. Sono agitado ou perturbado				
Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

cc. Sensação de que tudo é um esforço/sacrifício

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

dd. Sentimentos de inutilidade

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

ee. Sensação de ser enganado ou iludido

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

ff. Sentimentos de culpa

Nem um pouco	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
0	1	2	3	4

21. Como você classificaria os cuidados que tem tomado para com a sua saúde de uma forma geral?

Excelente 1

Muito bom 2

Bom 3

Satisfatório 4

Insatisfatório 5

22. Como você classificaria os cuidados que tem tomado para com a sua saúde oral?

Excelente 1

Muito bom 2

Bom 3

Satisfatório 4
Insatisfatório 5

23. Quando você nasceu?

Dia ____ Mês ____ Ano ____

24. Sexo masculino ou feminino?

Masculino ----- 1

Feminino ----- 2

25. Qual dos grupos abaixo melhor representa a sua raça?

Aleútas, Esquimó ou Índio Americano 1

Asiático ou Insulano Pacífico 2

Negro 3

Branco 4

Outro 5 _____

(favor especificar)

26. Alguns destes grupos representa a sua origem nacional ou ancestralidade?

Porto Riquenho 1

Cubano 2

Mexicano 3

Mexicano Americano 4

Chicano 5

Outro Latino Americano 6

Outro Espanhol 7

Nenhum acima 8

27. Qual o seu grau de escolaridade mais alto ou último ano de escola que você completou?

Nunca frequentou a escola / jardim de infância 00

Escola Primária 1 2 3 4

Escola Ginásial 5 6 7 8

Científico 9 10 11 12

Faculdade 13 14 15 16 17 18+

28a. Durante as últimas 2 semanas, você trabalhou no emprego ou negócio não incluindo trabalho em casa (inclui trabalho não remunerado em negócios/fazenda da família)?

Não 0

Sim 1

[Se a sua resposta foi Sim, pule para a pergunta 29]

Se a sua resposta foi Não,

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

Não 0

Sim 1

[Se a sua resposta foi Sim, PULE para a pergunta 29]

Se a sua resposta foi Não,

28c. Você estava procurando emprego ou de dispensa, durante aquelas duas semanas?

Sim, procurando emprego 1

Sim, de dispensa 2

Sim, ambos de dispensa e procurando emprego 3

Não 4

29. Qual o seu estado civil?

Casado (a) – esposa (o) em casa 1

Casado (a) – esposa (o) fora de casa 2

Viúvo (a) 3

Divorciado (a) 4

Separado (a) 5

Nunca casei 6

30. Qual a sua foi a sua renda doméstica durante os últimos 12 meses?

R\$ _____.____,____ (Reais, moeda brasileira)

Não preencher. Deverá ser preenchido pelo profissional

_____ US\$ 0 – US\$ 14,999

_____ US\$ 15,000 – US\$ 24,999

_____ US\$ 25,000 – US\$ 34,999

_____ US\$ 35,000 – US\$ 49,999

_____ US\$ 50,000 ou mais

31. Qual o seu CEP ? _____ - _____

**Eixo I. Condições Clínicas de Disfunção Temporomandibular
- Avaliação Clínica -**

Formulário de Exame

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

nenhum 0
direito 1
esquerdo 2
ambos 3

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

Direito		Esquerdo	
Nenhuma	0	Nenhuma	0
Articulação	1	Articulação	1
Músculos	2	Músculos	2
Ambos	3	Ambos	3

Examinador apalpa a área apontada pelo paciente, caso não esteja claro se é dor muscular ou articular

3. Padrão de Abertura

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

(especifique)

4. Extensão de movimento vertical incisivos maxilares utilizados 11 21

- a. Abertura sem auxílio sem dor ____ mm
- b. Abertura máxima sem auxílio ____ mm
- c. Abertura máxima com auxílio ____ mm
- d. Transpasse incisal vertical ____ mm

Tabela abaixo: Para os itens "b" e "c" somente

DOR MUSCULAR				DOR ARTICULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos	nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3	0	1	2	3
0	1	2	3	0	1	2	3

5. Ruídos articulares (palpação)

104

a. abertura

	Direito	Esquerdo
Nenhum	0	0
Estalido	1	1
Crepitação grosseira	2	2
Crepitação fina	3	3

Medida do estalido na abertura __ __ mm __ __ mm

b. Fechamento

	Direito	Esquerdo
Nenhum	0	0
Estalido	1	1
Crepitação grosseira	2	2
Crepitação fina	3	3

Medida do estalido de fechamento __ __ mm __ __ mm

c. Estalido recíproco eliminado durante abertura protrusiva

	Direito	Esquerdo
Sim	0	0
Não	1	1
NA	8	8

6. Excursões

- a. Excursão lateral direita __ __ mm
- b. Excursão lateral esquerda __ __ mm
- c. Protrusão __ __ mm

