

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Camila Vieira da Cunha Tagliari

**HIPERALGESIA SECUNDÁRIA À CAPSAICINA EM
PACIENTES COM DOR MIOFASCIAL OROFACIAL
PRIMÁRIA CRÔNICA**

Passo Fundo

2024

Camila Vieira da Cunha Tagliari

**HIPERALGESIA SECUNDÁRIA À CAPSAICINA EM
PACIENTES COM DOR MIOFASCIAL OROFACIAL
PRIMÁRIA CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UPF, para obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de Concentração em Clínica Odontológica, sob orientação da profa. Dra. **Micheline Sandini Trentin** e co-orientação do prof. Dr. **Yuri Martins Costa**.

Passo Fundo

2024

Folha reservada para
Ata de aprovação da Banca Examinadora

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.
Após, faça a substituição pela Ata de aprovação fornecida pela
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

Folha reservada para
Ficha catalográfica

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.
Após, faça a substituição pela Ficha Catalográfica fornecida pela
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

BIOGRAFIA DO AUTOR

Camila Vieira da Cunha Tagliari.

Nascida em 15 de março de 1989, natural de Passo Fundo/RS. Graduada em Odontologia pela Universidade de Passo Fundo, 2011 (UPF) – Passo Fundo/RS. Especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial Associação Nacional de Estudos Odontológicos, 2015 (ANEO) – São Paulo/SP. Especialista em Prótese Dentária pelo Centro de Estudos Odontológicos Meridional, 2018 (CEOM) – Passo Fundo/RS. Mestra em Odontologia – área de concentração: Disfunção temporomandibular e dor orofacial pela São Leopoldo Mandic, 2016 (SL MANDIC) – Campinas/SP. Doutoranda em Odontologia – área de concentração: Clínica Odontológica/Fisiologia Oral pela Universidade de Passo Fundo (UPF) – Passo Fundo/RS sob orientação pela Universidade de Campinas (UNICAMP) – Piracicaba/SP. Prêmio de Menção Honrosa pela Sociedade Brasileira de Dor Orofacial (SBDOR) pelo trabalho “Relação entre abertura de boca e sintomatologia dolorosa em pacientes com disfunção da articulação temporomandibular de acordo com a classificação de Wilkes”, 2017. Professora da Residência em

Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e coordenadora dos cursos de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial da Associação Nacional de Estudos Odontológicos em Brasília/DF, Palmas/TO, Itabuna/BA e Rio de Janeiro/RJ, desde 2016. Atua como professora da Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e coordena o Ambulatório de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial do CEOM desde 2016 em Passo Fundo/RS. Professora concursada na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) desde 2018 atuando nas disciplinas de: Distúrbios da ATM e Dor Orofacial, Oclusão, Prótese Removível I e II, Prótese Fixa I e II e Atenção Odontológica Integral I e II – Erechim/RS. Atua como professora das Especializações de Dupla certificação de Dentística e Prótese Dentária e Tripla certificação de Implantodontia, Periodontia e Prótese Dentária do Instituto Odontológico das Américas (IOA), desde 2023 – Passo Fundo/RS. Professora convidada nos cursos de especialização de Odontopediatria e Ortodontia da UPF e de Odontopediatria do Instituto Rhoden tratando sobre temas como Bruxismo na Infância e DTM. Experiência em atendimento em consultório odontológico particular desde 2012 na cidade de Passo Fundo/RS.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos à Deus, por permitir que eu pudesse escolher minha família e usufruir sempre de boa saúde. Com certeza sem o apoio Dele e de meus familiares não teria percorrido todo o trajeto até aqui.

Tenho um agradecimento com muito carinho aos meus avós, mas especialmente aos maternos, ambos *in memorium*, Lurdes Bonoto Vieira da Cunha e Jesus Noé Vieira da Cunha. Foram eles que iniciaram minha trajetória na Odontologia, quando eu nem era um “projeto de gente” e meu avô atuava como protético incentivando minha avó, enquanto namoravam, a cursar Odontologia. Mas, meu agradecimento a eles vai muito além do profissional. Eles me ensinaram o sentimento mais puro, doce, nobre e genuíno que é o amor. Por eles eu me senti o ser mais amado desse mundo, e nesse momento, ao lembrar deles, com os olhos cheios de lágrimas, consigo perceber que são gotas do mais puro amor que eu pude sentir por alguém. Obrigada vó e vô por serem meus pilares nos mais felizes e tristes momentos que vivenciamos juntos, obrigada por me permitirem cuidar de vocês. Era o mínimo que eu poderia fazer como retribuição por tudo que

representam em minha vida e por tudo que me proporcionaram tanto emocionalmente e financeiramente. Os valores passados por vocês estarão sempre marcados em minhas atitudes e pensamentos. Obrigada por serem sempre meus maiores incentivadores. Saudades sempre, mas na certeza de que um dia nos reencontraremos.

Aos meus amados pais, Cristina Bonoto Vieira da Cunha e Nelson João Tagliari, que além de me proporcionarem amor, me ensinaram a ser forte e resiliente. Foi com eles que aprendi logo cedo que desistir não é uma opção, que momentos ruins acontecem, mas que sucumbir diante deles não deve ser uma escolha. Me ensinaram a encarar meus medos e problemas sempre de maneira íntegra e com a cabeça erguida. Que me estimularam a sempre ir para frente, mesmo com medo, mas seguir em frente, tentando a cada dia ser melhor. São eles que até hoje me instigam e me fazem refletir, que não tapam o sol com a peneira, que apontam minhas qualidades mas também meus defeitos no intuito de auxiliarem no meu desenvolvimento pessoal para que constantemente eu siga evoluindo. Mas tudo isso só é possível, pois eu sei que em toda atitude mais rígida, que em todo “não” que em toda crítica, por trás tem uma mãe e um pai tão doces quanto meus avós e que como bons pais devem ser, cumpriram perfeitamente os seus papéis de disciplinadores. Se sigo em frente, é porque sei que eu sempre posso voltar, sei onde fica meu porto seguro.

Ao meu marido Jader Guilherme Radunz Montenegro, que durante todos esses 15 anos acompanhou toda minha trajetória acadêmica, profissional e pessoal. É ele quem aguenta os momentos de estresse e os choros. Mas é com ele também que dou minhas melhores risadas. Obrigada, mesmo que às vezes contrariado, por apoiar minhas escolhas. Muitas delas acabam fazendo com que eu me ausente de casa. Mas ao final ele compreende a minha necessidade de estar sempre me aperfeiçoando e meus anseios profissionais. Obrigada por fazer de nossa casa um verdadeiro lar.

Não posso esquecer de agradecer ao meu primeiro orientador Prof. Dr. Kauê Collares, àquele que iniciou comigo a experiência de fazer o doutorado. Apesar de nosso projeto inicial não ter dado certo e de nosso desligamento no meio do percurso devido a sua grandiosa conquista no concurso para a UFPEL, me sinto extremamente grata por todo o apoio durante um dos piores períodos da história da minha vida. Obrigada por sempre me alavancar e não permitir que eu desistisse.

Agradeço ao coordenador do PPGOdonto, Prof. Dr. Alvaro Della Bona, por ir atrás de todas as possibilidades para que esse doutorado fosse concluído e por toda a preocupação comigo durante esse período. E a minha mais querida orientadora Profa. Dra. Micheline Sandini Trentin que pegou o barco andando, pois assumiu a posição do antigo orientador, me passando sempre

segurança e confiança que ao final tudo daria certo. Esteve ao meu lado todo o tempo se fazendo disponível e sempre presente. Professora, você é muito mais que uma orientadora e professora de minha graduação, você é uma amiga, inclusive uma das que mais admiro, por toda a tua história de força e superação. Muitas pessoas não possuem a tua força e teriam desistido, obrigada por ser exemplo de mulher e profissional.

Sempre falo que sou muito privilegiada pela vida, e no doutorado não poderia ser diferente. Diante de tantas dificuldades iniciais, a calma vem e faz com que eu dê um salto. Tenho o privilégio de ter dois orientadores, no papel, co-orientador, mas na realidade muito mais que um orientador. Essa “calmaria” tem nome, Prof. Dr. Yuri Martins Costa, renome na área da DTM, mas de uma disponibilidade e acesso que vi em poucos professores. Com paciência ouviu meus problemas, aceitou o curto prazo que tínhamos e me recebeu de portas abertas em sua instituição, UNICAMP. Me ajudou de forma exemplar em cada etapa do novo projeto até a execução final dessa tese. Se hoje existe uma tese, com toda a certeza devo a você, professor. Não tenho palavras para expressar a minha gratidão, só posso, toda vez que me perguntam, com orgulho dizer que sou orientada pelo Prof. Yuri (quem é da área sabe o quão importante, a diferença e o peso científico que você é para a DTM).

Agradeço aos demais ilustres professores que aceitaram participar da banca e disponibilizaram tempo para corrigir e contribuir de forma importantíssima para a melhoria da qualidade desse trabalho. Tenho certeza que todos contribuirão de forma fabulosa.

Agradeço a instituição da UPF de forma geral, Universidade que foi minha primeira casa e que por muito tempo foi a segunda casa de minha avó Lurdes, que dedicou 42 anos de sua vida ao curso de Odontologia e que é a segunda casa de meu pai Nelson, professor no curso de Educação Física por cerca de 30 anos. Sempre dizem que o bom filho a casa torna e aqui estou anos depois me aprimorando academicamente concluindo o doutorado. Agradeço a cada professor e funcionário que passaram por mim, cada um executando seus trabalhos com qualidade possibilitando, dessa forma, que eu pudesse realizar meus estudos em um alto padrão.

Por fim, agradeço a cada familiar, tias, primas e amigos. Principalmente ao colega Dr. Maurício Yugo de Souza e a aluna Ana Júlia Schafer, que me faziam companhia e me levavam lanches, além de me ajudarem nas coletas. Ao colega tanto de URI quanto de doutorado Pedro Henrique Wentz Tretto por mutuamente nos apoiarmos, é bom ter um amigo passando pelas mesmas experiências no mesmo momento, fica mais fácil de compartilhar o nervosismo. E a minha mais querida colega de

doutorado Andressa Restani Oliveira, minha eterna dupla e meu pilar durante esse processo. Que bom e que honra ter te conhecido e poder levar essa amizade para a vida. É um agradecimento especial aos meus alunos e pacientes da graduação da URI que não mediram esforços em me ajudarem em todo o período da coleta. Sem vocês o processo certamente seria muito mais difícil e lento. E agradeço a URI, faculdade de Odontologia a qual me orgulho em trabalhar e que me proporcionou toda a infraestrutura para a execução do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE FIGURAS	17
LISTA DE ABREVIATURAS.....	Erro! Indicador não definido.
RESUMO	18
ABSTRACT	20
1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	26
3 PROPOSIÇÃO.....	49
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
6 CONCLUSÕES	84
CONSIDERAÇÕES FINAIS	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS.....	85
ARTIGO I.....	101
APÊNDICES	124

LISTA DE TABELAS

DTM – Disfunção Temporomandibular

ATM – Articulação Temporomandibular

IASP – *International Association for the Study of Pain*

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SNC – Sistema nervoso central

TG – Gânglio trigeminal

DRG – Gânglio da Raiz Dorsal

EVA – Escala Visual Analógica

RDC/TMD – *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

DC/TMD – *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene de Calcitonina

CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

ICOP – Classificação Internacional de Dor Orofacial

QST – Teste Sensorial Quantitativo

NMDA – N-metil-D-aspartato

GABA- Ácido Gama-Aminobutírico

PAG- Substância Cinzenta Periaquedutal

RVM – Medula rostroventromedial

TRPV1 – Receptor de Potencial Transitório Vanilóide 1

TRP – Receptor Transitório

MDT – Limiar de Detecção Mecânico

MPT – Limiar Doloroso Mecânico

FOUPF – Faculdade de Odontologia da Universidade de
Passo Fundo

CEOM – Centro de Estudo Odontológico Meridional

SUS – Sistema Único de Saúde

CTBMF – Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

HSVP – Hospital São Vicente de Paulo

HC – Hospital de Clínicas

END – Escala Numérica de Dor

TS – Estímulo Teste

CS – Estímulo Condicionante

GCPS 2.0 – Escala Graduada de Dor Crônica Versão 2.0

JFLS – 08- Escala de Limitações Funcionais da Mandíbula
– 08 itens

OBC – Lista de Verificação dos Comportamentos Oraís

OHIP 14 – Perfil de Impacto na Saúde Bucal – 14

GAD -7 – Desordem de Ansiedade Generalizada – 7

DSM – 5 – Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos
Mentais

PHQ – 9 – Questionário de Saúde do Paciente – 9

PHQ – 15 – Questionário de Saúde do Paciente – 15:

Sintomas Físicos

HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

PSQI – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

PSC – Escala de Estresse Percebido

PSS – Escala de Catastrofização

ANOVA – Análise de Variância

HSD – Diferença Honestamente Significativa

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nas fases do estudo, 70 participantes saudáveis (35 homens e 35 mulheres) foram incluídos e completaram todas as sessões.

Figura 2 - Marcação da área de aplicação da capsaicina (2cm²) em antebraço (A) e masseter (B).

Figura 3 - Aplicação do creme de capsaicina em antebraço (A) e masseter (B).

Figura 4 - Filme plástico posicionado sob o creme em antebraço e masseter.

Figura 5 - A. Instrumentos utilizados para realizar o mapeamento da área de alodinia (pincel) e hiperalgesia (filamento de von Frey). B. Mapeamento da área de alodinia. C. Mapeamento da área de hiperalgesia.

Figura 6 - Delimitação da área de alodinia e hiperalgesia em antebraço (A) e masseter (B).

Figura 7 - Transferência das áreas de hiperalgesia e alodinia para o papel vegetal.

Figura 8 - Filamento de von Frey (Aesthesio).

Figura 9 - Teste utilizando o filamento de von Frey

RESUMO¹

O sistema espinal e trigeminal apresentam diferenças entre si, principalmente na forma como respondem ou se adaptam às lesões. Cerca de 25% dos indivíduos com DTM possuem como principal fonte de dor mialgia. Os objetivos desse estudo foram avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina nas áreas trigeminal e espinal em participantes com dor miofascial orofacial primária crônica e em participantes sem dor miofascial. Esse ensaio clínico não randomizado incluiu 70 participantes (35 com dor miofascial e 35 sem dor), onde 0,25 gramas de creme de capsaicina a 1% foram aplicados aleatoriamente por 45 minutos em uma área circular de 2 cm² no masseter e antebraço em 2 sessões separadas por pelo menos 24 horas e não mais que 72h (período de washout). Modelos mistos de ANOVA e teste de McNemar foram aplicados aos dados ($p < 0,050$). Os sistemas trigeminal e espinal

¹ Camila Vieira da Cunha Tagliari

diferenciaram-se significativamente em resposta à capsaicina tópica. A incidência de alodinia e hiperalgesia foi maior no antebraço do que no masseter ($p<0,05$). Além disso, as áreas de hiperalgesia à picada e alodinia foram maiores no antebraço quando comparadas com o masseter ($p<0,050$). Assim, a região trigeminal é menos suscetível aos efeitos de sensibilização da capsaicina tópica, o que sugere diferenças relevantes nos mecanismos centrais de sensibilização entre a inervação trigeminal e espinhal.

Palavras-chave: Capsaicina; Hiperalgesia secundária; Hiperalgesia mecânica; Síndrome da disfunção da articulação temporomandibular; Síndromes da dor miofascial.

