



CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que o (a) aluno (a) Camila Avallone Bosso, RA 090619, esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "Efeito analgésico induzido pelo Nadolol na dor associada às Disfunções Temporomandibulares em mulheres usuárias de contraceptivo oral" no ano de 2012.

Concordo com a submissão do trabalho apresentado à Comissão de Graduação pelo aluno, como requisito para aprovação na disciplina DS833 - Trabalho de Conclusão de Curso.

Piracicaba, 01 de outubro de 2012.

Nádia Cristina Fávaro Moreira



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
Monografia de Final de Curso

Camila Avallone Bosso

**Efeito analgésico induzido pelo Nadolol na dor
associada às Disfunções
Temporomandibulares em mulheres usuárias
de contraceptivo oral**

UNICAMP

PIRACICABA

-2012-



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



Camila Avallone Bosso

Efeito analgésico induzido pelo Nadolol na dor associada às Disfunções Temporomandibulares em mulheres usuárias de contraceptivo oral

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP para obtenção do Diploma de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Nádia Cristina Fávaro Moreira

PIRACICABA

-2012-

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA – CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

B655e Bosso, Camila Avallone, 1990-
 Efeito analgésico induzido pelo Nadolol na dor associada
às Disfunções Temporomandibulares em mulheres usuárias
de contraceptivo oral / Camila Avallone Bosso. -- Piracicaba,
SP: [s.n.], 2012.

 Orientador: Nádia Cristina Fávaro Moreira.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) –
Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

 1. Articulação temporomandibular. 2. Disfunção
temporomandibular. 3. Hormônios sexuais. I. Moreira,
Nádia Cristina Fávaro. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III.
Título.

Dedicatória

Dedico este meu trabalho aos meus pais, Ellen Avallone Bosso e Stênio José Bosso, que me deram o meu bem mais precioso: minha vida. Obrigada por me incentivarem sempre a estudar e me darem a oportunidade de entrar em uma excelente faculdade!

Agradecimentos

Agradeço à Deus por me dar força para enfrentar todos os obstáculos.

À minha família por estar sempre presente, me apoiando.

Aos meus amigos com quem ri, chorei, e que foram muito importantes ao longo desses 4 anos em que aprendi muito com eles .Em especial Luis Fernando Vidal Sacomani , Lucas Malvezzi, Cinthia Mondoni , Cintia Santa Rosa, Camila Alvarez de Siqueira , Aline Carvalho Giroto , Melissa Ruivo, Angelina Serafini Bergamin e Franciele de Lara Souza. Muito obrigada, vocês sempre farão parte das minhas conquistas!

À minha orientadora e amiga Nádia Cristina Fávaro Moreira, por me aceitar nesse trabalho e ampliar meu conhecimento, por sempre me ajudar com carinho dedicação e paciência.

Aos voluntários da nossa pesquisa pois sem sua colaboração esse trabalho não existiria.

À professora Cláudia Herrera Tambeli pela oportunidade de expandir meus conhecimentos.

Aos funcionários Carlos Alberto Feliciano e Eliete Riguetto por me ajudarem sempre com boa vontade e disposição;

À todas as pessoas que participaram e contribuíram para realização de nosso trabalho, direta ou indiretamente, meu agradecimento;

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu diretor, Jacks Jorge Junior, e especialmente ao Departamento de Ciências Fisiológicas, por me proporcionar um importante rumo ao crescimento científico e profissional.

"Mantenha seus pensamentos positivos, porque seus pensamentos tornam-se suas
palavras.
Mantenha suas palavras positivas, porque suas palavras tornam-se suas atitudes.
Mantenha suas atitudes positivas, porque suas atitudes tornam-se seus hábitos.
Mantenha seus hábitos positivos, porque seus hábitos tornam-se seus valores.
Mantenha seus valores positivos, porque seus valores...
Tornam-se seu destino."

Mahatma Gandhi

RESUMO

As disfunções temporomandibulares (DTM) são condições dolorosas que envolvem a articulação temporomandibular (ATM) e os músculos mastigatórios. Essas condições apresentam maior prevalência, severidade e duração no sexo feminino e são comumente associadas à inflamação. Apesar das drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) serem frequentemente utilizadas no controle de dores inflamatórias, muitos pacientes podem apresentar intolerância ao tratamento prolongado e nem todos os pacientes com dor inflamatória na ATM respondem aos efeitos de tais medicamentos. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a contribuição desse componente simpático na dor e alodínia associada à DTM de mulheres fazendo uso de contraceptivo oral através do uso de β -bloqueador Nadolol. As voluntárias portadoras de DTM receberam medicamento β -bloqueador seis dias por mês durante um mês, em duas fases, uma com ingestão do contraceptivo oral e outra na fase menstrual. A dor associada à DTM foi avaliada através da utilização da escala visual analógica e a alodínia através da avaliação da medida da abertura bucal e da mínima pressão necessária para causar dor nos músculos temporal anterior masseter e na região da ATM. Tanto a dor como a alodínia foram avaliadas com ou sem ingestão de medicamentos. Houve uma redução significativa da dor no terceiro dia de medicamento quando comparado à coleta controle, enquanto houve um aumento significativo nos parâmetros de abertura bucal e algometria no terceiro dia de medicamento quando comparado à coleta controle. O estudo proposto pode contribuir com o tratamento da dor associada à DTM, uma vez que tem potencial para oferecer uma nova opção farmacológica levando em consideração o status hormonal da paciente, o que contribuirá para a obtenção de um maior índice de sucesso com a utilização do mesmo.

Palavras chaves: Articulação Temporomandibular, Beta-bloqueadores, Analgesia

Abstract

Temporomandibular disorders (TMD) are pain conditions that affect the temporomandibular joint (TMJ) and masticatory muscles. These conditions present higher prevalence, severity and duration in females and appear to be associated with inflammation. Although non-steroidal anti-inflammatory drugs have been frequently used in the control of inflammatory pains, many patients may be intolerant to the prolonged treatment and some of them may not respond to the effect of these medications. Thus, the aim of this study was to evaluate the sympathetic component contribution on pain and allodynia associated with TMD in women using oral contraceptive through the use of β -blocker Nadolol. The volunteers suffering from TMD received β -blocker medication six days in two phases for a month, with ingestion of oral contraceptive and other in menstrual phase. The pain associated with TMD was assessed by using a visual analogue scale and allodynia by assessing the extent of mouth opening and the minimum pressure necessary to cause pain in anterior temporal and masseter muscles and in the temporomandibular joint region. Both the pain and allodynia was assessed with or without drug intake. There was a significant reduction in pain on the third day of drug when compared to control, while there was a significant increase in the parameters of mouth opening and algometry in the third day of drug when compared to the control. The proposed study can contribute to the treatment of pain associated with DTM, since it has the potential to provide a new pharmacological option considering the patient's hormonal status, which will help to obtain a higher success rate.

Keywords: Temporomandibular Joint, Beta-blockers, Analgesia.

Sumário

I. Resumo	vii
II. Abstract	viii
III. Introdução	01
IV. Justificativa	05
V. Materiais e Métodos	05
VI. Resultados	14
VII. Discussão	16
VIII. Figuras e Legendas	20
IX. Conclusões	24
X. Referências Bibliográficas	25
XI. Anexo	32

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As disfunções temporomandibulares são condições dolorosas que envolvem a articulação temporomandibular (ATM) e os músculos mastigatórios, e que afetam mais de 12% da população (Carlsson, 1999; Dworkin et al., 1990; Von Korff et al., 1988), com maior prevalência, severidade e duração no sexo feminino (Riley and Gilbert, 2001). Essas condições resultam principalmente de trauma agudo, desarranjo interno ou artrites, e são comumente associadas à inflamação aguda ou crônica (Alstergren and Kopp, 2000; Suzuki et al., 2003).