Tabela abaixo: Para os itens “a”, “b” e “c”

DOR MUSCULAR				DOR ARTICULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos	nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3	0	1	2	3
0	1	2	3	0	1	2	3
0	1	2	3	0	1	2	3

d. Desvio de linha média ____ mm

direito	esquerdo	NA
1	2	8

7. Ruídos articulares nas excursões

Ruídos direito

	Nenhum	estalido	Crepitação grosseira	Crepitação leve
Excursão Direita	0	1	2	3
Excursão Esquerda	0	1	2	3
Protrusão	0	1	2	3

Ruídos esquerdo

	Nenhum	estalido	Crepitação grosseira	Crepitação leve
Excursão Direita	0	1	2	3
Excursão Esquerda	0	1	2	3
Protrusão	0	1	2	3

INSTRUÇÕES, ÍTENS 8-10

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

0 = Sem dor / somente pressão
 1 = dor leve
 2 = dor moderada
 3 = dor severa

8. Dor muscular extra-oral com palpação

	DIREITO	ESQUERDO
a. Temporal (posterior) “parte de trás da têmpora”	0 1 2 3	0 1 2 3
b. Temporal (médio) “meio da têmpora”	0 1 2 3	0 1 2 3
c. Temporal (anterior) “parte anterior da têmpora”	0 1 2 3	0 1 2 3
d. Masseter (superior) “bochecha/abaixo do zigoma”	0 1 2 3	0 1 2 3
e. Masseter (médio) “bochecha/lado da face”	0 1 2 3	0 1 2 3
f. Masseter (inferior) “bochecha/linha da mandíbula”	0 1 2 3	0 1 2 3
g. Região mandibular posterior (estilo-hióide/região posterior do digástrico) “mandíbula/região da garganta”	0 1 2 3	0 1 2 3
h. Região submandibular (ptérigoide medial/supra-hióide/região anterior do digástrico) “abaixo do queixo”	0 1 2 3	0 1 2 3

9. Dor articular com palpação

	DIREITO	ESQUERDO
a. Polo lateral “por fora”	0 1 2 3	0 1 2 3
b. Ligamento posterior “dentro do ouvido”	0 1 2 3	0 1 2 3

10. Dor muscular intra-oral com palpação

	DIREITO	ESQUERDO
a. Área do pterigoide lateral “atrás dos molares superiores”	0 1 2 3	0 1 2 3
b. Tendão do temporal “tendão”	0 1 2 3	0 1 2 3

RESUMO DOS ACHADOS DO SUJEITO DA PESQUISA

Prontuário n° _____/200__

Dados demográficos

Idade _____ Gênero _____

Características relatadas pelo próprio paciente:

Estalido _____	SIM	NÃO
Rangimento _____	SIM	NÃO
Bruxismo/Apertamento noturno _____	SIM	NÃO
Bruxismo/Apertamento diurno _____	SIM	NÃO
Mordida desconfortável _____	SIM	NÃO
Rigidez muscular _____	SIM	NÃO
Zumbido nos ouvidos _____	SIM	NÃO

Axis I – Diagnóstico:

GRUPO I. Desordens Musculares (circule só uma resposta para o GRUPO I)

- A. Dor Miofascial (I.a.)
B. Dor Miofascial com abertura bucal limitada (I.b.)
C. Nenhum diagnóstico no GRUPO I

GRUPO II. Deslocamento de disco (circule só uma resposta p/ cada articulação para o GRUPO II)

Articulação DIREITA	Articulação ESQUERDA
A. Deslocamento de disco com redução (II.a.)	A. Deslocamento de disco com redução (II.a.)
B. Deslocamento de disco sem redução, com abertura limitada (II.b.)	B. Deslocamento de disco sem redução, com abertura limitada (II.b.)
C. Deslocamento de disco sem redução, sem abertura limitada (II.c.)	C. Deslocamento de disco sem redução, sem abertura limitada (II.c.)
D. Nenhum diagnóstico GRUPO II para ATM direita	D. Nenhum diagnóstico GRUPO II para ATM esquerda

GRUPO III. Outras condições da articulação (circule só uma resposta p/ cada articulação para GRUPO III)

Articulação DIREITA	Articulação ESQUERDA
A. Artralgia (III.a.)	A. Artralgia (III.a.)
B. Osteoartrite da ATM (III.b.)	B. Osteoartrite da ATM (III.b.)
C. Osteoartrose da ATM (III.c.)	C. Osteoartrose da ATM (III.c.)
D. Nenhum diagnóstico GRUPO III para ATM direita	D. Nenhum diagnóstico GRUPO III para ATM esquerda