ABSTRACT²

The spinal and trigeminal systems differ from each other, mainly in the way they respond or adapt to injuries. Around 25% of individuals with TMD have myalgia as their main source of pain. The objectives of this study were to evaluate the characteristics of hyperalgesia secondary to capsaicin in the trigeminal and spinal areas in participants with chronic primary orofacial myofascial pain and in participants without myofascial pain. This clinical trial included 70 participants (35 with myofascial pain and 35 without pain), where 0.25 grams of 1% capsaicin cream was applied randomly for 45 minutes to a 2 cm² circular area on the masseter and forearm in 2 sessions separated by at least 24 hours and no more than 72 hours (washout period). Mixed models of ANOVA and McNemar test were applied to the data ($p < 0.050$). The trigeminal and spinal systems significantly differentiated in response to topical capsaicin. The incidence of allodynia and hyperalgesia was higher in the forearm than in the masseter ($p < 0.05$). Furthermore, the areas of bite hyperalgesia and allodynia

² HYPERALGESIA SECONDARY TO CAPSAICIN IN PATIENTS WITH CHRONIC PRIMARY OROFACIAL MYOFASCIAL PAIN

were greater in the forearm when compared to the masseter ($p<0.050$). Thus, the trigeminal region is less susceptible to the sensitization effects of topical capsaicin, which suggests relevant differences in the central sensitization mechanisms between trigeminal and spinal innervation.

Keywords: Capsaicin; Secondary hyperalgesia; Mechanical hyperalgesia; Temporomandibular dysfunction syndrome; Myofascial pain syndromes.

1 INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) representa as desordens que acometem os músculos da mastigação, a articulação temporomandibular (ATM) e suas estruturas associadas (MCNEILL, 1997; CARRARA *et al.*, 2010). É considerada um problema de saúde pública significativo que afeta cerca de 5% a 12% da população. A dor por DTM é a segunda condição dolorosa musculoesquelética mais comum e pode gerar altos impactos nas atividades diárias, no funcionamento psicossocial e na qualidade de vida do indivíduo (SCHIFFMANN *et al.*, 2014).

Aproximadamente 50% a 70% de todos os indivíduos que apresentam DTM, relatam dor nos músculos da mastigação, sendo que 25% desses pacientes, possuem como principal fonte de dor mialgia nessas estruturas musculares. No entanto, vários mecanismos podem contribuir para a manifestação de dor miofascial e, ao contrário da ATM, não há muitas evidências que demonstrem alterações fisiopatológicas grosseiras nos tecidos musculares da mastigação em pacientes com DTM muscular. Possibilitando, dessa forma, alterações sensoriais centrais,

caracterizando o aparecimento de quadros de dor crônica (CAIRNS, 2010). Logo, viver com dor crônica pode ameaçar as necessidades sociais fundamentais de um indivíduo por autonomia (agência ou independência), pertencimento (conexão social) e justiça (equidade). Além disso, para algumas pessoas, experimentar uma ameaça social elevada pode manter ou exacerbar a dor crônica (KAROS *et al.*, 2018).

As dores orofaciais agudas geralmente podem ser gerenciadas de maneira bastante eficaz através de abordagens terapêuticas conservadoras disponíveis, mas uma parcela significativa das condições de dor orofacial crônica é difícil de diagnosticar e tratar. Na maioria das vezes, isso ocorre, devido aos múltiplos fatores etiológicos envolvidos, à compreensão incorreta de seus mecanismos centrais subjacentes e à eficácia limitada e aos efeitos colaterais indesejáveis de outros medicamentos mais frequentemente prescritos para o alívio da dor (SESSLE, 2015).

Para conseguir investigar possíveis mecanismos centrais presentes no desenvolvimento de condições de dor crônica, é importante utilizar modelos experimentais de dor humana. Esses modelos induzem transitoriamente a alodínia e a hiperalgesia envolvidos nesse processo. Para tanto, modelos que utilizam a capsaicina tem se mostrado uma ferramenta experimental que fornece condições controladas, as quais viabilizam a análise dos sintomas sensoriais envolvidos, podendo serem investigados e

manipulados auxiliando em uma melhor compreensão dos eventos implicados na geração da dor crônica (HARDING *et al.*, 2001). O modelo de capsaicina tem sido rotineiramente usado para investigar esses mecanismos, principalmente com relação a hiperalgesia secundária e alodinia (HUGHES *et al.*, 2020).

A dor miofascial orofacial crônica primária, comumente conhecida como DTM muscular crônica, afeta um número alto de indivíduos por todo o mundo. Além de estar relacionada com a baixa qualidade de vida e ao controle inadequado da dor com o uso de analgésicos ou recidivas frequentes aos tratamentos convencionais. Portanto, é imperativo compreender os mecanismos centrais da dor crônica, especialmente, na região trigeminal. Alterações somatossensoriais pela aplicação de capsaicina já estão bem descritas na literatura, porém no sistema espinal. Estudos que avaliam os efeitos da capsaicina na sensibilidade somatossensorial no sistema trigeminal são raros. Dessa forma, esse estudo se propõe possibilitar e aprofundar o conhecimento e compreensão sobre as especificidades do sistema trigeminal e entender como esse sistema processa os impulsos nervosos originados pela capsaicina. E quem sabe assim, em um futuro próximo auxiliar em uma fenotipagem dos pacientes com dor miofascial crônica. Compreendendo melhor como ocorrem os mecanismos periféricos e centrais de dor em cada um deles

promovendo o desenvolvimento de terapias personalizadas e mais eficazes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Dor e sua associação à disfunção temporomandibular

Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a ou que se assemelha a um dano real ou potencial ao tecido (RAJA *et al.*, 2020).

De acordo com a semiologia da dor, ela pode ser classificada como dor nociceptiva, neuropática e nociplástica. Na dor nociceptiva o sistema nervoso está íntegro, porém sinaliza a ocorrência de uma lesão comum. Além disso, a dor nociceptiva constitui um sistema de defesa contra agressões do meio ambiente presente nos quadros de infecção, distensão, tração e inflamação, e é considerada o tipo de dor mais comum (MANGANELLO *et al.*, 2014; RAJA *et al.*, 2020).

Já a dor neuropática apresenta uma origem no próprio sistema nervoso e nesse tipo de dor os tecidos estão íntegros, no entanto, a dor é originada no sistema nervoso central ou periférico defeituoso. Há uma lesão ou disfunção nas estruturas do sistema

nervoso, gerando implicações na transmissão dolorosa ou na sua modulação, podendo ser espontânea, contínua ou paroxística, ou induzida por estímulos térmicos ou mecânicos inócuos. Ainda, na literatura, existe a dor do tipo psicogênica, porém seu conceito é problemático, o qual não é muito claro. Estruturas cerebrais relacionadas a emoção e afetividade estão completamente imbricadas com as estruturas relacionadas à dor, dessa forma, é correto falar que os aspectos psicológicos influenciam na dor (MANGANELLO *et al.*, 2014).

É fundamental avaliar as características temporais da dor para a classificação de dor crônica. Em condições de dor com evento inicial, os pacientes geralmente são capazes de relatar a duração com precisão (caracterizando dor presente a menos de três meses). No entanto, para distúrbios de dor com início insidioso, a duração pode ser difícil de determinar (caracterizando dor presente a mais de três meses) (FILLINGIM *et al.*, 2013). Sendo assim, quando a dor está associada a um dano tecidual, inflamação ou como um processo de uma doença que é de duração relativamente breve, é denominada de dor aguda. Quando a dor persiste por longos períodos de tempo, seja como um acompanhamento de uma doença ou seguindo a quantidade de tempo normal esperada para uma lesão cicatrizar, é denominada de dor crônica (HYLANDS-WHITE *et al.*, 2017).

Considerando a neurofisiologia da dor, no sistema nervoso periférico (SNP), a dor está relacionada a ativação de nociceptores e fibras nervosas finamente mielinizadas (A δ) ou fibras não mielinizadas (C). Em seguida, o sinal nociceptivo é integrado nos cornos dorsais da medula espinal e é transportado para o córtex cerebral pelos tratos espinotalâmicos laterais. O processamento cerebral da informação da dor envolve várias estruturas, como as regiões cingulada, parietal e cortical pré-frontal, conectando-se entre si em diferentes matrizes (LEFAUCHEUR, 2019). Entre os diferentes tipos de células presentes no SNP e no SNC, os neurônios sensoriais são de particular importância, pois transmitem continuamente informações sobre o ambiente. O gânglio trigêmeo (TG) contém muitos neurônios sensoriais os quais inervam a cabeça, enquanto os gânglios da raiz dorsal (DRG) inervam o restante do corpo. Tanto o TG quanto DRG são formados por aglomerados de milhares de neurônios aferentes primários, mas apesar de suas semelhanças funcionais e capacidade de detectar estímulos inócuos e nocivos, os neurônios trigeminais e extratrigeminais são muito distintos em sua localização e conectividade (SCHIMIDT *et al.*, 2015).

Sendo assim, os aferentes do DRG são encontrados perifericamente ao longo da medula espinal e fazem sinapse diretamente nos neurônios espinais. Enquanto os neurônios TG estão localizados na base do crânio, projetando-se diretamente para

o tronco cerebral ou para as regiões superiores da medula espinal. Além disso, os neurônios do DRG derivam da crista neural, enquanto os neurônios do TG possuem origem dupla, contendo células originadas tanto da crista neural quanto dos placódios ectodérmicos trigeminal. Logo, a distinção no destino celular em estágios embrionários, conjuntamente com algumas características funcionais exclusivas e diferentes padrões de conectividade, sugere a existência de diferentes identidades moleculares subjacentes a qualquer um desses gânglios (LOPES *et al.*, 2017).

Nas disfunções temporomandibulares, a dor é o sintoma mais comum e é considerada a principal razão para os pacientes procurarem por atendimento clínico. Fatores locais como macrotraumas ou micro traumas podem causar inflamação ou isquemia local, aumentando a entrada nociceptiva restrita ao local da lesão tecidual. Podendo assim evoluir e induzir uma sensibilização de neurônios de ordem superior, caracterizado por uma sensibilização central. Essa sensibilização é caracterizada por um aumento prolongado, porém reversível, da excitabilidade e eficácia sináptica dos neurônios nas vias nociceptivas centrais, havendo expansão dos campos receptores dos neurônios nociceptivos de segunda ordem e redução do limiar de ativação e descarga neuronal prolongada. Clinicamente, ela é evidenciada por uma hiperalgesia, hiperalgesia secundária e hipersensibilidade à dor (CAMPI *et al.*, 2017; WOOLF, 2011).

Nos pacientes que apresentam DTM, os sintomas de sensibilização central estão associados a um maior sofrimento emocional. Além do que, indivíduos que apresentam depressão e ansiedade, possuem duas vezes mais risco de sentir dor nos músculos da mastigação, ATM e estruturas associadas, pois as emoções negativas favorecem a ocorrência de dor (CAIRNS, 2010). Do mesmo modo, o estresse psicológico induz respostas adaptativas dos sistemas fisiológicos, incluindo o aumento da atividade do sistema adrenal hipotálamo-hipofisário, estimulando a secreção de cortisol pelo córtex adrenal. Aumentando, dessa forma, a atividade do sistema medular adrenal simpático que isola a adrenalina e a noradrenalina através das terminações nervosas simpáticas periféricas e da medula adrenal. A literatura também sugere que o sistema nervoso autônomo não regulamentado contribui para o desenvolvimento e a cronicidade da dor em pacientes com disfunção temporomandibular (FURQUIM *et al.*, 2015).

Enfim, inicialmente a dor afeta os fatores físicos, como a sua função, mas quando ela dura um período de tempo prolongado e o tratamento previamente realizado não a alivia, pode haver um impacto no comportamento emocional, nos fatores sociais e na qualidade de vida dos pacientes. Podendo dessa forma, sugerir que a duração da dor relacionada à DTM, influencia a qualidade de vida dos mesmos. Se faz necessário estudos que comprovem e avaliem

a influência da dor na qualidade de vida, auxiliando e guiando os tratamentos necessários (TJAKKES *et al.*, 2010).

Disfunção temporomandibular e dor orofacial

Por definição, dor orofacial é toda a dor associada a tecidos moles mineralizados da cavidade oral e da face, podendo ser referida na região da cabeça e/ou pescoço. As principais fontes de dor orofacial são problemas odontogênicos, cefaleias, patologias neurogênicas, dores musculoesqueléticas, dores psicogênicas, câncer, infecções, fenômenos autoimunes e trauma tecidual. A causa mais frequente de dor orofacial é a de origem odontogênica, representando 12,2%, seguida de disfunção temporomandibular, representando 5,3% na população (CARRARA *et al.*, 2010).

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, disfunção temporomandibular representa desordens que acometem os músculos da mastigação, a articulação temporomandibular e suas estruturas associadas (MCNEILL, 1997; CARRARA *et al.*, 2010). Os sinais mais encontrados são sensibilidade nos músculos mastigatórios e na ATM durante a palpação, limitação e/ou incoordenação de movimentos mandibulares e ruídos articulares (MCNEILL, 1997). Sob o mesmo ponto de vista, a semiologia clínica de DTM pode estar associada a sinais e sintomas desagradáveis como dores nos músculos da mastigação ou na

ATM, ruídos articulares como estalido e/ou crepitação, limitação dos movimentos mandibulares, distúrbios auditivos, cefaleias e sensibilidade em toda a musculatura do sistema estomatognático e cervical, além de dores na região periauricular. Entretanto, os pacientes que apresentam DTM não necessariamente tem a presença de dor (MEDEIROS *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2015; FURQUIM *et al.*, 2015; DE SOUZA *et al.*, 2016;).

É uma patologia prevalente, em média 50% a 60% da população apresenta algum sinal ou sintoma de DTM principalmente em adultos com faixa etária entre 20 e 40 anos de idade sendo mais prevalente no sexo feminino, podendo alcançar uma preponderância de 80% por esse mesmo sexo. O aumento do número de novos casos das dores orofaciais crônicas não odontogênicas que se referem à DTM e suas repercussões na qualidade de vida dos indivíduos, merece relevância nas investigações em saúde pública (GÓES *et al.*, 2018). Quando avaliada a média de intensidade de dor para DTM muscular, há um consenso na literatura, utilizando avaliações através de Escala Visual Analógica (EVA), que varia entre 6 – 6,84, mantendo uma média de duração da dor de 50,5 – 70,5 meses. A intensidade da dor muscular demonstra-se significativamente maior quando comparada em pacientes que apresentam uma DTM somente articular ou mista (articular e muscular) (CONTI *et al.*, 2012; BERTOLI *et al.*, 2016).

A etiologia da DTM é multifatorial e inclui gatilhos biológicos, ambientais, sociais, emocionais e cognitivos. Fatores consistentemente associados à DTM incluem outras condições de dor, por exemplo, dores de cabeça crônicas, fibromialgia, distúrbios autoimunes, apneia do sono e doença psiquiátrica (GAUER; SEMIDEY, 2015). Em um estudo de coorte prospectivo com mais de 6.000 participantes observou-se um aumento de duas vezes na incidência de DTM em pessoas com depressão e um aumento de 1,8 vezes na dor miofascial em pessoas com ansiedade (KINDLER *et al.*, 2012).

Além disso, a disfunção temporomandibular incorpora mais que uma entidade clínica e engloba um grupo de condições musculoesqueléticas que afetam o sistema mastigatório. Isso acaba agravando sua complexidade aliado a presença de comorbidades. A associação da intensidade da dor com a quantidade de comorbidades, como enxaqueca e fadiga crônica, tem sido relatada na literatura. Assim como, depressão, ansiedade e somatização que também aparecem nessa relação, aumentando o risco de falhas no tratamento, exigindo uma abordagem criteriosa e multidisciplinar. Por ser um distúrbio multifatorial, existe a dificuldade de tratamentos eficazes e as comorbidades associadas resultam em uma sobrecarga significativa para a saúde pública e individual (COSTA *et al.*, 2017; MILLER *et al.*, 2019).