As condições inflamatórias da ATM promovem a sensibilização de nociceptores periféricos desta região (Alstergren and Kopp, 2000; Kopp, 2001; Nordahl et al., 2000; Oliveira et al., 2005; Raja et al., 1988) e de neurônios nociceptivos centrais do complexo sensorio-nuclear trigeminal do tronco encefálico (Dubner and Ren, 2004; Iwata et al., 1999; Sessle, 2000). Tanto a sensibilização periférica como a central são caracterizadas por aumento da excitabilidade da membrana neuronal causada por mediadores inflamatórios liberados no local da lesão (Alstergren and Kopp, 2000; Kopp, 2001; Suzuki et al., 2003) e por neuropeptídeos e aminoácidos excitatórios liberados no complexo sensorio-nuclear trigeminal do tronco encefálico, respectivamente (Bakke et al., 1998; Bereiter and Benetti, 1996; Cairns et al., 2001; Yu et al., 1996). Nessas situações, o limiar nociceptivo diminui resultando em alodínia, ou seja, dor desencadeada pela aplicação de um estímulo não doloroso (Alstergren and Kopp, 2000) e hiperalgesia, ou seja, um aumento da dor já instalada em resposta a aplicação de um estímulo doloroso (De Laat et al., 1998). Alguns dos mediadores inflamatórios liberados no local da lesão que contribuem para a alodínia e hiperalgesia, incluindo as prostaglandinas E_2 , estão presentes em alta concentração no fluido sinovial de pacientes que apresentam dor na ATM (Kopp, 2001). Drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) são freqüentemente utilizadas no controle de dores inflamatórias (Dionne, 1997; List et al., 2003; Ta and Dionne, 2004). A ação analgésica dessas drogas resulta do bloqueio da síntese das prostaglandinas, prevenindo assim a sensibilização periférica dos nociceptores (Ferreira, 1972; Ferreira, 2002). No entanto, muitos pacientes podem apresentar intolerância ao tratamento prolongado com AINEs e nem todos os pacientes com dor inflamatória na ATM respondem aos efeitos de tais medicamentos (Ta and Dionne, 2004).

Sabe-se que a dor inflamatória possui um componente simpático (Levine et al., 1986; Nakamura and Ferreira, 1987) que pode predominar em casos com menor sensibilidade aos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).

Com relação ao envolvimento dos β -adrenoceptores na hiperalgesia da ATM sabe-se que as aminas simpatomiméticas são liberadas no local da lesão articular onde contribuem com o desenvolvimento de hiperalgesia na ATM de ratos através da ativação de adrenoceptores β_2 localizados nessa região, mas não de adrenoceptores β_1 (Rodrigues et al., 2006). Em outro trabalho foi demonstrado que durante a inflamação na ATM de ratos a ativação de adrenoceptores β_2 , mas não β_1 , localizados na região da ATM, induz a sensibilização necessária para ocorrência de dor pelo fator de crescimentos neural (Pelegriini-da-Silva et al., 2008). E mais recentemente demonstrou-se a participação dos adrenoceptores β_1 , β_2 e β_3 na nocicepção induzida por formalina na ATM de ratos, efeito que pôde ser revertido com a administração dos antagonistas específicos destes receptores (Fávaro-Moreira et al., 2012).

Dados publicados recentemente (Nackley et al., 2007) demonstram que a inibição da enzima catecol-o-metil-transferase (COMT), que metaboliza as catecolaminas, induz hiperalgesia mecânica e térmica na pata de ratos semelhante à induzida pela administração do agente inflamatório carragenina. Esse efeito induzido pela inibição da COMT foi bloqueado pela administração conjunta de antagonista de receptor adrenérgico β_2 e β_3 , mas não de β_1 . Esses dados, juntamente com dados previamente publicados (Aley et al., 2001; Khasar et al., 1999a; Khasar et al., 1999b) indicam o envolvimento do adrenoceptor β_2 em estados hiperalgésicos e demonstram pela primeira vez a participação dos receptores β_3 na hiperalgesia.

Clinicamente, a utilização de beta bloqueadores no tratamento da dor na ATM é um alvo em potencial, uma vez que a ATM possui rica inervação simpática (Kido et al., 2001; Widenfalk and Wiberg, 1990; Yoshino et al., 1998), e a modulação da dor por esta via poderia contribuir para o tratamento de pacientes que apresentam dor inflamatória nessa região e que não respondem bem ao uso dos AINEs (Ta and Dionne, 2004).

Recentemente, um estudo clínico demonstrou que mulheres com DTM ou fibromialgia podem apresentar função adrenérgica desregulada, o que contribui com a severidade de dor corporal. Essas mulheres com DTM ou fibromialgia

apresentaram uma diminuição do número de sítios dolorosos espalhados pelo corpo, uma diminuição da dor proveniente dessas regiões e uma diminuição da dor induzida por isquemia do braço após a administração endovenosa de beta-bloqueador não seletivo propranolol indicando a participação dos adrenoreceptores beta 1 e/ou 2 na dor clínica em geral (Light et al., 2009). Posteriormente, um estudo demonstrou uma tendência na melhora da intensidade da dor em pacientes com DTM como efeito terapêutico do tratamento com Propranolol (Tchivileva et al., 2010).

Os β -bloqueadores já são vastamente utilizados no tratamento da enxaqueca sendo que esta condição e a dor da ATM apresentam algumas características em comum. Por exemplo, tanto a enxaqueca (O'Brien et al., 1994; Stewart et al., 1994; Rasmussen, 1995) quanto à dor da ATM (Dworkin et al., 1990; LeResche, 1997) apresentam maior prevalência, severidade e duração em mulheres, durante o período reprodutivo (Stewart et al., 1992), o que sugere que essas duas condições dolorosas são moduladas por fatores hormonais.

Se as diferenças hormonais endógenas parecem ter um papel na modulação da dor nas DTMs e nas enxaquecas (Martinez-Gomez et al., 1994; LeResche, 1997), então talvez hormônios reprodutivos exógenos (por exemplo, contraceptivos orais, terapias de reposição hormonal pós-menopausa) também possam modular estas condições específicas. A influência dos hormônios exógenos especificamente com relação à dor na ATM ainda é contraditória na literatura. Embora alguns estudos mostrem um baixo uso de contraceptivos orais em mulheres com DTM quando comparadas ao grupo controle (Marbach et al., 1988), outro estudo comparando o histórico de uso de contraceptivo oral entre mulheres com ou sem DTM revelou um significativo alto uso de hormônios entre os casos em tratamento (Abubaker, 1992). Em outro estudo foi demonstrado que a prescrição de estrógeno exógeno na forma de reposição estrogênica na menopausa ou uso de contraceptivos orais durante o período reprodutivo pode aumentar a probabilidade do encaminhamento para tratamento de DTM (LeResche, 1997). Além disso, curiosamente, a literatura vem sugerindo que, apesar de apresentar uma maior sensibilidade dolorosa (Martinez-Gomez et al., 1994; LeResche, 1997), o sexo feminino parece ser mais sensível aos efeitos analgésicos e colaterais decorrentes da administração sistêmica de

medicamentos analgésicos, sugerindo que hormônios sexuais endógenos ou exógenos também podem modular esses efeitos em alguns medicamentos.

Portanto, é possível que o efeito de beta bloqueadores no tratamento da dor da ATM seja influenciado por variações hormonais exógenas, sugerindo que doses dos medicamentos beta-bloqueadores devem ser diferenciadas nas mulheres considerando o status hormonal para obtenção do efeito analgésico mais eficiente.

OBJETIVOS

Objetivos gerais:

Testar a hipótese de que o uso de β -bloqueador, já utilizado no tratamento de enxaquecas, diminui a dor e a alodínia associada à disfunção temporomandibular em mulheres fazendo uso de Contraceptivo Oral.

Objetivos específicos:

1- Testar a hipótese de que o uso do β -bloqueador Nadolol, comumente utilizado no tratamento de enxaquecas, diminui a dor e a alodínia associada à disfunção temporomandibular em humanos;

2- Verificar se os hormônios sexuais exógenos (através do uso de Contraceptivos Orais) afeta o efeito do β -bloqueador Nadolol na dor e alodínia associadas à disfunção temporomandibular em mulheres fazendo uso do contraceptivo oral e ao fim do ciclo quando cessão a ingestão do mesmo.

JUSTIFICATIVA

O estudo proposto poderá contribuir com o tratamento da dor associada à disfunção temporomandibular, uma vez que tem potencial para oferecer uma nova opção farmacológica para o tratamento da mesma. Portanto, consideramos que a proposta do estudo é de grande relevância clínica, principalmente no que diz respeito ao tratamento de pacientes que não respondem bem ao tratamento com antiinflamatórios não esteroidais. Ainda, o tratamento proposto levará em consideração o status hormonal da paciente o que contribuirá para a obtenção de um maior índice de sucesso com a utilização do mesmo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Voluntários

A amostra foi composta por 10 pacientes do sexo feminino da Triagem da Área de Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, que apresentam disfunção acompanhada de dor na região da ATM, entre as idades de 18 e 48 anos. O grupo experimental, ou seja, o grupo com disfunção temporomandibular (DTM), foi selecionado pelo critério de diagnóstico para pesquisa com disfunção temporomandibular (Dworkin and

LeResche, 1992). As pacientes selecionadas deveriam estar cientes e consentir em participar dos procedimentos, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas.