Dessa forma, estratégias minimamente invasivas como aconselhamento ao paciente, estão bem estabelecidos e mostram evidência na redução da intensidade e sensibilidade da dor nos músculos da mastigação. Esta influência no processamento central pode estar relacionada à melhoria dos aspectos psicológicos. Além disso, o aconselhamento e autoterapias baseadas em gerenciamento podem reduzir e melhorar aspectos nocivos em sujeitos com DTM aguda e/ou com perfil psicossocial brando. Por outro lado, em indivíduos com dor miofascial crônica o controle da sintomatologia dolorosa fica dificultado, às vezes, necessitando de terapias adicionais (COSTA *et al.*, 2015). Os mecanismos patofisiológicos envolvidos na DTM crônica, principalmente ao que se refere a dor miofascial da musculatura mastigatória, são basicamente sensibilização dos nociceptores periféricos e fenômenos centrais, como convergência neuronal e deficiência no mecanismo modulatório endógeno (SESSLE *et al.*, 2008)

No ano de 1992, Dworking & LeResche propuseram um sistema para classificar as disfunções temporomandibulares a fim de estabelecer um critério padronizado para a clínica e a pesquisa baseado no conhecimento disponível na época. O *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD), foi então, atualmente alterado para o *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC/TMD). O qual é um sistema que inclui dois eixos de classificação, o primeiro eixo

compreende três grupos, sendo as desordens musculares, os deslocamentos de disco e as doenças degenerativas (artralgia, osteoartrite e osteoartrose). Já o segundo eixo, contempla as deficiências relacionadas à dor e à condição psicológica do paciente (SCHIFFMANN *et al.*, 2014).

Em suma, a DTM provoca alterações na postura, nas expressões faciais causadas pela dor, na diminuição da amplitude de movimento vertical de abertura da mandíbula mesmo na fase aguda da disfunção. E isto, associado aos sinais e sintomas gera uma baixa qualidade de vida, diminuindo o rendimento no trabalho, na escola, no sono e no apetite e/ou na alimentação (SCHEFFER; FRIGO, 2016).

Desordens musculares

A dor miofascial é geralmente descrita como estando associada a áreas sensíveis específicas no músculo. Essas áreas são denominadas de pontos-gatilho, porque quando palpadas podem reproduzir o mesmo padrão de dor descrito pelo paciente, ou seja, sua dor familiar (SCHIFFMANN *et al.*, 2014).

Embora nenhuma mudança patológica grosseira possa ser identificada nessas áreas sensíveis, há algumas evidências que sugerem que essas áreas podem representar regiões de

microinflamação. Pois parecem ter um pH reduzido e níveis elevados de citocinas, como prostaglandinas, interleucinas e fator de necrose tumoral alfa, além da presença de neuropeptídeos como substância P e peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP). Além disso, os músculos da mastigação são inervados por fibras aferentes trigeminais finamente mielinizadas e não mielinizadas com terminações não especializadas que se projetam para o subnúcleo caudal. Dessa forma, essas fibras nervosas são ativadas por estímulos mecânicos e/ou químicos nocivos e parecem funcionar como nociceptores polimodais (CAIRNS, 2010).

Para padronizar nomenclaturas e definições, o DC/TMD fornece a comunidade da pesquisa o benefício da capacidade de utilizar critérios com características bem definidas e clinicamente relevantes, facilitando desse modo pesquisas mais generalizáveis. Dessa forma, a DTM muscular possui algumas subclassificações para cada desordem muscular, afim de auxiliar profissionais da área da saúde e pesquisadores a se comunicarem usando os mesmos critérios, taxonomia e nomenclatura. Além de ser o instrumento utilizado até os dias atuais de confirmação clínica diagnóstica (SCHIFFMANN *et al.*, 2014).

Assim, o diagnóstico de DTM é amplamente baseado na história e nos achados do exame físico. Os sintomas de DTM são frequentemente associados ao movimento da mandíbula, dor na região pré-auricular, parotídea massetéica ou têmpora (GAUER;

SEMIDEY, 2015). O Critério de Diagnóstico para Desordens Temporomandibulares (DC/TMD) é uma classificação bem testada e estabelecida, no entanto, permanece uma controvérsia em relação à terminologia de dor muscular crônica. Para isso, outra ferramenta foi criada a fim de aprimorar a pesquisa e o manejo clínico da dor orofacial. A Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP), se tornando uma evolução natural no diagnóstico da DTM muscular (ICOP, 2020), e possui sua tradução oficial para o português brasileiro (CONTI *et al.*, 2022).

Enquanto o DC/TMD utiliza mialgia e dor orofacial, a ICOP utiliza dor miofascial orofacial como uma condição abrangente aderindo ao termo miofascial em reconhecimento à falta de evidências concretas ligando dor a estruturas ou tecidos específicos do músculo. Além disso, a distinção temporal das dores miofasciais na ICOP é nova e não é encontrada no DC/TMD. Ainda, baseado na classificação das condições de dor crônica da IASP, foi realizada uma distinção entre as condições de dor primária e secundária. Nas condições de dores primárias, uma causa ou etiologia específica não pode ser determinada, ou seja, são idiopáticas, embora possa existir conhecimento em relação a seus mecanismos patofisiológicos. Nas condições de dor secundária, a dor é secundária ou decorrente de outra causa ou condição médica conhecida (CONTI *et al.*, 2022).

A ICOP no que se refere às desordens miofasciais orofaciais primárias inclui a dor miofascial orofacial primária aguda, a dor miofascial orofacial primária crônica, dor miofascial orofacial primária crônica infrequente, dor miofascial orofacial primária crônica frequente, dor miofascial orofacial primária crônica frequente sem dor referida/com dor referida, dor miofascial orofacial primária crônica altamente frequente, dor miofascial orofacial primária crônica altamente frequente sem dor referida/com dor referida.

No que se refere o projeto, dor miofascial orofacial primária crônica segue o seguinte esquema (CONTI *et al.*, 2022):

Descrição: Níveis leves a moderados de dor profunda ou em pressão nos músculos mastigatórios, ocorrendo de forma episódica ou contínua, frequentemente associada a comprometimento funcional, como dificuldades percebidas em movimentar a mandíbula, mastigar e/ou bocejar, etc., e com início a mais de três meses. Frequentemente associada com sofrimento psicológico.

Critérios de diagnóstico:

- a) Dor miofascial preenchendo critérios para dor miofascial orofacial primária, e os critérios “b” e “c” abaixo
- b) Início > 3 meses
- c) Recorrente pelo menos dez episódios ou contínua.

Modelo experimental de dor por capsaicina e teste quantitativo sensorial

Como já citado, a dor é um dos sintomas mais comuns dentre as doenças, porém, quando se trata de dor aguda, geralmente drogas anti-inflamatórias e/ou terapias cognitivas comportamentais costumam apresentar sucesso (VUCKOVIC *et al.*, 2018). Em contrapartida, a dor crônica se torna mais difícil de controlar podendo levar o paciente a um quadro incapacitante (GATCHEL *et al.*, 2014). A sensibilização central é uma alteração neuroplástica caracterizada pela hiperexcitabilidade dos neurônios do sistema nervoso central (SNC) e está subjacente à relação inconfiável entre a intensidade de um estímulo nocivo e a percepção da dor. Essa sensibilização pode ser um importante mecanismo neuroadaptativo associado à fisiopatologia da dor crônica. A transmissão dos nervos periféricos para os neurônios do SNC acontece pela liberação de transmissão na medula espinal, os canais de cálcio controlam tanto a atividade neuronal quanto a liberação do transmissor e exibem alterações em diferentes estados de dor. A liberação conjunta de peptídeos e glutamato dos nervos periféricos permite a ativação de receptores de neurocinina e N-metil-D-aspartato (NMDA) em estados de dor persistente, gerando dessa forma, em conjunto com outros sistemas uma hipersensibilidade espinal (BARON *et al.*, 2013).

A dor transmitida do SNP para o SNC se inicia após um processo de injúria ou lesão tecidual. Como já comentado anteriormente, em seguida a essa injúria, ocorre uma resposta inflamatória com liberação de mediadores químicos, como a bradicinina e a prostaglandina, as quais atuam em terminações nervosas livres, ativando dessa forma as fibras aferentes. Essas substâncias são responsáveis pela hiperalgesia primária, além disso, as próprias terminações nervosas livres também secretam mediadores químicos, como a substância P que aliado a hiperalgesia primária fazem parte do processo de sensibilização dos neurônios periféricos. Assim, acaba acontecendo uma atividade prolongada dos receptores aumentando a excitabilidade dos neurônios do núcleo trigeminal por aumento da atividade de fibras C e o espalhamento desses mediadores químicos na região, podem gerar ativação de terminações nervosas livres a distância. Em uma situação normal esse potencial de ação é transmitido ao SNC e percebido como uma dor aguda (SESSLE, 2005; MERRIL, 2007).

Porém, quando a injúria tecidual persiste a manutenção do estímulo nociceptivo e a incessante hiperatividade das fibras aferentes primárias, especialmente as fibras C, acabam por induzir a ativação do processamento central desse estímulo diminuindo o limiar e fazendo com que apareça descargas ectópicas. Ocorre também o aumento de sensibilidade a estímulos nocivos em áreas

distantes da lesão, aumentando dessa forma, o campo receptor, o que caracteriza a hiperalgesia secundária. Assim, as fibras A β perdem sua capacidade modulatória e começam a sinalizar dor, caracterizando a alodinia dinâmica, dessa forma, se acredita que com a presença de alodinia já esteja acontecendo o primeiro sinal clínico de sensibilização central (SESSLE, 2005; MERRIL, 2007). Esse processo acontece perante a presença de substâncias excitatórias, como o glutamato e óxido nítrico, acarretando em uma reorganização dos neurônios gerando maior disparo de fibras A β , as quais se espalham e ocupam o lugar das fibras C, assumindo então sua função e passando a secretar substância P (OKESON, 2006).

Sendo assim, essa sensibilização central, é um mecanismo o qual acontece devido a neuroplasticidade dos neurônios centrais ativando as células da glia. Dessa forma, há um aumento do influxo de íons cálcio para dentro da célula, ativação dos receptores NMDA dos neurônios de segunda ordem, que acabam perdendo a ligação com os íons magnésio gerando correntes elétricas em uma membrana que estava em repouso, alterando suas funções de maneira temporária ou definitivamente. Para entender melhor como esse processo ocorre é importante destacar algumas características que fazem parte do mesmo, como a sensibilização crônica dos nociceptores periféricos, ciclos viciosos de estímulos em nível espinal, definido como “*Wind-up*”, sensitização dos

neurônios centrais, aferentes secundários e, consequentemente, distúrbios no mecanismo inibitório. Capaz de barrar estímulos de dor e modular, utilizando a serotonina, encefalinas e ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissores principais (SESSLE, 2005; ZHANG *et al.*, 2006). Ainda, uma das características clínicas notáveis da sensibilização central, são as alterações sensoriais em regiões de hiperalgesia secundária devido à facilitação heterotópica no corno dorsal da medula espinal, dentre essas alterações, se incluem a hiperestesia, hiperalgesia e alodinia (MARACLE *et al.*, 2016). Tanto a alodinia como a hiperalgesia são alterações na sensibilidade sensorial associadas à inflamação ou a lesão tecidual e são definidas como um aumento da sensação de dor à estimulação dolorosa, a qual não deveria ser nociva e supra limiar, respectivamente (MOHAMMDIAN *et al.*, 1998).

A alodinia é a dor frente a estímulos inócuos e geralmente ocorre após a inflamação e a lesão tecidual neural ou extra neural. Nessas condições, os nociceptores periféricos tornam-se sensibilizados e os neurônios espinais de segunda ordem podem aumentar sua excitabilidade levando a um quadro de sensibilização central. Além disso, sua percepção é seletiva para a modalidade sensorial testada, seja térmica ou mecânica e também para área examinada (primária ou secundária). A alodinia ao toque suave, ou seja, alodinia mecânica dinâmica, se desenvolve tanto no local da lesão, em sua área primária, como no tecido adjacente normal, em

área secundária. Estudos em animais sugerem que uma contribuição significativa para o desenvolvimento e manutenção da alodinia mecânica venha do sistema modulador descendente da dor, incluindo a substância cinzenta periaquedutal (PAG), a medula rostroventromedial (RVM) e a formação reticular adjacente, através de influências inibitórias ou excitatórias. Porém, o papel dessas estruturas é controverso, pois a inibição descendente e a facilitação podem ser desencadeadas simultaneamente e a predominância de um efeito sobre o outro parece diferente dependendo da área testada, seja ela primária ou secundária (MAINERO *et al.*, 2007).

Já a hiperalgesia a estímulos mecânicos e térmicos é definida como uma sensibilidade aumentada à dor a estímulos nocivos, ou seja, também é localizada após lesão da pele ou lesões parciais de nervos periféricos. Atualmente, se sabe que vários tipos de hiperalgesia podem ser distinguidos com base na topografia do estímulo (KILO *et al.*, 1994). Portanto, a lesão tecidual causa aumento da sensibilidade à dor tanto no local da lesão tecidual, definida como hiperalgesia primária e caracterizada por aumento da dor a estímulos mecânicos e de calor, quanto na pele ao redor não lesada, definida por hiperalgesia secundária e caracterizada por aumento da dor por estímulos mecânicos somente. Uma vez que a sensibilização dos aferentes nociceptivos primários é amplamente responsável pela hiperalgesia primária, a hiperalgesia secundária é

atribuída ao processamento alterado no SNC. Propriedades alteradas da resposta neuronal consistentes com as características da hiperalgesia secundária foram observadas na medula espinal, no tálamo e no córtex somatossensorial primário (TREED; MAGERL, 2000; FUCHS *et al.*, 2000).

Para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na dor crônica, técnicas de teste quantitativo sensorial em modelos substitutos de dor humana devem ser realizados. Assim, podendo avaliar melhor a hiperalgesia secundária e a alodinia dinâmica mecânica induzida de forma experimental e controlada. Para tal, o modelo de dor induzido por capsaicina tem sido utilizado para investigar os mecanismos envolvidos nessas disestesias (HUGHES *et al.*, 2020). A capsaicina é o composto ativo presente na pimenta malagueta responsável por torná-la picante quando ingerida, ela se liga a nociceptores na pele e, mais especificamente, ao receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1). Esse receptor controla o movimento de íons sódio e cálcio através da membrana celular. Inicialmente, isso acontece, com a abertura do canal iônico (influxo de íons sódio e cálcio), causando a despolarização e produção de potenciais de ação, que geralmente são percebidos como sensações de coceira, formigamento ou queimação (DERRY *et al.*, 2017).

O TRPV1 é considerado como um membro fundador da subfamília de canais potenciais de receptores transitórios (TRP) termossensíveis que permitem que os nociceptores aferentes

primários, ou outras células, detectem mudanças na temperatura ambiente em uma ampla faixa fisiológica. Esse receptor em específico marca uma população de neurônios não mielinizados de condução lenta, as fibras C, que expressam a substância neuropeptídica P, neurocinina A e o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP). A ativação dessas fibras promove um vazamento vascular mediado por peptídeos, vasodilatação e outras ações parácrinas em células excitáveis e não excitáveis próximas a injúria tecidual, culminando dessa forma, na produção e na liberação de uma mistura complexa de fatores pró-inflamatórios. Quando liberados, esses fatores atuam nas terminações nervosas sensoriais locais para aumentar sua sensibilidade à temperatura e ao toque. Notavelmente, as fibras nervosas somatossensoriais expressam receptores para a maioria desses fatores pró-inflamatórios e o TRPV1 se torna um alvo importante para muitos desses fatores, que acabam por aumentar a sensibilidade ao calor diminuindo o limiar de ativação térmica do canal (JULIUS, 2013). Recentemente, evidências indicam que os canais iônicos de TRP desempenham um papel fundamental na dor orofacial, especificamente em relação à DTM. Análises histoquímicas revelaram a presença de TRPV1 nos nervos que inervam a ATM, músculo masseter e células de revestimento sinovial da ATM em ratos. Além disso, os nervos que expressam TRPV1 também foram

distribuídos na membrana sinovial da cápsula articular e fornecem ramos para o compartimento articular (LUO *et al.*, 2020).

Retornando ao modelo substituto de dor humana utilizando capsaicina, duas técnicas podem ser executadas, uma mais invasiva, através da injeção intradérmica e outra técnica não invasiva, pela aplicação tópica. Uma desvantagem do uso da injeção intradérmica é que, com as doses de capsaicina comumente utilizadas em pesquisa na dor humana, essa técnica acaba sendo mais dolorosa. Nesses tipos de estudo, é preferível que haja um cruzamento em voluntários individuais para reduzir o impacto da variabilidade inter sujeito, assim, a dor intensa produzida pela injeção intradérmica de capsaicina pode desencorajar os indivíduos a se voluntariarem em estudos cruzados de visitas repetidas. Também deve ser considerado que o medo e a ansiedade desencadeados pela técnica de injeção intradérmica, podem influenciar os dados obtidos em relação à dor. Dessa forma, a aplicação tópica da capsaicina é tipicamente menos dolorosa do que a injeção intradérmica e é uma técnica como citada acima não invasiva e de fácil administração comumente empregada para evocar experimentalmente a sensibilização central em humanos. Estimula preferencialmente os nociceptores C sensíveis à capsaicina, levando a uma facilitação heterotópica de projeções mecanossensíveis convergentes via sensibilização de neurônios de segunda ordem no corno dorsal (MARACLE *et al.*, 2016). Em

suma, a capsaicina excita nociceptores de fibras A e C e classes bem menos definidas de nociceptores quimioespecíficos, assim, as descargas desses aferentes primários são suficientes para induzir a sensibilização central na medula espinal levando à hiperalgesia sem causar dano tecidual real (TREEDE; MAGERI, 2000; HARDING *et al.*, 2001).

Em conjunto com o modelo de capsaicina, o teste sensorial quantitativo (QST) é comumente utilizado para avaliar a função somatossensorial. Esses testes são uma estimulação física objetiva de uma área com uma resposta subjetiva por parte do indivíduo avaliado e podem ser considerados uma maneira fácil e não invasiva de avaliar a função neural e a percepção de dor. Avaliam tanto a função dos nervos aferentes periféricos quanto a presença de sensibilização central, dessa forma, os receptores celulares podem ser ativados por estímulos mecânicos, térmicos, elétricos e químicos. Durante a fase de aplicação do QST é necessário que haja atenção máxima tanto do examinador como do paciente. Existem diversos tipos de QST, porém para os testes de sensibilidade tátil para avaliação de hiperalgesia secundária e alodinia dinâmica mecânica, o limiar de detecção mecânico (MDT) e o limiar doloroso mecânico (MPT), ambos realizados com monofilamentos de nylon (monofilamentos de Von Frey) tem se mostrado uma ferramenta viável para avaliar a dor puntiforme e os

mecanismos de dor crônica em humanos (HARDING *et al.*, 2001; HILGENBERG-SYDNEY *et al.*, 2016).

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo teve como objetivos gerais:

Avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina nas áreas trigeminal e espinal em participantes com dor miofascial orofacial primária crônica e em participantes sem dor miofascial.

E teve como objetivos específicos bem como suas hipóteses:

- Avaliar a presença e extensão da área de hiperalgesia à picada e alodinia dinâmica entre as áreas trigeminal e espinal. **Hipótese:** A extensão de hiperalgesia à picada e alodinia dinâmica na área trigeminal é menor quando comparada à área espinal.
- Avaliar a presença e extensão da área de hiperalgesia à picada e alodinia dinâmica entre participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e participantes sem dor miofascial. **Hipótese:** A área de hiperalgesia à picada e alodinia dinâmica em participantes com dor miofascial orofacial crônica primária é maior quando comparadas em participantes sem dor miofascial.

- Avaliar a relação de hiperalgesia secundária e fatores psicossociais em participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e sem dor miofascial. **Hipótese:** A relação de hiperalgesia secundária e fatores psicossociais é maior em participantes com dor miofascial orofacial primária crônica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo de desenho do tipo ensaio clínico não randomizado foi descrito baseado no guia de reporte SPIRIT 2013 (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) e foi realizado de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinque e suas alterações posteriores e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas desenvolvidas pela Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano (BRASIL, 2013).

Amostra

O estudo foi realizado em 70 indivíduos ao todo, sendo esses divididos em dois grupos: 35 participantes com dor miofascial orofacial crônica primária (grupo intervenção) e 35 participantes sem dor miofascial orofacial (grupo controle). Todos foram recrutados no serviço de atendimento a pacientes com distúrbios temporomandibulares e dor orofacial na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim/RS – Brasil. A

disciplina de Disfunção temporomandibular e dor orofacial da Faculdade de Odontologia da URI, recebe pacientes que são encaminhados pelas Unidades Básicas de Saúde de toda a região a qual a cidade de Erechim engloba e pelo Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, atendendo em média 25 pacientes por mês. A seleção dos indivíduos para a pesquisa foi realizada por meio de divulgação do estudo dentro da universidade.

Os critérios de inclusão para o grupo intervenção foram: a) idade maior que 18 anos; b) ser portador de desordem temporomandibular com presença de dor miofascial orofacial primária crônica de acordo com a ICOP; c) estar pelo menos há 30 dias sem utilizar medicamentos como relaxantes musculares, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, analgésicos, antidepressivos e/ou ansiolíticos. Para os participantes do grupo controle o critério de inclusão a ser considerado era bom estado de saúde geral e sem queixas de dor orofacial ou cefaleia nos últimos 30 dias. Além de também não utilizarem os medicamentos citados acima há pelo menos 30 dias.

Como critérios de exclusão foram excluídos todos aqueles participantes que: a) apresentem história positiva de traumatismo craniano na região do rosto e do pescoço; b) apresentem história positiva para distúrbios intracranianos/neurológicos, distúrbios vasculares e outras causas importantes de dor de cabeça; c)

apresentem dor orofacial causadas por cárie dentária, doença periodontal ou odontalgia atípica; d) apresentem problemas dermatológicos e alergia à capsaicina. A tomada da história odontológica e médica detalhada foi a principal fonte de informação para determinação dos critérios de exclusão e inclusão.

Todos os participantes que se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram avaliados no centro de estudo localizado na disciplina de DTM/DOF da Faculdade de Odontologia da URI – Erechim/RS e passaram por uma avaliação criteriosa realizada através do DC/TMD feita por cirurgia dentista já especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial há dez anos, estando dessa forma, devidamente calibrada para a realização do exame clínico de DTM.

Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (CEP – URI) sob o número de protocolo CAAE: 69758923.4.0000.5342. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido por meio da assinatura dos participantes após explicação detalhada da pesquisa e garantia de que o mesmo concordou em participar do estudo.

Variáveis de desfecho

As variáveis primárias desse estudo foram a presença e a área de hiperalgesia à picada e alodinia, a intensidade da dor durante o período de aplicação do creme de capsaicina 1% e a magnitude da modulação condicionada da dor. Enquanto que as variáveis secundárias foram divididas em uma avaliação da qualidade de vida e dos fatores psicossociais por meio de inquéritos validados como: Lista de Verificação dos Comportamentos Orais (OBC, na sigla em inglês), Desordem de Ansiedade Generalizada – 7 (GAD – 7, na sigla em inglês), Questionário de Saúde do Paciente – 9 (PHQ – 9), Questionário de Saúde do Paciente – 15: Sintomas Físicos (PHQ – 15, na sigla em inglês), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS, na sigla em inglês), Escala de Estresse Percebido (PSS, na sigla em inglês), Escala de Catastrofização da Dor (PCS, na sigla em inglês) -ANEXO A, e questionário de dor McGill (MARKIEWICZ *et al.*, 2006; SPITZER *et al.*, 2006; KROENKE *et al.*, 2001; KROENKE *et al.*, 2002; CASTRO *et al.*, 2006; DIAS *et al.*, 2015; SEHN *et al.*, 2012; PIMENTA & TEIXEIRO, 1996).

Desenho experimental

Inicialmente, um estudo piloto foi desenvolvido agregando quatro participantes de cada grupo: grupos com dor miofascial orofacial primária crônica e grupo sem dor miofascial orofacial. Possibilitando dessa forma, avaliar a melhor maneira com relação aos protocolos estipulados para o desenvolvimento desse estudo, principalmente em questões como: tempo, acompanhamento, comunicação com os participantes da pesquisa e regularização das condutas que foram aplicadas de forma que houvesse adequada otimização de tempo priorizando o bem estar dos participantes durante todo o processo. Cada participante recebeu de forma tópica a quantia de 0,25g de creme de capsaicina 1%, antes da iniciação dos protocolos descritos abaixo, na região do músculo abdutor curto do polegar a fim de testar se os mesmos apresentariam alguma reação indesejada ao produto como um processo alérgico. Além disso, cada participante foi questionado sobre processo alérgico prévio com a ingestão ou utilização de produtos à base de pimenta, àqueles que responderam “sim” automaticamente foram excluídos da pesquisa.

Em um primeiro momento (t_0), os participantes foram previamente triados e avaliados pelo DC/TMD avaliando o “Eixo I” (distúrbios físicos) e o “Eixo II” (distúrbios psicossociais) - ANEXO A. Se obtendo assim, o diagnóstico de DTM associada a dor miofascial orofacial primária crônica. Em seguida, era

mensurada de forma randomizada a magnitude da modulação condicionada da dor utilizando um aparelho de algômetro de pressão da marca MED•DOR® (Comércio de Tecnologias Biomédicas Med.dor LTDA, Minas Gerais, BR) realizando intensidade crescente de 0,5kg/s, repetindo o processo em cada sítio (eminência tenar da mão dominante e face anterior do temporal ipsilateral à eminência tenar) por três vezes, esperando de 10 – 15s entre as repetições. Posteriormente, cada participante afundava a mão não dominante até o punho em um balde com água gelada (10-12°C) pelo período de 30 segundos e era perguntado durante os tempos de 1, 10, 20 e 30 segundos a intensidade subjetiva de dor da mão em água fria se baseando em uma escala de 0-10. Após o período de 30 segundos todo o protocolo acima de avaliação de magnitude da modulação condicionada da dor era repetido. Essas avaliações foram divididas em três blocos iguais e eram repetidas esperando um tempo de dois minutos entre elas afim de se evitar resquícios residuais a nível de sistema nervoso central gerados pela água fria e diminuir as chances de vieses durante as avaliações de limiar de dor à pressão (PPT) (KENNEDY *et al.*, 2016; YARNITSKY, 2015). O protocolo de avaliação da magnitude da modulação da dor foi do tipo paralelo, i.e., o estímulo teste (TS) foi avaliado antes (TS basal) e juntamente com a aplicação do estímulo condicionante (CS). Dessa forma, a modulação foi calculada como a diferença absoluta e relativa entre

“TS basal” e o “TS condicionado”, possibilitando avaliar a capacidade individual do sistema modulatório descendente dos participantes.

Nesse ensaio clínico não randomizado, a capsaicina tópica 1% foi aplicada em diferentes áreas e em diferentes sessões. As aplicações foram feitas em dois momentos consecutivos e separados por pelo menos 24-72 horas (período de *washout*). Os sítios de aplicação foram na região central do masseter no lado mais dolorido, ou nos casos, em que a dor era de mesma intensidade em ambos lados e nos participantes do grupo controle, o creme era sempre aplicado no lado direito e no terço distal da face volar do antebraço ipsilateral à aplicação do músculo masseter (Figura 1). Em cada sítio, era aplicado 0,25g do creme de capsaicina 1% em uma área circular de 2cm² pelo período de 45 minutos. As áreas de aplicação eram limpas com álcool 70% e um círculo de 2cm² era demarcado sobre a pele com uma caneta e em seguida o creme era aplicado com uma espátula descartável (Figura 2). A fim de se evitar a evaporação da capsaicina, um papel celofane era sobreposto a área de aplicação (Figura 3). A ordem de aplicação nas áreas era randomizada pelo website <http://www.randomization.com>. A utilização de um creme placebo inerte não foi considerada, pois o objetivo principal era comparar e avaliar as flutuações naturais na sensibilidade somatossensorial entre os sítios e não uma análise do efeito da capsaicina em si. Esse

estudo é um modelo experimental de dor por capsaicina e não teve como objetivo avaliar seus efeitos terapêuticos.

Durante o tempo total de aplicação do creme, que foi de 45 minutos por área aplicada, foi solicitado aos participantes que avaliassem sua experiência subjetiva de dor e coceira utilizando uma escala de dor/coceira que variava de zero (ausência de dor/coceira) a dez (pior experiência de dor/coceira imaginável) e experiência subjetiva de queimação utilizando uma escala de 0-100 (considerando que valores entre 0-45 são do tipo queimação sem dor e de 50-100 são do tipo queimação com dor) (CHERAGATI & AMORIM, 2010;). Essas escalas eram aplicadas nos momentos 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 minutos durante o tempo total de espera de 45 minutos da aplicação do creme de capsaicina a 1%. Posteriormente, a média, a área sob a curva (AUC) e a dor, coceira e queimação máximas eram calculadas. Em seguida, o creme era removido e a avaliação das áreas de hiperalgesia à picada e alodinia eram realizadas, respectivamente, por estímulos mecânicos utilizando o filamento de nylon de Von Frey de 180g e um pincel macio padronizado. A área foi mapeada de forma perpendicular à pele ao longo de oito pontos radiais, começando pela periferia, ou seja, de fora da área hiperalgésica e se movendo gradualmente em direção a área da aplicação tópica de capsaicina. Toda área foi demarcada com uma caneta esferográfica colorida (azul para alodinia, verde para hiperalgesia e vermelha para *flare*) e em

seguida o mapeamento da área foi registrado em um papel vegetal para posterior medida das áreas pelo software ImageJ (US National Institute for Health). Após o período de *washout* o mesmo método era aplicado em região diferente da sorteada no primeiro dia.

Segue abaixo um checklist do desenho para o desenvolvimento da pesquisa:

1. Participantes com dor miofascial orofacial primária crônica e sem dor miofascial orofacial foram incluídos, após exposição e compreensão da realização do estudo e do que sentiriam durante e após a aplicação de capsaicina tópica a 1%. Em acordo assinaram o TCLE. **Primeira consulta:** Realização de triagem para participantes da pesquisa sem dor miofascial orofacial pela seção de triagem do DC/TMD (todo participante sem dor miofascial orofacial nos últimos 30 dias). Triagem dos participantes com dor miofascial orofacial primária crônica aplicando-se todo o DC/TMD (Eixos I e II). Todos os participantes nessa consulta, após triagem, avaliação e diagnóstico, passaram pelo teste de limiar de dor à pressão (PPT) e modulação condicionada da dor:
 - A. Para o teste de PPT, houve a randomização do sítio (eminência tenar da mão dominante ou face anterior do músculo temporal ipsilateral a face tenar);

- B. Após o sorteio do sítio, foi aplicada pressão com algômetro realizando intensidade crescente de 0,5kg/s por três vezes, esperando de 10 – 15s entre as repetições.
 - C. Ainda durante a realização do teste no mesmo sítio sorteado, o participante mergulhava a mão não dominante até o punho em um balde com água gelada com temperatura entre 10 – 12 graus Celsius (controlada por termômetro e bomba d'água para manter a temperatura d'água igual por todo o balde) e o PPT era repetido novamente da mesma forma que a descrita acima.
 - D. Após a espera de dois minutos o processo se repetia nessa mesma consulta no sítio não sorteado no primeiro momento.
 - E. Para cada sítio (“t” basal e “t” condicionado) esse protocolo se repetiu por três vezes.
2. **Segunda consulta** após 24-72h (*washout*): Aplicação tópica de capsaicina 1% e mapeamento das áreas de hiperalgesia e alodinia. O sítio (trigeminal – masseter mais dolorido/direito e espinal – região volar de antebraço ipsilateral ao masseter mais dolorido/direito) foi randomizado. Após randomização, o sítio sorteado foi higienizado com álcool 70%. Em seguida, era aplicado

0,25g de capsaicina tópica 1% em uma área circular de 2cm² demarcada por um molde e a área com o creme de capsaicina foi tampado com papel celofane a fim de evitar a evaporação do produto. Durante o tempo de espera de 45 minutos era questionado ao participante (logo após a aplicação do creme, 1 minuto após a aplicação e posteriormente a cada 5 minutos o que estava sentindo): queimação de 0 - 100, intensidade de dor e coceira de 0-10 ou a ausência de sintomas. Em cada período do tempo em uma planilha do programa Excel, eram descritos os sintomas relatados pelos participantes até que o tempo de 45 minutos se completasse. Ao término do tempo, o creme era delicadamente removido com algodão umedecido com água e a área era secada com algodão. Em volta da área circular de 2cm² eram demarcados oito pontos radiais e também demarcada na pele com caneta colorida a área de alodinia mecânica avaliada por um pincel macio de fora para dentro da área de aplicação do creme pelos oito pontos radiais. Toda vez que o participante identificasse um toque com o pincel que indicasse dor/queimação, era preciso que o mesmo relatasse ao examinador e a área era demarcada. A hiperalgesia secundária à picada foi realizada com filamento de Von Frey de 180g da mesma forma que o pincel (de fora para dentro da área de aplicação de

capsaicina pelos oito pontos radiais), quando o participante sentia uma picada dolorosa (diferente das demais), o mesmo avisava o avaliador e a área era demarcada com cor de caneta diferente da alodinia. Tanto a alodinia como a hiperalgesia quando identificadas com toques dolorosos eram demarcadas com pontos. Ao final de cada avaliação pelos oito pontos radiais, os pontos de demarcação dessas áreas eram unidos e o mapeamento formado. Ao final, o mapeamento era reproduzido em papel vegetal, apoiado de forma paralela a pele distinguindo as áreas proximais, distais, laterais, cranianas e caudais, conforme sorteio do sítio.