A seleção das participantes foi feita de acordo com o seguinte critério de inclusão e exclusão:

Tabela I: Critérios de inclusão

1. Pacientes com DTM que apresentavam sintomatologia por no mínimo três meses e que estivessem incluídas no critério de diagnóstico para pesquisa com disfunção temporomandibular (“Research Diagnostic Criteria”, RDC) para dor miofascial (Grupo Ia ou Ib), artralgia e osteoartrite da ATM (grupos IIIa e b do RDC). A descrição do critério de diagnóstico para pesquisa sobre disfunção temporomandibular (RDC/TMD) encontra-se no próximo item de material e métodos;
2. Pacientes do sexo feminino que faziam uso de contraceptivos orais combinados (estrógeno e progesterona) de baixa dose, por no mínimo 2 meses;

Tabela II: Critérios de exclusão

1. Pacientes utilizando os seguintes medicamentos com menos de uma semana de antecedência do início desta pesquisa: opiídeos, anticonvulsivantes e antidepressivos;
2. Pacientes apresentando sinais e sintomas de osteoartrose (grupo IIIc);
3. Pacientes com mais de dois dentes posteriores ausentes (excluindo o terceiro molar) ou usuários de próteses removíveis;
4. Pacientes com história de trauma (contusão, fratura) ou uma das seguintes doenças: doenças sistêmicas (artrite reumatóide, fibromialgia), problemas neurológicos (neuralgia trigeminal), dores de cabeça, hipertensão, distúrbios ginecológicos (endometriose);
5. Pacientes que tenham utilizado drogas (excesso de álcool) ou medicamentos (medicamentos antidepressivos, medicamentos para terapia de reposição hormonal no caso das mulheres incluídas no grupo que não faz uso de contraceptivos orais) nos últimos dois meses;
6. Pacientes grávidas ou com menos de um ano de período de pós-parto e lactação;

7. Pacientes apresentando os sintomas ou com história de doenças renais, hepáticas ou doenças cardiovasculares, síndrome de pólipos nasal, angioedema, reativo ao Ácido acetilsalicílico ou a outros antiinflamatórios não-esteróides, uma vez que estas são contra-indicações ao uso do Nadolol.

Procedimentos

As voluntárias foram primeiramente classificadas dentro do critério de inclusão e exclusão para a pesquisa. Inicialmente, as voluntárias foram submetidas a uma anamnese através de entrevista, na qual foi verificado o histórico médico, histórico dental e hábitos das voluntárias. As interessadas em participar do estudo preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido após o completo esclarecimento dos objetivos da pesquisa. Estas voluntárias foram examinadas por um examinador calibrado, usando os procedimentos descritos no RDC/DTM (Dworkin and LeResche, 1992) para confirmar se a mesma estava classificada ou não dentro do RDC/DTM (Grupo Ia, Ib, IIIa ou b) para dor miofascial, artralgia ou artrite. Em síntese, o RDC para as DTMs é dividido em dois eixos. O primeiro eixo envolve os aspectos clínicos da DTM (anexo I), enquanto que o segundo eixo avalia as condições psicológicas (anexo II). A abordagem do segundo eixo possibilita que o diagnóstico físico seja coordenado com a avaliação do estresse psicológico e da disfunção psicossocial associada com as DTM. Como o RDC para DTM é internacionalmente reconhecido como ferramenta adotada para pesquisa das DTMs, as metodologias dos eixos e suas regras serão adotadas neste estudo.

O protocolo clínico do RDC/DTM está extensivamente descrito na literatura, mas uma pequena descrição dos possíveis diagnósticos é feita a seguir:

Primeiro eixo:

Grupo I: Desordens musculares:

I.a. Dor miofascial.

I.b. Dor miofascial com abertura limitada.

Grupo II: Deslocamento de disco:

II.a. Deslocamento de disco com redução.

II.b. Deslocamento de disco sem redução, com limitação na abertura bucal.

II.c. Deslocamento de disco sem redução, sem limitação na abertura bucal.

Grupo III: Artralgia, Artrite e Artrose:

III.a. Artralgia.

III.b. Osteoartrite da ATM.

III.c. Osteoartrose da ATM.

Os principais parâmetros psicológicos do segundo eixo como ansiedade, depressão e sintomas somáticos foram avaliados usando um questionário de verificação dos sintomas conhecido como questionário dos 90 sintomas. (Symptom Checklist 90 Revised - SCL-90) (Derogatis, 1983).

Diário

As voluntárias foram instruídas a completar um diário duas vezes ao dia, anotando qualquer eventualidade como a ingestão do medicamento analgésico ao qual a voluntária está habituada, efeitos colaterais, ou qualquer outra informação que a voluntária considerasse relevante. O coordenador da pesquisa dará ênfase na importância do correto preenchimento do diário, como parte de um procedimento rotineiro realizado pelas voluntárias.

Avaliação da dor e da alodínia

Com base nas informações referentes ao início do ciclo menstrual e período de duração do ciclo, a avaliação referente à abertura bucal e algometria dos músculos temporal anterior e masseter e região da ATM bilateral puderam ser programada para o próximo mês nas voluntárias com DTM (sendo que neste mês foi administrado o tratamento). Estes registros foram realizados em duas fases do ciclo menstrual, uma durante o uso do contraceptivo e outra ao fim do ciclo quando cessam a ingestão do mesmo.

A dor associada à disfunção temporomandibular foi quantificada através da escala visual analógica (VAS), onde a intensidade dolorosa está associada com os termos “nenhuma dor” e “pior dor possível”.

Escala Visual Analógica:

0	10
NENHUMA DOR	PIOR DOR POSSÍVEL

Para quantificação da alodínia foram utilizados os parâmetros de abertura bucal e mínima pressão necessária para causar dor na região dos músculos temporal e masseter e da ATM. A abertura bucal foi verificada através de um paquímetro; a mínima pressão necessária para causar dor na região da ATM foi quantificada através de um Algômetro de pressão eletrônico (Somedic Algometer, Sweden) com uma ponta emborrachada de 1 cm² de diâmetro montada em um transdutor de força. O instrumento é calibrado no início de cada sessão.



O Algômetro mensura o momento em que o estímulo de pressão aplicado à pele na região de temporal anterior, masseter e ATM muda de uma sensação de pressão para uma sensação dolorosa. Antes do início das medições as voluntárias foram cuidadosamente instruídas com relação a todo o procedimento e algumas mensurações prévias foram realizadas em suas mãos para que elas se habituem aos procedimentos. As voluntárias permaneceram adequadamente sentadas em uma cadeira, com o tronco ereto e dorso completamente apoiado, olhos abertos e braços apoiados sobre os membros inferiores, e foram incentivadas a relaxar os músculos elevadores da mandíbula até a posição de repouso mandibular. Durante os registros a cabeça das voluntárias era suportada pela mão do operador do lado oposto à pressão aplicada na região de temporal anterior, masseter e ATM. Durante as mensurações o Algômetro é mantido perpendicular à pele. A pressão é progressivamente aumentada até que a sensação de dor seja experimentada. Neste momento a voluntária foi instruída a pressionar o dispositivo de “push button” e o examinador imediatamente retirou o Algômetro (Lazarou *et al.*, 2009). O examinador é cego para a leitura do Algômetro digital (a qual é registrada em computador). A avaliação da mínima pressão necessária para causar dor foi realizada bilateralmente (Farella *et al.*, 2000). Quatro medições foram feitas para cada registro com 20 segundos de intervalo para descanso entre cada registro, prevenindo assim somação temporal (Nie *et al.*, 2006). Como a primeira medição de cada sessão geralmente foi maior que as consecutivas mensurações (Wolff & Jarvik, 1964;

Schoenen *et al.*, 1991; Isselee *et al.*, 1997), a primeira foi descartada e foi feita a média dos três registros consecutivos para obtenção da medida da menor pressão necessária para causar dor.

Um treinamento foi realizado antes do início da aquisição dos dados, para familiarizar o indivíduo com o procedimento experimental.

As avaliações foram feitas antes e após o tratamento farmacológico para voluntárias com DTM. Nos dias de avaliação foram realizados exames para o monitoramento dos sinais vitais (aferição da pressão arterial e verificação da frequência cardíaca) e anotados eventuais efeitos adversos relatados espontaneamente. As coletas foram sempre realizadas na mesma sala com uma temperatura constante, pelo mesmo experimentador e aproximadamente no mesmo período do dia.