3. **Terceira consulta** após 24-72h (*washout*): Repetia-se o mesmo procedimento descrito acima no sítio que não havia sido sorteado na consulta anterior (trigeminal ou espinal). Ao lado de cada desenho de cada participante das áreas mapeadas, foi inserido um papel quadriculado de 1cm. A imagem mapeada juntamente com o papel quadriculado era escaneada e avaliada em relação ao tamanho das áreas pelo aplicativo ImageJ (US National Institute for Healths) seguindo os passos do próprio software.

Abaixo segue esquema com figuras para melhor compreensão da sequência e da metodologia aplicada para o desenvolvimento do modelo experimental de dor:

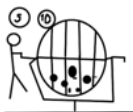
Modulação de dor à pressão



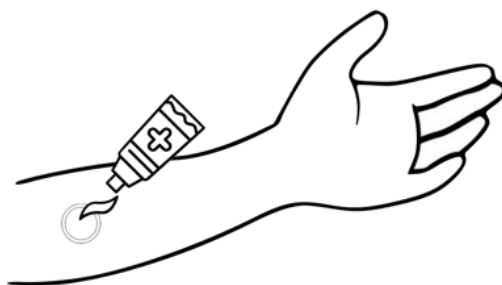
MEDIR LIMAR DE DOR À PRESSÃO NO
MÚSCULO TEMPORAL:
ESTÍMULO TESTE BASAL E ESTÍMULO TESTE
CONDICIONADO - MEDIR POR 3X (VALOR SERÁ
A MÉDIA DAS 3)



2ª/3ª consulta

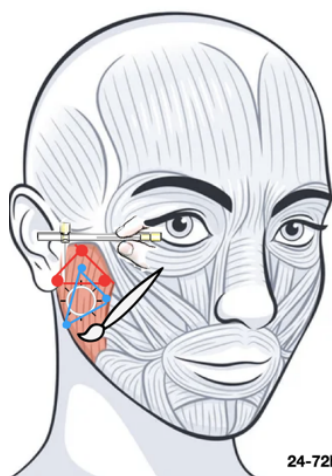


RANDOMIZAÇÃO DA ÁREA TRIGEMINAL E
ESPINAL PELO
PROGRAMA EXCEL



AGUARDA 45 MINS...

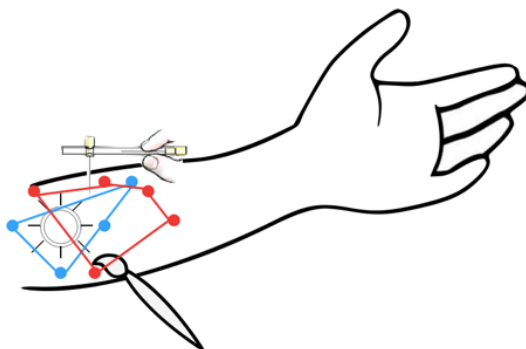
2ª/3ª consulta



DEMARCAR 8 PONTOS RADIAIS

DEMARCAR ALODINIA

DEMARCAR HIPERALGESIA

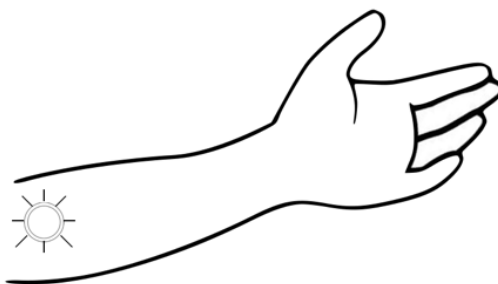


24-72h depois, a metodologia se repete na área que não foi sorteada no primeiro momento.

DEMARCAR 8 PONTOS RADIAIS

DEMARCAR ALODINIA

DEMARCAR HIPERALGESIA



24-72h depois, a metodologia se repete na área que não foi sorteada no primeiro momento.

Fig. 4. Sequência de aplicação dos testes de modelo experimental de dor (Fonte: o autor).

Avaliação da área de alodinia e hiperalgesia secundária

A área de alodinia mecânica dinâmica foi avaliada utilizando um pincel de pelo macio. O mapeamento da alodinia iniciava em uma área distante da aplicação de capsaicina, e o pincel era movido em direção a zona de hiperalgesia primária a uma velocidade de 1cm/s até que o participante reportasse uma sensação dolorosa (Figura 5). Para a definição desse mapeamento eram determinados oito raios radiais, com ângulos de 45° entre eles. O ponto de mudança de sensação tátil para dor era demarcado em cada raio sobre a pele e ao final da análise de toda a área, os pontos eram interligados, formando assim, a área de alodinia (MAGERL *et al.*, 2001) (Figura 6). A intensidade da dor da alodinia mecânica foi avaliada utilizando uma escala numérica graduada de 0-10, em que zero indicava “nenhuma dor” e dez “a pior dor imaginável” (CHERAGATI & AMORIM, 2010).

Em relação ao mapeamento da área de hiperalgesia à picada, a mesma, foi avaliada por um filamento de Von Frey de nylon de 180g (Aesthesio, DanMic Global LLC. San Jose CA, USA). De forma similar a alodinia, o teste também era iniciado em uma área distante da área de aplicação do creme e os estímulos eram aplicados de maneira dinâmica, i.e., os filamentos eram movidos em direção a área de aplicação em intervalos de 1cm/s (Figura 6). Toda vez que os participantes relatavam durante a avaliação por cada raio, que o estímulo passou a ser

perceptivelmente mais doloroso, um ponto era demarcado com caneta sobre a pele. Ao final do teste, os pontos eram interligados formando uma área que representava a área de hiperalgesia secundária (MAGERL *et al.*, 2001) (Figura 7). Por fim, a área de aplicação do creme e a área de *flare* era considerada como a zona de hiperalgesia primária. As áreas de alodinia, hiperalgesia secundária e *flare* eram transferidas para um papel vegetal que ficava posicionado sobre a região da pele e posteriormente escaneado para cálculo das áreas pelo software ImageJ® (US National Institute for Health) (Figura 8).

Análise estatística

Para o cálculo amostral foram considerados os seguintes parâmetros: tamanho de efeito f de 0,2 para as diferenças na extensão áreas de hiperalgesia à picada um modelo de análise de variância (ANOVA) mista com um fator inter sujeito e um fator intrasujeito, uma correlação entre as medidas repetidas de pelo menos 0,65, um poder de 80%, um nível de significância de 5% e uma taxa de abandono prevista de cerca de 15%. Portanto, o cálculo do tamanho da amostra foi de pelo menos 70 participantes (35 participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e 35 participantes sem dor miofascial orofacial).

Para a análise foi utilizado o software STATA 14. As variáveis foram descritas por meio da média (MD) e desvio padrão (DP) ou pela distribuição das proporções, dependendo do tipo da variável. A distribuição normal das variáveis quantitativas foi avaliada com o auxílio do teste Kolmogorov-Smirnov e uma transformação dos dados foi aplicada para os resultados significantes ($p < 0,05$). Todas as variáveis foram transformadas, exceto idade e valores de modulação da dor condicionada.

As frequências dos desfechos primários e secundários foram calculadas para o *baseline* e para o *washout*. Modelos de ANOVA foram computados para avaliar possíveis diferenças das variáveis primárias e secundárias considerando dois fatores intrasujeitos, i.e., sítio – 2 níveis (masseter e antebraço) e grupo – 2 níveis (intervenção – com dor miofascial orofacial crônica primária e controle – sem dor miofascial orofacial). As análises de comparação múltipla foram realizadas usando o teste de Tukey da Diferença Honestamente Significativa (HSD, na sigla em inglês). O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,050$). Os dados foram coletados entre o período de junho de 2023 até fevereiro de 2024.

5 RESULTADOS

Trinta e cinco participantes saudáveis e sem dor miofascial orofacial (33 mulheres e 2 homens) foram incluídos no grupo controle e trinta e cinco participantes com dor miofascial orofacial crônica primária foram incluídos no grupo intervenção (32 mulheres e 3 homens), sem diferença entre os grupos na distribuição dos sexos ($p>0,50$). A média (DP) da idade no grupo intervenção foi de 28,3 (9,2) e de 29,2 (10) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,50$). Para o grupo intervenção as características clínicas foram as seguintes: participantes caucasianos, adultos jovens com dor crônica associada a DTM muscular. Pelo DC/TMD classificados como mialgia, cefaleia atribuída à DTM e dor miofascial referida.

A média (DP) dos valores do GAD-7 no grupo controle foi de 7,31 (4,31) e de 11,02 (5,36) no grupo intervenção, sendo significativamente maior no grupo intervenção ($p=0,003$). A média (DP) dos valores de PHQ-9 no grupo controle foi de 7,2 (8,66) e de 8,68 (5,35) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,50$). A média (DP) dos valores de PHQ-15 no

grupo controle foi de 6,25 (2,91) e de 9,17 (4,6) no grupo intervenção, sendo significativamente maior no grupo intervenção ($p=0,050$). A média (DP) dos valores do OBC no grupo controle foi de 28,4 (11,62) e de 39,4 (12,65) no grupo intervenção, sendo significativamente maior no grupo intervenção ($p<0,001$). A média (DP) dos valores da escala de ansiedade HADS no grupo controle foi de 6,65 (2,63) e de 9,14 (3,62) no grupo intervenção, sendo significativamente maior no grupo intervenção ($p=0,003$). A média (DP) dos valores da escala de depressão HADS no grupo controle foi de 4,31 (3,26) e de 5 (3,03) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,050$). A média (DP) dos valores da PSS no grupo controle foi de 25,85 (4,9) e de 23,65 (4,89) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,050$). A média (DP) da PCS no grupo controle foi de 19,51 (11,63) e de 19,17 (10,15) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,050$). Por fim, a média (DP) dos valores da modulação condicionada da dor na região trigeminal e espinal no grupo controle foram de, respectivamente, -5,95 (11,4) e de -7,91 (8,62), e no grupo intervenção foram de -12,54 (20,52) e de -8,98 (12,37), sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,050$).

Tabela 1. Média, Intervalo de Confiança (IC) e Desvio Padrão (DP) da média dos questionários psicossociais e da magnitude de modulação da dor condicionada (CPM).

Grupos		Controle (n=35)			Intervenção (n=35)			
	Média	Intervalo de Confiança 95 %		Desvio Padrão	Média	Intervalo de Confiança 95 %		Desvio Padrão
GAD 7	7,31	5,83	8,79	4,31	11,02	9,18	12,86	5,36
PHQ 9	7,20	5,73	8,66	4,26	8,68	6,84	10,52	5,35
PHQ 15	6,25	5,25	7,25	2,91	9,17	7,58	10,75	4,60
OBC	28,40	24,40	32,39	11,62	39,40	35,05	43,74	12,65
HADS A	6,65	5,75	7,56	2,63	9,14	7,89	10,38	3,62
HADS D	4,31	3,19	5,43	3,26	5,00	3,95	6,04	3,03
PSS	25,85	24,17	27,54	4,90	23,65	21,97	25,33	4,89
PCS	19,51	15,51	23,51	11,63	19,17	15,68	22,66	10,15
Média CPM Trigeminal	-5,95	-9,87	-2,03	11,40	-12,54	-19,59	-5,49	20,52
Média CPM Espinal	-7,91	-10,88	-4,95	8,62	-8,98	-13,23	-4,73	12,37

De uma maneira geral, a percepção dolorosa após a aplicação do creme de capsaicina 1% não foi diferente entre os grupos. Porém a percepção dolorosa da aplicação do creme de capsaicina 1% foi significativamente maior na região trigeminal quando comparada à região espinal ($p<0,050$). No entanto, essa diferença entre as regiões não foi observada para a área sob a curva e dor máxima no grupo intervenção ($p>0,050$) (Tabela 2).

Tabela 2. Média, Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança 95% (IC) da média de dor, área sob a curva (AUC) e dor máxima após aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço.

		Masseter		Antebraço	
		Controle (n=35)	Intervenção (n=35)	Controle (n=35)	Intervenção (n=35)
Média da dor	Média	1,07	1,19	0,94	0,95
	DP	1,45	1,55	1,67	1,15
	95% IC	0,57 - 1,57	0,66 - 1,73	0,37 - 1,52	0,55 - 1,34
AUC	Média	11,88	13,25	10,22	10,51
	DP	16,02	17,15	18,40	12,75
	95% IC	6,38 - 17,38	7,36 - 19,15	3,90 - 16,55	6,13 - 14,89
Dor máxima	Média	2,85	2,85	2,25	2,62
	DP	2,93	3,15	3,36	2,91
	95% IC	1,10 - 3,41	1,77 - 3,94	1,10 - 3,41	1,62 - 3,62

ANOVA

Os efeitos sensoriais da aplicação de capsaicina foram diferentes entre os grupos. A incidência de alodinia na região trigeminal foi significativamente menor no grupo controle (17%) quando comparado ao grupo intervenção (54%) (p=0,002). De maneira semelhante, a incidência de hiperalgesia à picada na região trigeminal foi significativamente menor no grupo controle (54%) quando comparado ao grupo intervenção (83%) (p=0,019).

Entretanto, não existiram diferenças entre os grupos para as incidências de alodinia e hiperalgesia à picada na região espinal (p>0,050). A incidência de alodinia na região espinal foi de 57%

no grupo controle e 71% no grupo intervenção. Já a incidência de hiperalgesia à picada na região espinal foi de 74% no grupo controle e 91% no grupo intervenção.

Os efeitos sensoriais da aplicação da capsaicina foram diferentes entre as regiões apenas no grupo controle. A incidência de alodinia na região trigeminal (17%) foi significativamente menor quando comparada à área espinal (57%) ($p=0,001$). De maneira semelhante, a incidência de hiperalgesia à picada na região trigeminal (54%) foi significativamente menor quando comparada à área espinal (74%) ($p=0,016$). Entretanto, não existiram diferenças entre as regiões para as incidências de alodinia e hiperalgesia à picada no grupo intervenção ($p>0,050$). A incidência de alodinia no grupo intervenção foi de 54% na região trigeminal e de 71% na região espinal. Já a incidência de hiperalgesia à picada no grupo intervenção foi de 82% na região trigeminal e de 91% na região espinal.