A intensidade da dor foi relacionada aos valores, em centímetros, medidos a partir do início da Escala Visual Analógica (sem dor) até o ponto marcado pelo voluntário. A mensuração da abertura bucal foi feita em milímetros, da mínima pressão necessária para causar dor na região da ATM em Kilopascal (KPa) em Newton (N).

Drogas

A droga de escolha foi o Nadolol (nome comercial Corgard[®]), um bloqueador de receptores β -adrenérgicos de segunda geração, inespecífico para receptores β_1 e β_2 . O medicamento encontra-se devidamente registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As indicações convencionais do medicamento Nadolol são angina do peito, arritmias e prolapso da válvula mitral, hipertensão, enxaqueca e hipertireoidismo (Tireotoxicose).

Esses medicamentos beta-bloqueadores já são amplamente utilizados no tratamento profilático de enxaqueca. Estudos feitos anteriormente por Garcia-Monco (Garcia-Monco *et al.*, 2007), demonstraram que a dose do medicamento Nadolol que propicia uma boa relação risco-benefício é de 40 mg por dia. Esta dose é baixa, mas promove resultados esperados em suas indicações convencionais com a vantagem de reduzir os efeitos colaterais. Dessa forma, esta foi a dose de escolha para o tratamento de DTM. O Corgard[®] na dose de 40 mg, apresentando-se em embalagem com 30 comprimidos de 40 mg. O medicamento foi utilizado uma vez ao

dia, por três dias, para verificar se há somação do efeito do Nadolol nos parâmetros que foram avaliados. Isso porque se espera um aumento da concentração sérica deste medicamento, uma vez que sua meia-vida varia entre 15 a 22 horas (Rumiantsev et al., 1997). Houveram dois períodos distintos de medicação por mês para mulheres com DTM (menstrual e fazendo uso de contraceptivo oral), durante um mês. Voluntárias sem DTM não receberam medicamentos. O medicamento foi administrado via oral às 8:00 horas da manhã e a avaliação foi feita por volta de 3 horas após a ingestão do medicamento, ou seja, às 11:00 horas. Isso porque foi demonstrado que o medicamento Nadolol possui concentrações séricas máximas usualmente após 3 a 4 horas depois da administração oral da droga (Kostis, 1990; Rumiantsev et al., 1997).

Efeitos colaterais já relatados em relação ao medicamento Nadolol (não necessariamente relacionados com a dose de 40 mg por dia) foram bradicardia, fadiga, tontura, sonolência, distúrbios intestinais, frio nas extremidades, exacerbação de dificuldades respiratórias e de problemas cardíacos-circulatórios; em relação ao medicamento Alivium os efeitos colaterais já relatados (não necessariamente relacionados com a dose de 400 mg por dia) foram desconfortos gastro-intestinais (náuseas e vômitos, diarreia, constipação intestinal e dor epigástrica). Efeitos colaterais relatados em que muitas vezes não se estabeleceu relação causal com o Nadolol foram sintomas de hipotensão e alterações do ritmo cardíaco, falência cardíaca, aparecimento isolado de bloqueio cardíaco de primeiro e terceiro grau, intensificação do bloqueio AV, parestesias, sedação e alteração do comportamento, broncoespasmo, náusea, anorexia, edema, flatulência, agranulocitose, trombocitopenia, púrpura não trombocitopênica, febre combinada com irritação da orofaringe, laringoespasmo, dificuldade respiratória, erupção cutânea, prurido, cefaléia, boca, olhos ou pele seca, impotência ou diminuição da libido, edema facial, aumento de peso, voz pastosa, tosse, obstrução nasal, sudorese, visão borrada, zumbido no ouvido, alopecia reversível raramente.

Delineamento Experimental

O grupo experimental foi formado por 10 mulheres usuárias de Contraceptivo Oral com DTM na fase menstrual e posteriormente durante o período de uso do CO. Cada voluntária com DTM foi submetida ao tratamento, e as comparações foram

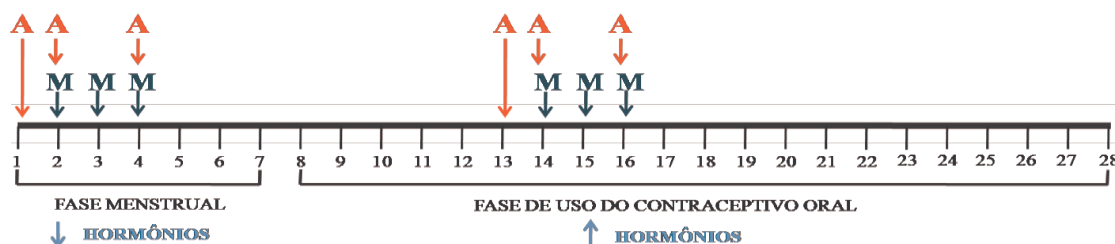
feitas para o mesmo indivíduo a fim de diminuir as variáveis que podem influenciar os resultados. O medicamento foi ingerido na fase menstrual e na fase com uso do contraceptivo oral. Após o período no qual se esperava que o tratamento fizesse efeito o mesmo examinador fez a avaliação e anotou quantitativamente as alterações numa ficha. Esta ficha foi entregue à um segundo examinador que conhecia o tratamento empregado e poderia assim analisar essas alterações de maneira imparcial.

A avaliação da alodínia (abertura bucal e da mínima pressão necessária para causar dor na região de temporal anterior, masseter e ATM) foi realizada um dia antes do início da medicação, no primeiro e no terceiro dia de medicação (término do tratamento). As mulheres em fase menstrual foram avaliadas no primeiro dia da menstruação, iniciaram a medicação no segundo dia da menstruação e foram avaliadas no segundo e quarto dia após o início da menstruação. As mulheres no período de uso do contraceptivo oral foram avaliadas no sexto dia após o início do uso do contraceptivo oral, iniciaram a medicação no sétimo dia (medicação foi utilizada por 3 dias) e foram avaliadas no sétimo e nono dia após o início do uso do contraceptivo oral.

Figura três:

Mulher com DTM com contraceptivo oral:

Tratamento com Nadolol (dias 2, 3, 4, 14, 15 e 16) e avaliações (A = avaliação, M = medicamento Nadolol):



Análise estatística

Os valores da escala visual analógica, de abertura bucal e de algometria dos músculos temporal anterior e masseter e da região da ATM, um dia antes e no

primeiro e terceiro dias após utilização dos tratamentos foram comparados pelo teste ANOVA para dados repetitivos e teste Tukey.

Para comparar o efeito dos tratamentos entre as fases os dados foram comparados através de Two Way ANOVA e teste Tukey. Em todas as análises realizadas foram considerados os valores de $P < 0,05$.

Resultados

Efeito do beta-bloqueador Nadolol sobre a dor associada à Disfunção Temporomandibular de mulheres na fase menstrual e na fase de uso do contraceptivo oral.

Com o intuito de verificar o efeito do beta bloqueador não específico Nadolol sobre a dor associada às Disfunções Temporomandibulares de mulheres usuárias de contraceptivo oral foi utilizada a escala visual analógica (VAS), onde a intensidade dolorosa está associada com os termos “nenhuma dor” e “pior dor possível”.

As voluntárias apresentaram, na mensuração basal, no primeiro dia, maior sensibilidade dolorosa associada às disfunções Temporomandibulares na fase menstrual quando comparada à fase com uso do contraceptivo oral (Figura 1, $p < 0,05$, teste T de student).

Todas as voluntárias com DTM apresentaram uma diminuição significativa da dor no primeiro e terceiro dia de medicamento quando comparados à mensuração basal (Figura 1, $p < 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey). No entanto, não houve diferença na sensibilidade entre o primeiro e terceiro dias de medicamento, tanto na fase menstrual como na fase com contraceptivo oral (Figura 1, $p > 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey).

Efeito do beta-bloqueador Nadolol sobre a alodínia relacionada à Disfunção Temporomandibular em mulheres na fase menstrual e na fase de uso do contraceptivo oral.

Com o intuito de verificar o efeito do beta bloqueador não específico Nadolol sobre a alodínia da ATM de mulheres usuárias de contraceptivo oral foi avaliada a abertura bucal e a menor pressão necessária para causar dor nos músculos temporal e masseter e na região da ATM.

A abertura bucal foi dividida em abertura bucal sem a sensação de dor e máxima abertura. Todas as voluntárias com DTM apresentaram um aumento significativo da abertura bucal no terceiro dia de medicamento quando comparados à mensuração basal (Figura 2, $p < 0,05$, teste Tukey), enquanto a mensuração do terceiro dia de medicamento não foi significativamente maior quando comparada ao segundo (Figura 2, $p > 0,05$, teste Tukey).

A menor pressão necessária para causar dor na região do temporal anterior, masseter e ATM bilateral registrada através da algometria destas estruturas apresentou um aumento significativo após o tratamento com Nadolol em comparação á algometria da coleta inicial tanto na fase menstrual (Figura 3A, $p < 0,05$, teste Tukey) quanto na fase com uso do CO (Figura 3B, $p < 0,05$, teste Tukey). No entanto, a algometria do terceiro dia não apresentou diminuição significativa com relação á algometria do primeiro dia de tratamento (Figura 3A e 3B, $p > 0,05$, teste Tukey).

Por fim, não houve diferença significativa na abertura bucal, força de mordida e algometria dos músculos e da região da ATM quando comparados os resultados de mulheres na fase menstrual e na fase com uso de contraceptivo oral (Figura 3A e 3B, $p > 0,05$, teste Tukey).

Discussão

Neste estudo pudemos confirmar a participação de adrenoceptores β_1 e/ou β_2 na sensibilidade dolorosa associada às Disfunções Temporomandibulares. Os resultados encontrados são consistentes com a densa inervação simpática da ATM por fibras vindas de células do gânglio cervical superior (Widenfalk and Wiberg, 1990; Yoshino *et al.*, 1998; Kido *et al.*, 2001) de onde provavelmente as catecolaminas são liberadas. Este componente simpático da inflamação da ATM pode estar predominando em alguns pacientes que apresentam dor na ATM e talvez explique porque alguns desses pacientes não respondem ao tratamento analgésico com AINES.

Estes dados também estão de acordo com outros dados publicados por Light *et al.*, 2009, que demonstram uma diminuição do número de sítios dolorosos espalhados pelo corpo, uma diminuição da dor proveniente dessas regiões e uma diminuição da dor induzida por isquemia do braço após a administração endovenosa de beta-bloqueador não seletivo propranolol em pacientes com Fibromialgia ou DTM. Em outro estudo, Tchivileva *et. al*, 2010, demonstraram uma tendência de melhora com relação à sensibilidade dolorosa de pacientes com DTM após o tratamento com beta-bloqueador não específico Propranolol. Este mesmo estudo demonstra ainda que a resposta ao tratamento com este medicamento pode possuir bases genéticas. Foram descritos três grandes haplotipos da enzima catecol-o-metil-transferase (COMT), designados como sendo um de baixa sensibilidade à dor (low pain sensitive-LPS), um de média sensibilidade à dor (average pain sensitive-APS) e um de alta sensibilidade à dor (high pain sensitive-HPS), preditores do risco do início de dor relacionada à DTM. O haplotipo LPS produz os maiores níveis de atividade enzimática da COMT, resultando em uma maior degradação das catecolaminas. Assim, o medicamento Propranolol apresentou uma melhora mais significativa em sujeitos que não possuem o haplotipo LPS da COMT, ou seja, com uma menor atividade da COMT e uma maior biodisponibilidade das catecolaminas, um efeito intermediário em heterozigotos e aparentemente nenhum efeito benéfico em sujeitos homozigotos.

Também pudemos verificar o papel do medicamento Nadolol na sensibilidade dolorosa, através da redução significativa da dor reportada pelos voluntários através da Escala Visual Analógica (VAS) após três dias do tratamento com o beta-

bloqueador. Sabe-se que o uso do medicamento contraceptivo oral influencia por si só na sensibilidade dolorosa de mulheres com DTM, ocorrendo uma dor persistente durante os ciclos menstruais, que pode representar um dos vários efeitos adversos induzidos pela terapia de reposição de estrógeno ou uso de CO em sujeitos sensíveis, diferente das não usuárias que apresentam flutuações na percepção dolorosa durante os períodos do ciclo (Aylward *et.al*, 1974; Kudrow *et.al*, 1975; Bagshaw, 1995; Cupini *et.al*, 1995). Ainda assim, foi possível verificar uma sensibilidade dolorosa significativamente maior no período menstrual quando comparada ao período com uso do CO, o que está de acordo com a variação sistemática da dor associada à DTM através do ciclo menstrual, com o aumento da dor durante o período menstrual, período caracterizado por baixo ou rápido decréscimo nos níveis de estradiol (LeResche *et.al*, 2003).

No entanto, é sempre possível que algum viés na sensibilidade dolorosa e nos sintomas reportados tenha sido introduzido pelas próprias expectativas das voluntárias sobre os sintomas que “deveriam” ocorrer durante o ciclo menstrual. Por exemplo, juntamente com o declínio dramático do estradiol e da progesterona durante os dias que precedem a menstruação, muitas mulheres experimentam numerosas modificações físicas e emocionais como inchaços, cólicas, dor, fadiga, irritabilidade e tristeza. Para muitas mulheres a antecipação, presença, severidade e combinação desses sintomas são extremamente estressantes e podem contribuir para um aumento na resposta ao VAS na fase menstrual (Vignolo *et.al*, 2008).

Mulheres usuárias de CO foram incluídas neste estudo pois sabe-se que mulheres usuárias de CO possuem níveis hormonais relativamente estáveis gerados por este medicamento quando comparados à maior variabilidade hormonal entre mulheres não usuárias. Além disso, o uso do contraceptivo oral previne a influência do ciclo menstrual na percepção dolorosa experimental (Sherman *et.al*, 2005; Goolkasian, 1980; Hapidou *et.al*, and Rollman, 1998; Dao *et.al*, 1998; Feine *et.al*, 1991). Desta forma foi possível avaliar o efeito do medicamento beta bloqueador Nadolol de maneira que houvesse a menor influência possível do ciclo menstrual sobre sua resposta analgésica.

A alodínia, ou seja, a dor desencadeada pela aplicação de um estímulo não doloroso (Alstergren and Kopp, 2000) foi avaliada através da mensuração da

abertura bucal (sem dor e máxima abertura) e da algometria dos músculos temporal anterior e masseter e da região da ATM.

A distância da abertura bucal é uma medida geralmente aceita para estimar a mobilidade da ATM e sua função. Embora a distância normal possa diferir entre as populações e de acordo com a severidade da DTM, a abertura funcional crítica está entre 35-40mm (Scott *et.al*, 2008; Dworkin and LeResche, 1992).

Em nossas análises verificamos que a abertura bucal sem dor no terceiro dia de medicamento foi significativamente maior à mensuração controle nas voluntárias tanto no período menstrual quanto no período fazendo uso de CO, aproximando-se da abertura funcional crítica. No entanto, a abertura bucal máxima não apresentou variação significativa com o uso do medicamento Nadolol, uma vez que este parâmetro é dependente da conformação das estruturas presentes na região orofacial.

Com relação à algometria dos músculos temporal anterior e masseter e da região da ATM houve um aumento significativo do terceiro dia de medicamento quando comparada à mensuração controle. Sensibilidade muscular à palpação é um importante sinal clínico em 90% dos pacientes com DTM (Truelove *et.al*, 1992). O limiar entre pressão e dor é usualmente determinado por procedimentos de palpação que pode ser realizado digitalmente ou com o auxílio de um dispositivo de pressão com um algômetro, que registra o momento em que a pressão crescente se torna uma sensação desconfortável de dor (Davenport, 1969). O registro do limiar entre pressão e dor tem sido considerado válido e confiável em pacientes com uma variedade de síndromes dolorosas musculoesqueléticas, incluindo a dor orofacial (Reid *et.al*, 1994; Ohrbach and Gale, 1989).

Estudos mostram que não existe relação entre o limiar de dor e pressão e as diferenças relacionadas às fases do ciclo menstrual em pacientes usuárias de CO com DTM (Hapidou and Rollman, 1998; Vignolo *et.al*, 2008). O mesmo pudemos observar nos resultados da algometria, sendo que parece não haver influência da utilização do estrógeno exógeno na resposta ao medicamento beta bloqueador.

Portanto, a utilização do medicamento Nadolol levou à um aumento nas medidas das avaliações da abertura bucal e algometria em decorrência da diminuição da dor associada às DTMs, podendo este último medicamento ser empregado como uma nova modalidade farmacológica para essas condições.

Devido à controversa literatura relacionando o uso de hormônios reprodutivos (estrógeno e progesterona) e sensibilidade aos efeitos analgésicos, estudos ainda são necessários para melhor esclarecer os mecanismos que medeiam a ação da neste aspecto.