A área de alodinia apresentou diferenças significativas entre os grupos ($F_{1,68} = 37$ e $\eta^2 = 0,35$). De uma maneira geral, a área de alodinia foi significativamente maior no grupo intervenção quando comparado ao controle (Tukey: $p=0,002$). Ainda, a área de alodinia foi significativamente maior na região espinal quando comparado à área trigeminal (Tukey: $p<0,001$) (Figura 9).

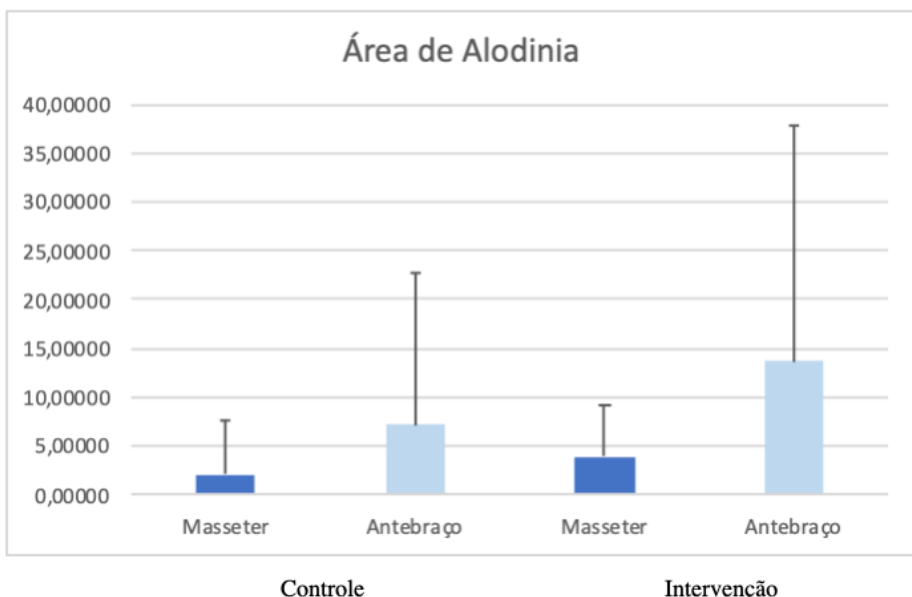


Figura 9. Média das áreas de alodinia desenvolvida em resposta à aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço. As barras de erro indicam o erro padrão da média.

A área de hiperalgesia à picada também apresentou diferenças significativas entre os grupos ($F_{1,68} = 6,5$; $p=0,011$ e $\eta_p^2=0,08$) e entre os sítios ($F_{1,68} = 18$; $p<0,001$ e $\eta_p^2=0,20$). De uma maneira geral, a área de hiperalgesia à picada foi significativamente maior no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (Tukey: $p=0,011$). Ainda, a área de hiperalgesia à picada foi significativamente maior na área espinal quando comparado à região trigeminal (Tukey: $p<0,001$). Porém, nas

análises de comparação múltiplas, foi observado que não houve diferença significativa entre as regiões para o grupo controle (Tukey: $p>0,050$), enquanto a área de hiperalgesia à picada na região espinal no grupo intervenção foi significativamente maior que a área da região trigeminal nesse mesmo grupo (Tukey: $p=0,004$) e que as áreas das regiões trigeminal e espinal no grupo controle (Tukey: $p<0,050$) (Figura 10).

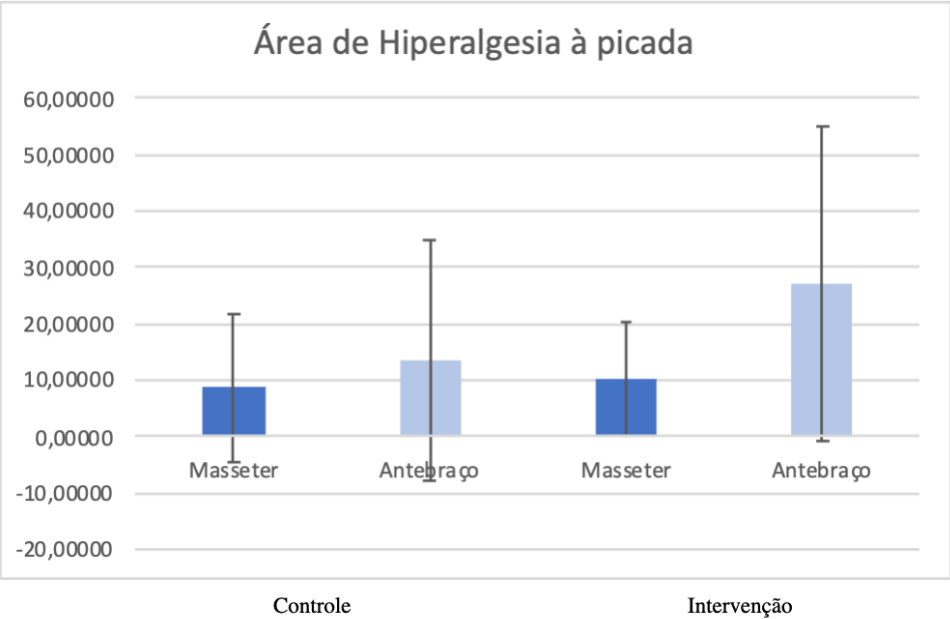


Figura 10. Média das áreas de hiperalgesia à picada desenvolvida em resposta à aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço. As barras de erro indicam o erro padrão da média.

6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina e as possíveis diferenças somatossensoriais entre as áreas trigeminal e espinal em participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e em participantes sem dor miofascial.

Do total dos 70 participantes desse estudo, divididos em dois grupos composto por 35 indivíduos em cada, 65 eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino. O grupo controle foi pareado conforme o perfil e as características do grupo intervenção, a fim de diminuir o viés de heterogeneidade entre os grupos. O grupo de participantes com dor miofascial orofacial crônica primária majoritariamente foi representado por um total de 32 mulheres. Esse dado acaba por corroborar com outros estudos que trazem como dados de que a DTM muscular associada a dor miofascial pode alcançar uma preponderância de 80% no sexo feminino (MCNEILL, 1997; CARRARA *et al.*, 2010; GÓES *et al.*, 2018). Ainda em relação às características demográficas, a idade média da população envolvida nesse estudo foi de 28,3 e 29,2 anos nos grupos intervenção e controle, respectivamente. O que também vai

de encontro com outros estudos que relatam que a idade média da manifestação dos sinais e sintomas de DTM atingem uma população de jovens adultos com faixa etária entre 20 e 40 anos. Sendo assim, há uma prevalência que pode variar de 50 – 60% na população que apresenta algum sinal e sintoma de DTM nessa faixa de idade (CONTI *et al.*, 2012; BERTOLI *et al.*, 2016; GÓES *et al.*, 2018).

Em relação aos fatores etiológicos envolvidos na dor miofascial associada à DTM, a literatura é clara ao relatar que acaba sendo uma patologia multifatorial (CARRARA *et al.*, 2010, FURQUIM *et al.*, 2015). Dessa forma, inclui tanto os gatilhos biológicos, ambientais, sociais, emocionais e cognitivos (GAUER; SEMIDEY, 2015). Os fatores psicológicos como depressão, ansiedade, estresse e catastrofização precisam ser avaliados na prática clínica, pois podem estar relacionados como os principais fatores de risco para a piora ou perpetuação dos quadros de DTM. Foi possível observar nesse estudo que problemas como ansiedade por meio de questionários como GAD-7 e HADS apresentaram uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,003$), sendo que o grupo intervenção apresentou índices mais altos desse problema quando comparado ao controle. Esses dados estão de acordo com outros estudos que puderam observar que pessoas com transtorno de ansiedade apresentam 1,8 vezes mais chances de terem dor miofascial (KINDLER *et al.*, 2012; GAUER; SEMIDEY, 2015).

Porém na população amostral envolvida nesse estudo problemas como depressão e catastrofização não apresentaram diferenças entre os grupos. Ao contrário de dados encontrados em uma revisão sistemática que observou que 42% dos pacientes com DTM apresentavam depressão e 60% somatização. Ainda, outro estudo de coorte avaliou que pacientes com depressão tinham um aumento em duas vezes na incidência de DTM (FELIN *et al.*, 2022; KINDLER *et al.*, 2012). Além dos fatores psicológicos, como já citado acima, a avaliação de problemas físicos e comportamentais também podem diferir na associação da manifestação da semiologia clínica da DTM. Foi possível avaliar nos resultados desse estudo que problemas físicos levantados por meio do questionário PHQ-15 e que problemas comportamentais analisados por meio do questionário OBC apresentaram diferenças significativas, sendo o grupo intervenção o mais acometido por essas questões ($p=0,050$ e $p<0,001$, respectivamente). Esses achados corroboram com os demais estudos, os quais relatam que a DTM incorpora mais que uma entidade clínica. E que a associação da intensidade da dor com a quantidade de comorbidades tem sido citada na literatura (COSTA *et al.*, 2017; MILLER *et al.*, 2019).

Ao avaliar a magnitude da modulação condicionada da dor, não foi possível encontrar diferenças entre os grupos nos resultados obtidos por esse estudo. Para obtenção desses dados foi aplicado o

arquetipo comum de subtrair os estímulos testes condicionados dos não condicionados que não levam em consideração erros plausíveis no momento da aferição e suas flutuações naturais. Dessa forma, isso pode explicar em partes os resultados inconsistentes da associação da dor e suas demais variáveis. Na literatura há relatos de que pacientes com dor miofascial crônica quando em contato com um estímulo condicionado apresentam valores reduzidos no limiar de dor após o estímulo (CUMMINS *et al.*, 2021; HOEGH *et al.*, 2018).

Acerca das vias do sistema somatossensorial, o mesmo é dividido em via trigeminotalâmica e via espinotalâmica. Apesar dessas vias serem consideradas homólogas, apresentam divergências entre si, tanto anatômicas quanto fisiológicas. A via trigeminotalâmica envia ao cérebro informações da face e da cabeça. O sinal enviado por essa via é transmitido por meio de neurônios nociceptivos primários passando pelo gânglio trigeminal, seguindo para o subnúcleo caudal, localizado no tronco encefálico. Esses sinais são em seguida retransmitidos para os neurônios nociceptivos secundários que ascendem para o tálamo e córtex sensorial. Já a via espinotalâmica recebe informações do corpo e transmite sinais dos gânglios da raiz dorsal para o corno dorsal da medula espinal, onde o sinal é retransmitido para os neurônios secundários e ascende para o tálamo e córtex sensorial. Dessa forma, anatomicamente é possível observar que o sistema

trigeminal se encontra topograficamente mais próximo do SNC, enquanto que o trajeto dos axônios do sistema espinal possui um caminho mais longo (KOGELMAN *et al.*, 2018; KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020). Nesse estudo pôde se verificar essas diferenças, ainda mais, que após a aplicação da capsaicina 1% a percepção dolorosa na área trigeminal foi maior quando comparada à área espinal.

Os efeitos sensoriais da aplicação da capsaicina foram diferentes entre os grupos, as áreas de alodinia e hiperalgesia no grupo controle foram significativamente menores quando comparadas com o grupo de participantes com dor miofascial orofacial crônica primária. Representando em números uma porcentagem de alodinia na região trigeminal de 17% no grupo controle e de 54% no grupo com dor ($p=0,002$) e de hiperalgesia na região trigeminal de 54% no grupo controle e 83% no grupo com dor ($p=0,019$). Porém essas diferenças entre os grupos na área espinal não aconteceram. Dessa forma, parece haver também diferenças na sinalização nociceptiva e na expressão gênica entre as vias trigeminotalâmicas e espinotalâmicas. Isso leva a considerar que diversas substâncias que causam dor na região trigeminal, não geram dor em outras regiões do corpo, como exemplo da histamina e do CGRP (FRIED *et al.*, 2001; HOFFMANN & MATTHEWS, 1990).

Em relação aos efeitos sensoriais da aplicação de capsaicina entre as regiões, trigeminal e espinal, nos mesmos grupos, foi possível avaliar que no grupo controle as incidências de alodinia e hiperalgesia na região trigeminal (17% e 57%, respectivamente) foram menores quando comparadas à região espinal (54% e 74% respectivamente). Algumas pesquisas realizadas em animais indicaram haver diferenças tanto na expressão gênica das vias trigeminal e espinal quanto nas ações que um mesmo gene pode exercer em cada sistema de acordo com a sua regulação (KOGELMAN *et al.*, 2018; KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020). Além disso, parece que o sistema trigeminal pode ser mais resistente quando comparado ao sistema espinal. Principalmente, se for levado em consideração que o desenvolvimento de dores neuropáticas pós-traumáticas e a grande diversidade de procedimentos que geram lesões no nervo trigêmeo, como cirurgias por implantes, tratamentos endodônticos, traumas faciais, exodontias e cirurgia ortognática, raramente acabam por resultar em dores do tipo neuropática nesse sistema. Dessa forma, indicando que existem diferenças entre as vias trigeminal e espinal e na forma como elas respondem e/ou se adaptam às lesões (KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020; HARGREAVES, 2010).

Durante a avaliação do mapeamento das áreas de alodinia e hiperalgesia à picada, foi observado que ambas áreas apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Sendo assim, maiores no

grupo dos participantes com dor miofascial orofacial crônica primária em relação ao grupo de participantes sem dor miofascial orofacial. Ainda, nas duas áreas, alodinia e hiperalgesia à picada, confirmando uma das hipóteses propostas por esse trabalho, as áreas que representavam a região espinal eram maiores que as áreas da região trigeminal. Além disso, a área de hiperalgesia à picada na região espinal do grupo de indivíduos com dor miofascial orofacial foi também maior que as outras áreas do grupo controle. Já entre o grupo controle não foi possível observar diferença entre as áreas de hiperalgesia à picada. Esses achados sustentam a hipótese de uma sensibilização central menos robusta na região do trigêmeo. Além das discrepâncias nas áreas tanto do sistema trigeminal quanto do sistema espinal, como diferenças anatômicas, de expressão gênica e presença de neurotransmissores, pode haver também diferenças não só centrais como periféricas. Na periferia a espessura da pele e a densidade de receptores podem influenciar na resposta à absorção da capsaicina, alterando sua permeabilidade (HELME & MCKERNAN, 1985).

Ainda sobre o mapeamento das áreas de alodinia e hiperalgesia à picada serem maiores no grupo de pacientes com dor miofascial orofacial crônica primária, esses achados podem ser justificados na literatura. Esse tipo de sensibilização central é uma alteração neuroplástica caracterizada pela hiperexcitabilidade dos neurônios do SNC e está subjacente à relação inconfiável entre e

intensidade de um estímulo nocivo e a percepção de dor (BARON *et al.*, 2013). Uma das características clínicas da sensibilização central são as alterações sensoriais em regiões de hiperalgesia secundária devido a facilitação heterotópica, dentre essas alterações se incluem a hiperestesia, hiperalgesia e alodinia (MARACLE *et al.*, 2016). Os mecanismos patofisiológicos envolvidos na DTM crônica, principalmente no que se refere a dor miofascial, são basicamente sensitização dos nociceptores periféricos e fenômenos centrais, como convergência neuronal e deficiência no mecanismo modulatório endógeno. Dessa forma, esses pacientes possuem uma percepção de dor mais acentuada em relação aos indivíduos saudáveis (SESSLE *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2015).