Figuras e Legendas

Figura 1

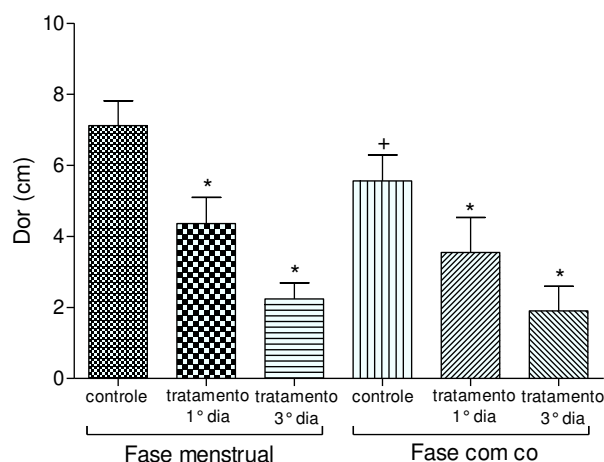


Fig.1 – Efeito da administração do beta-bloqueador não específico Nadolol na sensibilidade dolorosa de mulheres usuárias de contraceptivo oral.

As voluntárias apresentaram, na mensuração controle, maior sensibilidade dolorosa associada às Disfunções Temporomandibulares na fase menstrual quando comparada à fase com uso do contraceptivo oral ($p < 0,05$, teste T de student). A administração do beta bloqueador não específico Nadolol apresentou uma diminuição significativa da sensibilidade dolorosa no primeiro e terceiro dia de medicamento quando comparados à mensuração controle ($p < 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey). No entanto, não houve diferença na sensibilidade entre o primeiro e terceiro dias de medicamento, tanto na fase menstrual como na fase com contraceptivo oral ($p > 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey). O tratamento com Nadolol, tanto no primeiro como no terceiro dia, não apresentou diferença entre as fase menstrual e durante o uso do CO ($p > 0,05$, Two way ANOVA, teste Tukey). O símbolo “*” indica uma resposta significativamente menor que a dos grupos controle, enquanto o símbolo “+” indica que o controle na fase com co foi significativamente menor que o controle na fase menstrual ($p < 0.05$, ANOVA pós-teste de Tukey). O número de voluntárias avaliadas foi igual a 10.

Figura 2

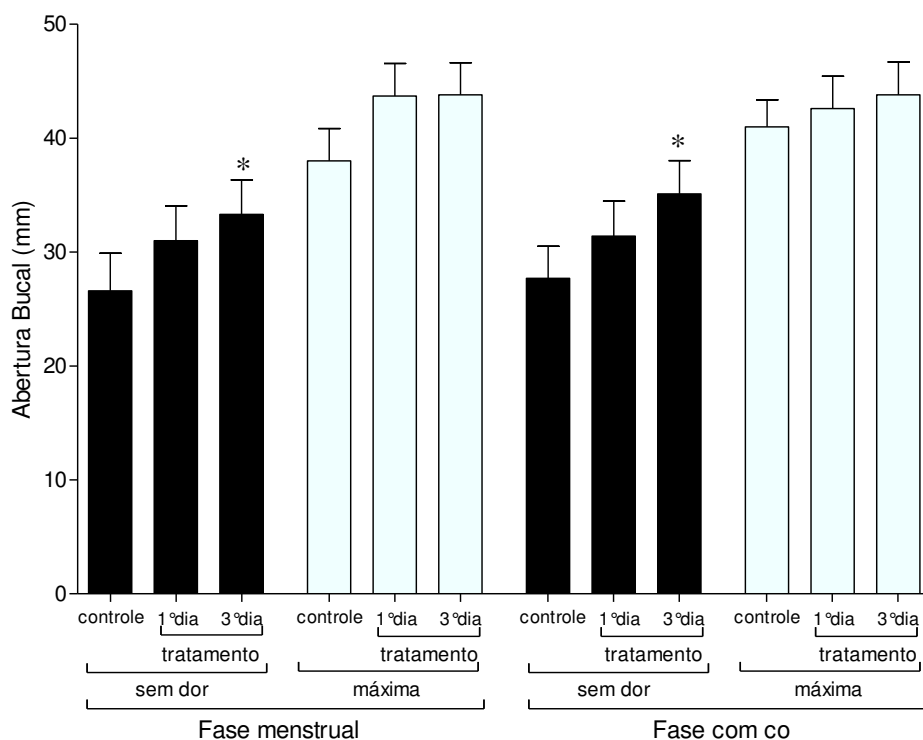


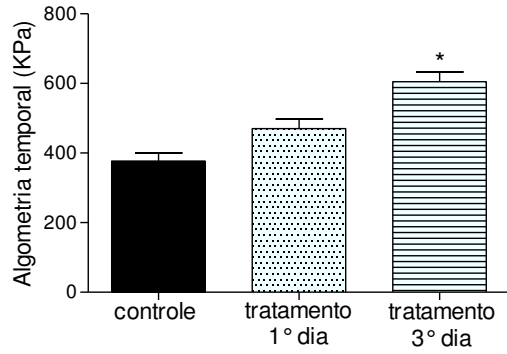
Fig.2 – Efeito da administração do beta-bloqueador não específico Nadolol na abertura bucal de mulheres usuárias de contraceptivo oral.

A administração do beta bloqueador não específico Nadolol causou um aumento significativo da abertura bucal sem dor no terceiro dia de medicamento quando comparado à coleta controle ($p < 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey), mas não apresentou alteração significativa da abertura bucal máxima, em mulheres na fase menstrual ou na fase de uso do contraceptivo oral ($p > 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey). Não houve diferença na abertura bucal sem dor entre a mensuração controle da fase menstrual quando comparada à fase com uso do CO ($p > 0,05$, teste t de student). O tratamento com Nadolol, tanto no primeiro como no terceiro dia, não apresentou diferença entre as fase menstrual e durante o uso do CO ($p > 0,05$, Two way ANOVA, teste Tukey). O número de voluntárias avaliadas foi igual a 10.

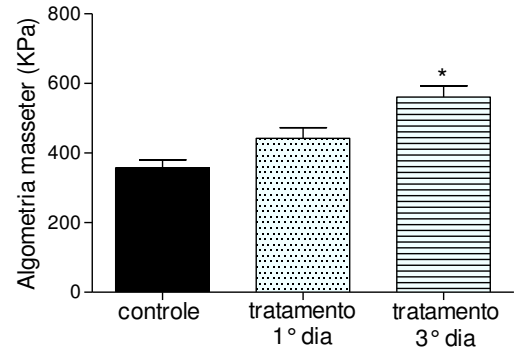
Figura 3

(A) Fase Menstrual

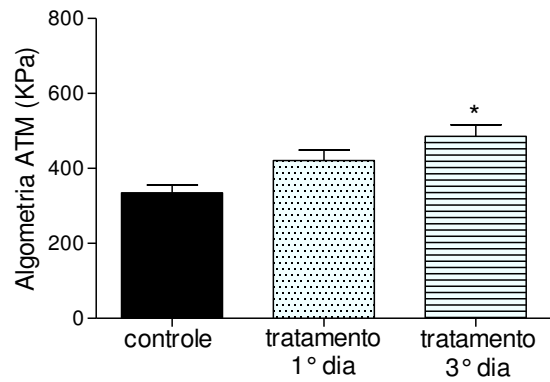
(a)



(b)

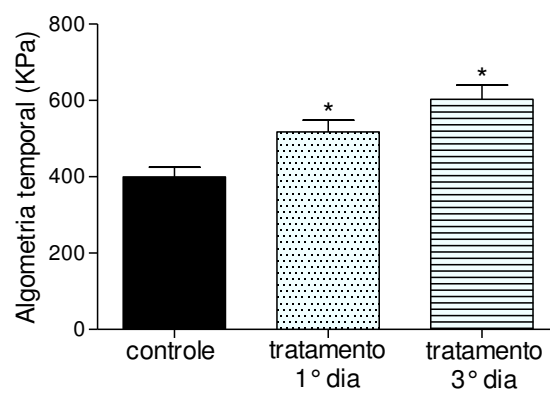


(c)

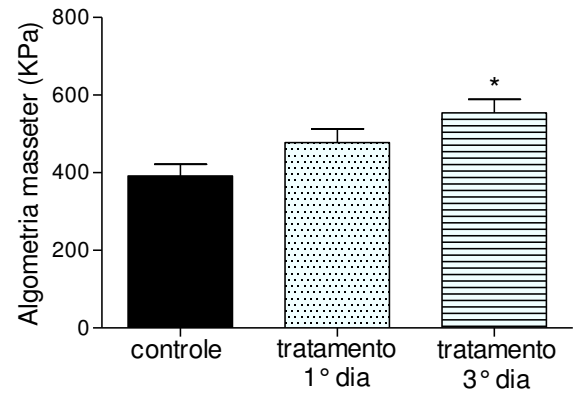


Fase com CO

(a)



(b)



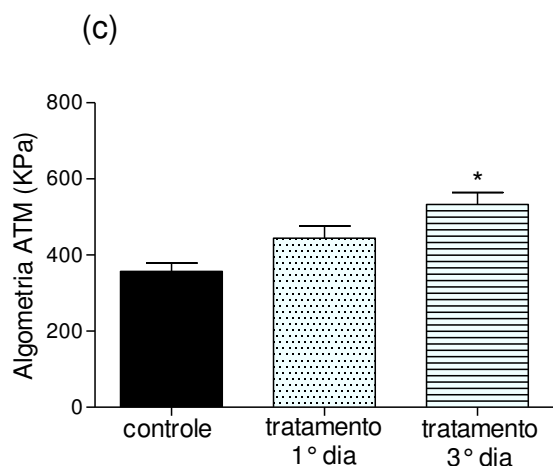


Fig.3 – Efeito da administração do beta-bloqueador não específico Nadolol na algometria dos músculos temporal anterior e masseter e da região da ATM de mulheres usuárias de contraceptivo oral.

A administração do beta bloqueador não específico Nadolol apresentou um aumento significativo na algometria dos músculos temporal anterior e masseter e da região da ATM no terceiro dia de medicamento quando comparados à mensuração controle, com exceção da algometria do temporal na fase de uso do contraceptivo oral que apresentou uma diminuição significativa com a utilização de um único dia do medicamento ($p < 0,05$, One way ANOVA, teste Tukey). Não houve diferença na algometria entre a mensuração controle da fase menstrual quando comparada à fase com uso do CO ($p > 0,05$, teste t de student). O tratamento com Nadolol, tanto no primeiro como no terceiro dia, não apresentou diferença entre as fase menstrual e durante o uso do CO ($p > 0,05$, Two way ANOVA, teste Tukey). O símbolo “*” indica uma resposta significativamente menor que a dos grupos controle ($p < 0.05$, ANOVA pós-teste de Tukey). O número de voluntárias avaliadas foi igual a 10.

Conclusões

Com base nos resultados apresentados, podemos concluir que o medicamento beta-bloqueador Nadolol é eficiente na redução da dor e da alodínia relacionados às DTMs. No entanto, pudemos verificar que seu efeito analgésico não é influenciado pela utilização de hormônios exógenos. Assim, a utilização de beta bloqueadores no tratamento da DTM, tanto em mulheres usuárias ou não de contraceptivos orais, é um alvo em potencial, uma vez que a ATM possui rica inervação simpática, e a modulação da dor por esta via iria contribuir para o tratamento de pacientes que apresentam dor inflamatória nessa região e que não respondem bem ao uso dos AINEs.

Referências

- Abubaker, A.O., John, F., Sotereanos, G.C., Patterson, G. and Jenosky, J.: Prevalence of female sex hormone use by female TMJ patients. *J Dent Res.* 71 ((Special issue)):1992.
- Aley, K.O.; Martin, A.; McMahon, T.; Mok, J.; Levine, J.D. and Messing, R.O.: Nociceptor sensitization by extracellular signal-regulated kinases. *J Neurosci.* 21 (17):6933-9, 2001.
- Alstergren, P. and Kopp, S.: Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 58 (2):180-6; discussion 186-8, 2000.
- Aylward, M.; Holly, F. and Parker, R.J.: An evaluation of clinical response to piperazine oestrone sulphate ("Harmogen") in menopause patients. *Curr Med Res Opin*; 2:417-23, 1974.
- Bagshaw, S.: The combined oral contraceptive. Risks and adverse effects in perspective. *Drug Saf*; 12:91-6, 1995.
- Bakke, M.; Hu, J.W. and Sessle, B.J.: Involvement of NK-1 and NK-2 tachykinin receptor mechanisms in jaw muscle activity reflexly evoked by inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint. *Pain.* 75 (2-3):219-27, 1998.
- Bereiter, D.A. and Benetti, A.P.: Excitatory amino release within spinal trigeminal nucleus after mustard oil injection into the temporomandibular joint region of the rat. *Pain.* 67 (2-3):451-9, 1996.
- Cairns, B.E.; Sessle, B.J. and Hu, J.W.: Temporomandibular-evoked jaw muscle reflex: role of brain stem NMDA and non-NMDA receptors. *Neuroreport.* 12 (9):1875-8, 2001.
- Carlsson, G.E.: Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 13 (4):232-7, 1999.
- Cupini, L.M.; Matteis, M.; Troisi, E.; Calabresi, P.; Bernardi, G. and Silvestrini, M.: Sexhormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*;15:140-4, 1995.
- Dao TT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. *J Prosthet Dent*; 79(6):663-70, 1998.

- Davenport, J.C.: Pressure-pain thresholds in the oral cavity in man. *Arch Oral Biol* 14(11):1267-74, 1969.
- De Laat, A.; Meuleman, H.; Stevens, A. and Verbeke, G.: Correlation between cervical spine and temporomandibular disorders. *Clin Oral Investig.* 2 (2):54-7, 1998.
- Derogatis, L.R.: SCL -90-R: Administration, Scoring and Procedures Manual - II for the Revised Version. Clinical Psychometric Research, Towson, Md. 1983.
- Dionne, R.A.: Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83 (1):134-42, 1997.
- Dubner, R. and Ren, K.: Brainstem mechanisms of persistent pain following injury. *J Orofac Pain.* 18 (4):299-305, 2004.
- Dworkin, S.F.; Huggins, K.H.; LeResche, L.; Von Korff, M.; Howard, J.; Truelove, E. and Sommers, E.: Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 120 (3):273-81, 1990.
- Dworkin, S.F. and LeResche, L.: Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 6 (4):301-55, 1992.
- Farella, M.; Michelotti, A.; Steenks, M.H.; Romeo, R.; Cimino, R. and Bosman, F.: The diagnostic value of pressure algometry in myofascial pain of the jaw muscles. *J Oral Rehabil.* Jan;27(1):9-14, 2000.
- Fávaro-Moreira, N.C.; Parada, C.A. and Tambeli C.H.: Blockade of $\beta(1)$ -, $\beta(2)$ - and $\beta(3)$ -adrenoceptors in the temporomandibular joint induces antinociception especially in female rats. *Eur J Pain.* Oct;16(9):1302-10, 2012.
- Feine, J.S.; Bushnell, M.C.; Miron, D. and Duncan, G.H.: Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain*; 44(3):255-62, 1991.
- Ferreira, S.H.: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol.* 240 (102):200-3, 1972.
- Ferreira, S.H.: Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl.* (128):2-10, 2002.
- Garcia-Monco, J.C.; Foncea, N.; Bilbao, A.; Ruiz de Velasco, I. and Gomez-Beldarrain, M.: Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia.* 27 (8):920-8, 2007.

- Goolkasian, P.: Cyclic changes in pain perception: an ROC analysis. *Percept Psychophys.* 27 (6):499-504, 1980.
- Hapidou, E.G. and Rollman, G.B.: Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain.* 77 (2):151-61, 1998.
- Isselée, H.; De Laat, A.; Lesaffre, E. and Lysens, R.: Short-term reproducibility of pressure pain thresholds in masseter and temporalis muscles of symptom-free subjects. *Eur J Oral Sci.* Dec;105(6):583-7, 1997.
- Iwata, K.; Tashiro, A.; Tsuboi, Y.; Imai, T.; Sumino, R.; Morimoto, T.; Dubner, R. and Ren, K.: Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation. *J Neurophysiol.* 82 (3):1244-53, 1999.
- Khasar, S.G.; Lin, Y.H.; Martin, A.; Dadgar, J.; McMahon, T.; Wang, D.; Hundle, B.; Aley, K.O.; Isenberg, W.; McCarter, G.; Green, P.G.; Hodge, C.W.; Levine, J.D. and Messing, R.O.: A novel nociceptor signaling pathway revealed in protein kinase C epsilon mutant mice. *Neuron.* 24 (1):253-60, 1999a.
- Khasar, S.G.; McCarter, G. and Levine, J.D.: Epinephrine produces a beta-adrenergic receptor-mediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors. *J Neurophysiol.* 81 (3):1104-12, 1999b.
- Kido, M.A.; Zhang, J.Q.; Muroya, H.; Yamaza, T.; Terada, Y. and Tanaka, T.: Topography and distribution of sympathetic nerve fibers in the rat temporomandibular joint: immunocytochemistry and ultrastructure. *Anat Embryol (Berl).* 203 (5):357-66, 2001.
- Kopp, S.: Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 15 (1):9-28, 2001.
- Kostis, J.B.: Beta-blocker duration of action and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 66 (16):60G-62G, 1990.
- Kudrow, L.: The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache;* 15:36-40, 1975.
- Lazarou, L.; Kitsios, A.; Lazarou, I.; Sikaras, E. and Trampas, A.: Effects of intensity of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on pressure pain threshold and blood pressure in healthy humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* Nov-Dec;25(9):773-80, 2009.