As diferenças encontradas nesse estudo podem ter ocorrido por diversos motivos. Mesmo sendo um modelo experimental de dor controlado em relação ao tempo, intensidade, localização da aplicação do creme e do período entre os estímulos, as observações dependiam da capacidade de resposta do receptor TRPV1, que em contato com a capsaicina pode ser sensibilizado e/ou dessensibilizado (DUBNER & BENNET, 1983). A única variável desse estudo em relação ao receptor era a região, pois ora o creme era aplicado em masseter e ora em antebraço. Além disso, parecem existir diferentes isoformas de TRPV1, uma encontrada em neurônios presente na cabeça e na face e outra encontrada em todo

o corpo (JULIUS, 2013). Outro viés a ser considerado foi a utilização da capsaicina em sua forma tópica, sendo considerado um modelo menos robusto no desenvolvimento de alodinia e hiperalgesia (MARACLE *et al.*, 2016).

Esse trabalho foi um dos primeiros a mostrar as diferenças entre os sistemas trigeminal e espinal em resposta à capsaicina 1% e ainda a diferença entre indivíduos com dor miofascial orofacial crônica primária e saudáveis. Mais estudos são necessários para identificar e compreender as divergências entre esses sistemas.

6 CONCLUSÕES

É possível concluir que os sistemas trigeminal e espinal possuem divergências somatossensoriais em resposta à capsaicina e também diferenças entre indivíduos com dor miofascial orofacial crônica e sem dor miofascial. A extensão das áreas desenvolvidas de alodinia e hiperalgesia apresentam tamanhos diferentes entre os sistemas. Esses fenômenos característicos da sensibilização central possuem um desenvolvimento maior na área espinal quando comparados à área trigeminal. Além disso, essas áreas de alodinia e hiperalgesia à picada também são maiores no grupo de participantes com dor miofascial orofacial. Em relação aos fatores etiológicos envolvidos na DTM crônica participantes do grupo dor com transtorno de ansiedade, comorbidades físicas e comportamentais apresentaram diferenças significativas.

REFERÊNCIAS

BARON, R.; HANS, G.; DICKENSON, A.H. Peripheral input and its importance for central sensitization. **Annals of neurology**, v. 74, n. 5, p. 630-636, 2013.

BERTOLI, E.; LEEUW, R. Prevalence of suicidal ideation, depression, and anxiety in chronic temporomandibular disorder patients. **Journal oral facial pain headache**, v. 30, p. 296-301, 2016.

BONJARDIM, L.R.; GAVIÃO, M.B.; PEREIRA, L.J.; CASTELO, P.M. Anxiety and depression in adolescents and their relationship with signs and symptoms of temporomandibular disorders. **The international journal of prosthodontics**, v.18, n.4, p. 347-352, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Resolução Nº 466. 2013

BUYSSE, D.J.; REYNOLDS, C.F.; MONK, T.H.; BERMAN, S.R.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CAIRNS, B.E. Pathophysiology of TMD pain – basic mechanism and their implications for pharmacotherapy. **Journal of oral rehabilitation**, v. 37, n. 6, p. 391 – 410, 2010.

CAMPI, L.B.; JORDANI, P.C.; TENAN, H.L.; CAMPARIS, C.M.; GONÇALVES, D.A.G. Painful temporomandibular disorders and central sensitization: implications for management—a pilot study. **International journal of oral maxillofacial surgery**, v. 46, n. 1, p. 104–110, 2017.

CARRARA S.V.; CONTI P.C.R.; BARBOSA J.S. Termo do primeiro Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. **Dental press journal orthodontic**, v. 15, n. 3, p. 114-120, 2010.

CASTRO, M.M.; QUARANTINI, L.; BATISTA-NEVES, S.; KRAYCHETE, D.C.; DALTRO, C.; MIRANDA-SCIPPA, A. Validity of the hospital anxiety and depression scale in patients

with chronic pain. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 56, n. 5, p. 470-477, 2006.

CHERAGATI, A.L.; AMORIM, C.P. Enfermagem em unidade de terapia intensiva. **Martinari**, p. 520, 2010.

CONTI, P.C.R.; ALENCAR, E.N.; MOTA CORRÊA, A.S.; LAURIS, J.R.P.; PORPORATTI, A.L.; COSTA, Y.M. Behavioural changes and occlusal splints are effective in the management of masticatory myofascial pain: a short-term evaluation. **Journal of oral rehabilitation**, v. 39, n. 10, p. 754-760, 2012.

CONTI, P.C.T; GONÇALVES, D.A.G; CONTI, A.C.C.F; CUNHA, C.O.; RUBIRA, C.M.F; COSTA, D.M.F; FERNANDES, G.; BRAIDO, G.V.V; BULLEN, I.R.F.R; SPAVIERI, J.H.P; PROENÇA, J.S; BARBOSA, J.S; BONJARDIM, L.; CAMPI, L.B.; DUARTE, M.A.H; PERES, M.F.P; ONGARO, P.C.J; POLUHA, R.L; VIVAN, R.R; TARTARI, T.; LIMA, T.A.C; COSTA, Y.M. Classificação Internacional de Dor Orofacial, 1st ed. **Headache medicine**, v. 13, n.1, p. 3-97, 2022.

COSTA, Y.M.; CONTI, P.C.R.; FARIA, F.A.C.; BONJARDIM, L.R. Temporomandibular disorders and painful comorbidities:

clinical association and underlying mechanisms. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 123, n. 3, p. 288–297, 2017.

COSTA, Y.M; PORPORATTI, A.L.; BARBOSA, J.S.; BONJARDIM, L.R.; CONTI, P.C.R. Additional effect of occlusal splints on the improvement of psychological aspects in temporomandibular disorder subjects: A randomized controlled trial. **Archives oral biology**, v. 60, n. 5, p. 738-744, 2015.

CUMMINS, T.M.; MCMAHON, S.B.; BANNISTER, K. The impact of paradigm and stringent analysis parameters on measuring a net conditioned pain modulation effect: A test, retest, control study. **European Journal of Pain**, v. 25, n. 2, p. 415-429, 2021.

DE SOUSA, E.F.; MOREIRA, T.R.; SANTOS, L.H.G. Correlação do nível de ansiedade e da qualidade de vida com os sinais e sintomas da disfunção temporomandibular em universitários. **ClipeOdonto** – UNITAU. v.8, n.1, p.16-21, 2016.

DERRY, S.; SVEN-RICE, A.; COLE, P.; TAN, T.; MOORE, R.A. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic

pain in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, v.1, n. CD007393, 2017.

DIAS, J.C.R.; SILVA, W.R.M.; CAMPOS, J.A.D.B. Escala de estresse percebido aplicada a estudantes universitárias: estudo de validação. **Psychology, community and health**, v. 4, n. 1, p. 1-13, 2015.

DUBNER, R.; BENNET, G.J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Ann Rep Neuroscience**, v. 6, 1983.

DWORKING, S.F & LERESCHE, L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. **Journal craniomandibular disorders**, v. 6, p. 301-355. 1992.

FILLINGIM, R.B.; OHRBACH, R.; GREENSPAN, J.D.; KNOTT, C.; DIATCHENKO, L.; DUBNER, R.; BAIR, E.; BARAIAN, C.; MACK, N.; SLADE, G.D, MAIXNER, W. Psychological Factors Associated with development of TMD: the OPPERA Prospective Cohort Study. **Journal of pain**, v. 14, n. 12, p. T75-T90, 2013.

FRIED, K.; BNGENHIELM, U.; BOISSONADE, F.M.; ROBINSON, P.P. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system. **Neuroscientist**, v. 7, n. 2, p. 155-165, 2011.

FUCHS, P.N.; CAMPBELL, J.N.; MEYER, P.A. Secondary hyperalgesia persists in capsaicin desensitized skin. **Pain**, v. 84, n. 2-3, p. 141-149, 2000.

FURQUIM, B.D.; FLAMENGUI, L.M.S.P; CONTI, P.C.R. TMD and chronic pain: a current view. **Dental press journal of orthodontics**, v. 20, n. 1, p. 127-133, 2015.

GAUER, R.L. & SEMIDEY, M.J. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. **American family psysician**, v. 91, n. 6, p. 378-386, 2015.

GACHEL, R.J.; MCGEARY, D.D.; MCGEARY, C.A.; LIPPE, B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present and future. **American psychologist**, v. 69, n. 2, p. 119-130, 2014.

GAZERANI, P.; ANDERSEN, O.K.; ARENDT-NIELSEN, L. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. **Pain**, v. 118, n. 1-2, p. 155-163, 2005.

GÓES, K.R.B.; GRANGEIRO, M.T.V.; FIGUEIREDO, V.M.G. Epidemiologia da disfunção temporomandibular: Uma revisão de literatura. **Journal of dentistry and public health**, v. 9, n. 2, p. 12-7, 2018.

HARDING, L.M.; MURPHY, A.; KINNMAN, E.; BARANOWSKI, A.P. Characterization of secondary hyperalgesia produced by topical capsaicin jelly – a new experimental tool for pain research. **European journal of pain**, v.5, n.4, p. 363-371, 2001.

HARGREAVES, K.M. Orofacial pain. **Pain**, v. 152, p. 25-32, 2010.

HELME, R.D.; MCKERNAN, S. Neurogenic flare responses following topical application of capsaicin in humans. **Annals of Neurology**, v. 18, n. 4, p. 505-509, 1985

HILGENBERG-SYDNEY, P.B; KOWACS, P.A; CONTI, P.C.R. Somatosensory evaluation in dysfunctional syndrome patients. **Journal of oral rehabilitation**, vol. 43, n. 2, p. 89-95, 2016.

HOEGH, M.; PETERSEN, K.K.; GRAVEN-NIELSEN, T. Effects of repeated conditioning pain modulation in healthy volunteers. **European Journal of Pain**, v. 22, n. 10, p. 1833-1843, 2018.

HOFFMANN, K.D.; MATTHEWS, M.A. Comparison of sympathetic neurons in orofacial and upper extremity nerves: implications for causalgia. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 7, p. 720-726, 1990.

HUGHES, S.W.; BASRA, M.; CHAN, C.; PARR, C.; WONG, F.; GOMES, S.; STRUTTON, P.H. Capsaicin-induced changes in electrical pain perception threshold can be used to assess the magnitude of secondary hyperalgesia in humans. **Pain medicine**, v. 21, n. 11, p. 2830-2838, 2020.

HYLANDS-WHILE, N.; DUARTE, R.V.; RAPHAEL, J.H. An overview of treatment approaches for chronic pain management. **Rheumatology international**, v. 37, n. 1, p. 29-42, 2017.

ICOP. International Classification of Orofacial Pain. **Cephalgia: an international journal of headache**, v. 40, n. 2. P. 129-221, 2020.

JULIUS, D. TRP channels and pain. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 29, p. 355-384, 2013.

KAROS, K. *et al.* Pain as a threat to the social self: a motivational account. **Pain**, v. 159, n. 9, p. 1690-1695, 2018.

KENNEDY, D.L.; KEMP, H.I.; RIDOUT, D.; YARNITSKY, D.; RICE, A.S.C. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. **Pain**, v. 157, n. 11, p. 2410-2419, 2016.

KILO, S.; SCHMELZ, M.; KOLTZENBURG, M.; HANDWERKER, H.O. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. **Brain**, v. 117, n. 2, p. 385-396, 1994.

KINDLER, S.; SAMIETZ, S.; HOUSHMAND, M.; GRABE, H.J.; BERNHARDT, O.; BIFFAR, R.; KOCHER, T.; MEYER, G.; VÖLZKE, H.; METELMANN, H.R.; SCWAHN, C. Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. **The journal of pain**, v. 13, n. 12, p. 1188-1197, 2012.

KOGELMAN, L.J.A.; ELGAARD-CHRISTENSEN, R.; OLESEN, J.; JANSEN-OLESEN, I.; HANSEN, T.F.

Transcriptomic profiling of trigeminal nucleus caudalis and spinal cord dorsal horn. **Brain Research**, 2018.

KORCZENIEWSKA, O.A.; KATZMANN, R.G.; NARRA, V.; RAMAVAJLA, V.; CHANG, Y.J. *et al.* Differential gene expression changes in the dorsal root versus trigeminal ganglia following peripheral nerve injury in rats. **European Journal of Pain**, v. 24, n. 5, p. 967-982, 2020.

KROENKE, K.; SPITZER, R.L.; WILLIAMS, J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. **Journal of general internal medicine**, v. 16, n. 9, p. 606-613, 2001.

KROENKE, K.; SPITZER, R.L.; WILLIAMS, J.B. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. **Psychosomatic medicine**, v. 64, n. 2, p. 258-266, 2002.

LEFAUCHER J-P. Transcranial magnetic stimulation. **Handbook of clinical neurology**, v. 160, p. 559-580, 2019.

LOPES, D.M.; DENK, F.; MCMAHON, S.B. The molecular fingerprint of dorsal root and trigeminal ganglion neurons. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, n. 304, 2017.

LUO, Y.; SUTTLE, A.; ZHANG Q.; WANG, P.; CHEN, Y. Transient receptor potential (TRP) ion channels in orofacial pain. **Molecular neurobiology**, v. 58, n. 6, p. 2836-2850, 2020.

MAGERL, W.; FUCHS, P.N.; MEYER, R.A.; TREEDE, R.D. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. **Brain**, v. 124, n. 9, p. 124-129, 2001.

MAINERO, C.; ZHANG, W.T.; KUMAR, A.; ROSEN, B.R.; SORENSEN, A.G. Mapping the spinal and supraespal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. **Neuroimage**, v. 35, n. 3, p. 1201-1210, 2007.

MANGANELLO, L.C.S.; SILVEIRA, M.E.; SILVA, A.A.F. **Cirurgia da articulação temporomandibular**. 1ed. São Paulo: Santos, 2014. 320p.

MARACLE, E.C.; HUNG, L.Y.; FELL, S.I.; OSMOND, M.R., BROWN, S.H.; SRBELY, J.Z. A comparison of the sensitivity of brush allodynia and Semmes-Weinstein Monofilament Testing in the detection of allodynia within regions of secondary hyperalgesia in humans. **Pain**, v. 17, n. 1, p. 16-24, 2017.

MARKIEWICZ, M.R.; OHRBACH, R.; MCCALL, W.D. Oral Behaviours Checklist: Reliability of performance in targeted waking-state behaviors. **Journal of orofacial pain**, v. 20, n. 4, p. 306-316, 2006.

MCNEILL C. History and evolution of TMD concepts. **Oral surgery**, v. 49, n. 3, p. 393-7, 1997.

MEDEIROS, S.P.D.; BATISTA, A.U.D.; FORTE, F.D.S. Prevalência de sintomas de disfunção temporomandibular e hábitos parafuncionais em estudantes universitários. **Revista gaúcha de odontologia**, Porto Alegre, v.59, n.2, p.201-208, 2011.

MILLER, V. E.; POOLE, C.; GOLIGHTLY, Y.; BARRETT, D.; CHEN, D.; OHRBACH, R.; GREENSPAN, J. D. FILLING, R. B.; SLADE, G. D.. Characteristics Associated With High-Impact Pain in People With Temporomandibular Disorder: A Cross-Sectional Study. **Journal of pain**, v. 20, n. 3, p. 288–300, 2019.

MOHAMMADIAN P.; ANDERSEN, O.K.; ARENDT-NIELSEN, L. Correlation between local vascular and sensory changes following tissue inflammation induced by repetitive application of topical capsaicin. **Brain research**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 1998.

OHRBACH, R.; LARSSON, P.; LIST, T. The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item

and 20-item versions. **Journal orofacial pain**, v. 22, n. 3, p. 219-230, 2008.

OLIVEIRA, L.K. *et al.* Temporomandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. **Brazilian oral research**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2015.

OKESON, J.P. **Dores bucofaciais de Bell**. 6^a ed: Quintessence, 2006.

PAULINO, M.R.; MOREIRA, V.G.; LEMOS, G.A.; SILVA, P.L.P.; BONAN, P.R.F.; BATISTA, A.U.D. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in college preparatory students: associations with emotional factors, parafunctional habits, and impact on quality of life. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 1, p. 173-186, 2018.