- LeResche, L.: Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 8 (3):291-305, 1997.
- LeResche, L.; Mancl, L.; Sherman, J.; Gandara, B. and Dworkin, S.F.: Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*;106:253–61, 2003.
- Levine, J.D.; Taiwo, Y.O.; Collins, S.D. and Tam, J.K.: Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature.* 323 (6084):158-60, 1986.
- Light, K.C.; Bragdon, E.E.; Grewen, K.M.; Brownley, K.A.; Girdler, S.S. and Maixner, W.: Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain.* 10 (5):542-52, 2009.
- List, T.; Axelsson, S. and Leijon, G.: Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain.* 17 (4):301-10, 2003.
- Marbach, J.J.; Lennon, M.C. and Dohrenwend, B.P.: Candidate risk factors for temporomandibular pain and dysfunction syndrome: psychosocial, health behavior, physical illness and injury. *Pain.* 34 (2):139-51, 1988.
- Martinez-Gomez, M.; Cruz, Y.; Salas, M.; Hudson, R. and Pacheco, P.: Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day. *Physiol Behav.* 55 (4):651-7, 1994.
- Nackley, A.G.; Tan, K.S.; Fecho, K.; Flood, P.; Diatchenko, L. and Maixner, W.: Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain.* 128 (3):199-208, 2007.
- Nakamura, M. and Ferreira, S.H.: A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 135 (2):145-53, 1987.
- Nie, H.; Arendt-Nielsen, L.; Madeleine, P. and Graven-Nielsen, T.: Enhanced temporal summation of pressure pain in the trapezius muscle after delayed onset muscle soreness. *Exp Brain Res.* Apr;170(2):182-90. Epub 2005 Nov 23, 2006.

- Nordahl, S.; Alstergren, P. and Kopp, S.: Tumor necrosis factor-alpha in synovial fluid and plasma from patients with chronic connective tissue disease and its relation to temporomandibular joint pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 58 (5):525-30, 2000.
- O'Brien, B.; Goeree, R. and Streiner, D.: Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol.* 23 (5):1020-6, 1994.
- Ohrbach, R. and Gale, E.N.: Pressure pain thresholds in normal muscles: reliability, measurement effects, and topographic differences. *Pain*; 37(3):257-63, 1989.
- Oliveira, M.C.; Parada, C.A.; Veiga, M.C.; Rodrigues, L.R.; Barros, S.P. and Tambeli, C.H.: Evidence for the involvement of endogenous ATP and P2X receptors in TMJ pain. *Eur J Pain.* 9 (1):87-93, 2005.
- Pelegri-da-Silva, A.; Oliveira, M.C.; Parada, C.A. and Tambeli, C.H.: Nerve growth factor acts with the beta2-adrenoceptor to induce spontaneous nociceptive behavior during temporomandibular joint inflammatory hyperalgesia. *Life Sci.* 83 (23-24):780-5, 2008.
- Raja, S.N.; Meyer, R.A. and Campbell, J.N.: Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology.* 68 (4):571-90, 1988.
- Rasmussen, B.K.: Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 15 (1):45-68, 1995.
- Reid, K.I.; Gracely, R.H. and Dubner, R.A.: The influence of time, facial side, and location on pain-pressure thresholds in chronic myogenous temporomandibular disorder. *J Orofac Pain*; 8(3):258-65, 1994.
- Riley, J.L., 3rd and Gilbert, G.H.: Orofacial pain symptoms: an interaction between age and sex. *Pain.* 90 (3):245-56, 2001.
- Rodrigues, L.L.; Oliveira, M.C.; Pelegri-da-Silva, A.; de Arruda Veiga, M.C.; Parada, C.A. and Tambeli, C.H.: Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *J Pain.* 7 (12):929-36, 2006.
- Rumiantsev, D.O.; Duda, S.G.; Potesnykh, A.V.; Piotrovskii, V.K.; Metelitsa, V.I. and Belolipetskaia, V.G.: [Chronopharmacokinetics of nadolol in patients with arterial hypertension]. *Eksp Klin Farmakol.* 60 (5):47-50, 1997.
- Schoenen, J.; Bottin, D.; Hardy, F. and Gerard, P.: Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. *Pain.* Nov;47(2):145-9, 1991.

- Scott, B.; Butterworth, C.; Lowe, D. and Rogers, S.N.: Factors associated with restricted mouth opening and its relationship to health-related quality of life in patients attending a Maxillofacial Oncology clinic. *Oral Oncol.* 44, 430–438, 2008.
- Sessle, B.J.: Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med.* 11 (1):57-91, 2000.
- Sherman, J.J.; LeResche, L.; Mancl, L.A.; Huggins, K.; Sage, J.C. and Dworkin, S.F.: Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*;19(2):133-43, 2005.
- Stewart, W.F.; Lipton, R.B.; Celentano, D.D. and Reed, M.L.: Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 267 (1):64-9, 1992.
- Suzuki, T.; Segami, N.; Nishimura, M.; Sato, J. and Nojima, T.: Bradykinin expression in synovial tissues and synovial fluids obtained from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio.* 21 (4):265-70, 2003.
- Ta, L.E. and Dionne, R.A.: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain.* 111 (1-2):13-21, 2004.
- Tchivileva, I.E.; Lim, P.F.; Smith, S.B.; Slade, G.D.; Diatchenko, L.; McLean, S.A. and Maixner, W.: Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics.* Apr;20(4):239-48, 2010.
- Truelove, E.L.; Sommers, E.E.; LeResche, L.; Dworkin, S.F. and Von Korff, M.: Clinical diagnostic criteria for TMD. New classification permits multiple diagnoses. *J Am Dent Assoc*; 123(4):47-54, 1992.
- Vignolo, V.; Vedolin, G.M.; de Araujo, C.dos R. and Rodrigues Conti, P.C.: 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.* Mar;105(3):308-15, 2008.
- Von Korff, M.; Dworkin, S.F.; Le Resche, L. and Kruger, A.: An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain.* 32 (2):173-83, 1988.

- Widenfalk, B. and Wiberg, M.: Origin of sympathetic and sensory innervation of the temporo-mandibular joint. A retrograde axonal tracing study in the rat. *Neurosci Lett.* 109 (1-2):30-5, 1990.
- Wolff, B.B. and Jarvik, M.E.: Relationship between superficial and deep somatic thresholds of pain with a note on handedness. *Am J Psychol.* Dec;77:589-99, 1964.
- Yoshino, K.; Kawagishi, S. and Amano, N.: Morphological characteristics of primary sensory and post-synaptic sympathetic neurones supplying the temporomandibular joint in the cat. *Arch Oral Biol.* 43 (9):679-86, 1998.
- Yu, X.M.; Sessle, B.J.; Haas, D.A.; Izzo, A.; Vernon, H. and Hu, J.W.: Involvement of NMDA receptor mechanisms in jaw electromyographic activity and plasma extravasation induced by inflammatory irritant application to temporomandibular joint region of rats. *Pain.* 68 (1):169-78, 1996.
- De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Anexos

Anexo 1

	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 "Estudo do efeito do nadoiol na dor associada às disfunções temporomandibulares", protocolo nº 089/2008, dos pesquisadores NÁDIA CRISTINA FÁVARO MOREIRA, CLAUDIA HERRERA TAMBELI, EDUARDO DIAS DE ANDRADE e RENATA CUNHA MATHEUS RODRIGUES GARCIA, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 30/09/2008.		
The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "Effect of nadoiol on temporomandibular pain", register number 089/2008, of NÁDIA CRISTINA FÁVARO MOREIRA, CLAUDIA HERRERA TAMBELI, EDUARDO DIAS DE ANDRADE and RENATA CUNHA MATHEUS RODRIGUES GARCIA, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 30/09/2008.		
 Prof. Pablo Agustín Vargas Secretário 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		