PIMENTA, C.A.; TEIXEIRO, M.J. Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 30, n. 3, p. 473-483, 1996.

RAJA, S.N.; CARR, D.B.; COHEN, M.; FINNERUP, N.B.; FLOR, H.; GIBSON, S., *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts,

challenges, and compromises. **Pain**, v.161, n. 1, p. 1976-1982, 2020.

SCHEFFER, C.A.C. & FRIGO, L.F. Relação da incidência de sintomas de disfunção temporomandibular com a qualidade de vida em estudantes universitários. **Fisioterapia Brasil**, v. 13, n. 6, p. 446-451, 2016.

SCHIFFMAN E.; OHRBACH R.; TRUELOVE E.; LOOK J.; ANDERSON G.; GOULET J.P, *et al.* International RDC/TMD Consortium Network, International Association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. **Journal oral facial pain headache**, v. 28, p. 6-27. 2014.

SCHMIDT, K.; FORKMANN, K.; SINKE, C.; GRATZ, M; BITZ, A.; BINGEL, U. The differential effect of trigeminal vs. peripheral pain stimulation on visual processing and memory encoding is influenced by pain-related fear. **Neuroimage**, v. 134, p. 386-395, 2016.

SEHN, F.; CHACHAMOVICH, E.; VIDOR, L.P.; DALL-AGNOL, L.; DE SOUZA, I.C.; TORRES, I.L.; FREGNI, F.; CAUMO, W. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain medicine**, v. 13, n. 11, p. 1425-1435, 2012.

SESSLE, B.J. Are cannabinoids effective for orofacial pain states? **Journal oral facial pain headache**, v. 29, n. 1, p. 5-6, 2015.

SESSLE, B.J. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. **Minerva anesthesiology**, v. 71, n. 4, p. 117-136, 2005.

SESSLE, B.J.; LAVIGNE, J.G; LUND, J.P.; DUBNER, R. **Orofacial pain. From basic science to clinical management**. 2nd ed: Quintessence, 2008.

SPITZER, R.L.; KROENKE, K.; WILLIAMS, J.B., LOWE, B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 10, p. 1092-1097, 2006.

TJAKKES, G. E. REINDERS, J.; TENVERGERT, E. M.; STEGENGA, B. TMD pain: the effect on health-related quality of life and the influence of pain duration. **Health and quality of life outcomes**, v. 8, n. 46, p. 1–8, 2010.

TREEDE, R.D.; MAGERL, W. Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. **Progress in brain research**, v. 129, p. 331-341, 2000.

VUCKOVIC, S.; SREBRO, D.; VUJOVIC, K.S.; VUCETIC, C.; PROSTRAN, M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1259, 2018.

WOOLF, C. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3, p. 2-15, 2011.

YARNITSKY, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. **Pain**, v. 156, n. 1, p. S24-S31, 2015.

ZHANG, S.; CHIANG, C.Y.; XIE, Y.F.; PARK, S.J.; LU, Y.; HU, J.W. *et al.* Central sensitization in thalamic nociceptive neurons induced by mustard oil application to rat molar tooth pulp. **Neuroscience**, v. 142, n. 3, p. 833-842, 2006.

ARTIGO I
HIPERALGESIA SECUNDÁRIA À CAPSAICINA EM
PACIENTES COM DOR MIOFASCIAL OROFACIAL
PRIMÁRIA CRÔNICA³

Resumo

O sistema espinal e trigeminal apresentam diferenças entre si, principalmente na forma como respondem ou se adaptam às lesões. Cerca de 25% dos indivíduos com DTM possuem como principal fonte de dor mialgia. Os objetivos desse estudo foram avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina nas áreas trigeminal e espinal em participantes com dor miofascial orofacial primária crônica e em participantes sem dor miofascial. Esse ensaio clínico não randomizado incluiu 70 participantes (35 com dor miofascial e 35 sem dor), onde 0,25 gramas de creme de capsaicina a 1% foram aplicados aleatoriamente por 45 minutos em uma área circular de 2 cm² no masseter e antebraço em 2 sessões separadas por pelo menos 24 horas e não mais que 72h (período de washout). Modelos mistos de ANOVA e teste de McNemar foram aplicados aos dados ($p < 0,050$). Os sistemas trigeminal e espinal

³ TAGLIARI, C.V.C; TRENTIN, M.S.; COSTA, Y.M.

* Será submetido para

diferenciaram-se significativamente em resposta à capsaicina tópica. A incidência de alodinia e hiperalgesia foi maior no antebraço do que no masseter ($p<0,05$). Além disso, as áreas de hiperalgesia à picada e alodinia foram maiores no antebraço quando comparadas com o masseter ($p<0,050$). Assim, a região trigeminal é menos suscetível aos efeitos de sensibilização da capsaicina tópica, o que sugere diferenças relevantes nos mecanismos centrais de sensibilização entre a inervação trigeminal e espinhal.

Palavras-chave: Capsaicina, Hiperalgesia secundária, Hiperalgesia mecânica, Síndrome da dor miofascial

Introdução

Aproximadamente 50% a 70% de todos os indivíduos que apresentam DTM, relatam dor nos músculos da mastigação, sendo que 25% desses pacientes, possuem como principal fonte de dor mialgia nessas estruturas musculares. No entanto, vários mecanismos podem contribuir para a manifestação de dor miofascial e, ao contrário da ATM, não há muitas evidências que demonstrem alterações fisiopatológicas grosseiras nos tecidos musculares da mastigação em pacientes com DTM muscular. Possibilitando, dessa forma, alterações sensoriais centrais,

caracterizando o aparecimento de quadros de dor crônica (CAIRNS, 2010).

Para conseguir investigar possíveis mecanismos centrais presentes no desenvolvimento de condições de dor crônica, é importante utilizar modelos experimentais de dor humana. Esses modelos induzem transitoriamente a alodinia e a hiperalgesia envolvidos nesse processo. Para tanto, modelos que utilizam a capsaicina tem se mostrado uma ferramenta experimental que fornece condições controladas, as quais viabilizam a análise dos sintomas sensoriais envolvidos, podendo serem investigados e manipulados auxiliando em uma melhor compreensão dos eventos implicados na geração da dor crônica (HARDING *et al.*, 2001). O modelo de capsaicina tem sido rotineiramente usado para investigar esses mecanismos, principalmente com relação a hiperalgesia secundária e alodinia (HUGHES *et al.*, 2020).

A dor miofascial orofacial crônica primária, comumente conhecida como DTM muscular crônica, afeta um número alto de indivíduos por todo o mundo. Portanto, é imperativo compreender os mecanismos centrais da dor crônica, especialmente, na região trigeminal. Alterações somatossensoriais pela aplicação de capsaicina já estão bem descritas na literatura, porém no sistema espinal. Estudos que avaliam os efeitos da capsaicina na sensibilidade somatossensorial no sistema trigeminal são raros. Dessa forma, esse estudo se propõe possibilitar e aprofundar o conhecimento e compreensão sobre as especificidades do sistema trigeminal e entender como esse sistema processa os impulsos nervosos originados pela capsaicina.

Métodos

Amostra

O estudo foi realizado em 70 indivíduos ao todo, sendo esses divididos em dois grupos: 35 participantes com dor miofascial orofacial crônica primária (grupo intervenção) e 35 participantes sem dor miofascial orofacial (grupo controle). Todos foram recrutados no serviço de atendimento a pacientes com distúrbios temporomandibulares e dor orofacial na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim/RS – Brasil. A disciplina de Disfunção temporomandibular e dor orofacial da Faculdade de Odontologia da URI, recebe pacientes que são encaminhados pelas Unidades Básicas de Saúde de toda a região a qual a cidade de Erechim engloba e pelo Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, atendendo em média 25 pacientes por mês. A seleção dos indivíduos para a pesquisa foi realizada por meio de divulgação do estudo dentro da universidade.

Os critérios de inclusão para o grupo intervenção foram: a) idade maior que 18 anos; b) ser portador de desordem temporomandibular com presença de dor miofascial orofacial primária crônica de acordo com a ICOP; c) estar pelo menos há 30 dias sem utilizar medicamentos como relaxantes musculares, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, analgésicos, antidepressivos e/ou ansiolíticos. Para os participantes do grupo controle o critério de inclusão a ser considerado era bom estado de saúde geral e sem queixas de dor orofacial ou cefaleia nos últimos 30 dias. Além de também não utilizarem os medicamentos citados acima há pelo menos 30 dias.

Como critérios de exclusão foram excluídos todos aqueles participantes que: a) apresentem história positiva de traumatismo craniano na região do rosto e do pescoço; b) apresentem história positiva para distúrbios intracranianos/neurológicos, distúrbios vasculares e outras causas importantes de dor de cabeça; c) apresentem dor orofacial causadas por cárie dentária, doença periodontal ou odontalgia atípica; d) apresentem problemas dermatológicos e alergia à capsaicina. A tomada da história odontológica e médica detalhada foi a principal fonte de informação para determinação dos critérios de exclusão e inclusão.

Esse projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (CEP – URI) sob o número de protocolo CAAE: 69758923.4.0000.5342.

Desenho experimental

Inicialmente, um estudo piloto foi desenvolvido agregando quatro participantes de cada grupo: grupos com dor miofascial orofacial primária crônica e grupo sem dor miofascial orofacial. Possibilitando dessa forma, avaliar a melhor maneira com relação aos protocolos estipulados para o desenvolvimento desse estudo, principalmente em questões como: tempo, acompanhamento, comunicação com os participantes da pesquisa e regularização das condutas que foram aplicadas de forma que houvesse adequada otimização de tempo priorizando o bem estar dos participantes durante todo o processo. Cada participante recebeu de forma tópica a quantia de 0,25g de creme de capsaicina 1%, antes da iniciação dos protocolos descritos abaixo, na região do músculo abdutor curto do polegar a fim de testar se os mesmos

apresentariam alguma reação indesejada ao produto como um processo alérgico. Além disso, cada participante foi questionado sobre processo alérgico prévio com a ingestão ou utilização de produtos à base de pimenta, àqueles que responderam “sim” automaticamente foram excluídos da pesquisa.

Em um primeiro momento (t_0), os participantes foram previamente triados e avaliados pelo DC/TMD avaliando o “Eixo I” (distúrbios físicos) e o “Eixo II” (distúrbios psicossociais) - ANEXO A. Se obtendo assim, o diagnóstico de DTM associada a dor miofascial orofacial primária crônica. Em seguida, era mensurada de forma randomizada a magnitude da modulação condicionada da dor utilizando um aparelho de algômetro de pressão da marca MED•DOR® (Comércio de Tecnologias Biomédicas Med.dor LTDA, Minas Gerais, BR) realizando intensidade crescente de 0,5kg/s, repetindo o processo em cada sítio (eminência tenar da mão dominante e face anterior do temporal ipsilateral à eminência tenar) por três vezes, esperando de 10 – 15s entre as repetições. Posteriormente, cada participante afundava a mão não dominante até o punho em um balde com água gelada (10-12°C) pelo período de 30 segundos e era perguntado durante os tempos de 1, 10, 20 e 30 segundos a intensidade subjetiva de dor da mão em água fria se baseando em uma escala de 0-10. Após o período de 30 segundos todo o protocolo acima de avaliação de magnitude da modulação condicionada da dor era repetido. Essas avaliações foram divididas em três blocos iguais e eram repetidas esperando um tempo de dois minutos entre elas afim de se evitar resquícios residuais a nível de sistema nervoso central gerados pela água fria e diminuir as chances de vieses durante as avaliações de limiar de dor à pressão (PPT) (KENNEDY *et al.*, 2016; YARNITSKY, 2015). O protocolo de avaliação da

magnitude da modulação da dor foi do tipo paralelo, i.e., o estímulo teste (TS) foi avaliado antes (TS basal) e juntamente com a aplicação do estímulo condicionante (CS). Dessa forma, a modulação foi calculada como a diferença absoluta e relativa entre “TS basal” e o “TS condicionado”, possibilitando avaliar a capacidade individual do sistema modulatório descendente dos participantes.

Nesse ensaio clínico não randomizado, a capsaicina tópica 1% foi aplicada em diferentes áreas e em diferentes sessões. As aplicações foram feitas em dois momentos consecutivos e separados por pelo menos 24-72 horas (período de *washout*). Os sítios de aplicação foram na região central do masseter no lado mais dolorido, ou nos casos, em que a dor era de mesma intensidade em ambos lados e nos participantes do grupo controle, o creme era sempre aplicado no lado direito e no terço distal da face volar do antebraço ipsilateral à aplicação do músculo masseter (Figura 1). Em cada sítio, era aplicado 0,25g do creme de capsaicina 1% em uma área circular de 2cm² pelo período de 45 minutos. As áreas de aplicação eram limpas com álcool 70% e um círculo de 2cm² era demarcado sobre a pele com uma caneta e em seguida o creme era aplicado com uma espátula descartável (Figura 2). A fim de se evitar a evaporação da capsaicina, um papel celofane era sobreposto a área de aplicação (Figura 3). A ordem de aplicação nas áreas era randomizada pelo website <http://www.randomization.com>. A utilização de um creme placebo inerte não foi considerada, pois o objetivo principal era comparar e avaliar as flutuações naturais na sensibilidade somatossensorial entre os sítios e não uma análise do efeito da capsaicina em si. Esse estudo é um modelo experimental de dor por capsaicina e não teve como objetivo avaliar seus efeitos terapêuticos.

Durante o tempo total de aplicação do creme, que foi de 45 minutos por área aplicada, foi solicitado aos participantes que avaliassem sua experiência subjetiva de dor e coceira utilizando uma escala de dor/coceira que variava de zero (ausência de dor/coceira) a dez (pior experiência de dor/coceira imaginável) e experiência subjetiva de queimação utilizando uma escala de 0-100 (considerando que valores entre 0-45 são do tipo queimação sem dor e de 50-100 são do tipo queimação com dor) (CHERAGATI & AMORIM, 2010;). Essas escalas eram aplicadas nos momentos 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 minutos durante o tempo total de espera de 45 minutos da aplicação do creme de capsaicina a 1%. Posteriormente, a média, a área sob a curva (AUC) e a dor, coceira e queimação máximas eram calculadas. Em seguida, o creme era removido e a avaliação das áreas de hiperalgesia à picada e alodinia eram realizadas, respectivamente, por estímulos mecânicos utilizando o filamento de nylon de Von Frey de 180g e um pincel macio padronizado. A área foi mapeada de forma perpendicular à pele ao longo de oito pontos radiais, começando pela periferia, ou seja, de fora da área hiperalgésica e se movendo gradualmente em direção a área da aplicação tópica de capsaicina. Toda área foi demarcada com uma caneta esferográfica colorida (azul para alodinia, verde para hiperalgesia e vermelha para *flare*) e em seguida o mapeamento da área foi registrado em um papel vegetal para posterior medida das áreas pelo software ImageJ (US National Institute for Health). Após o período de *washout* o mesmo método era aplicado em região diferente da sorteada no primeiro dia.

Avaliação da área de alodinia e hiperalgesia secundária

A área de alodinia mecânica dinâmica foi avaliada utilizando um pincel de pelo macio. O mapeamento da alodinia iniciava em uma área distante da aplicação de capsaicina, e o pincel era movido em direção a zona de hiperalgesia primária a uma velocidade de 1cm/s até que o participante reportasse uma sensação dolorosa (Figura 5). Para a definição desse mapeamento eram determinados oito raios radiais, com ângulos de 45° entre eles. O ponto de mudança de sensação tátil para dor era demarcado em cada raio sobre a pele e ao final da análise de toda a área, os pontos eram interligados, formando assim, a área de alodinia (MAGERL *et al.*, 2001) (Figura 6). A intensidade da dor da alodinia mecânica foi avaliada utilizando uma escala numérica graduada de 0-10, em que zero indicava “nenhuma dor” e dez “a pior dor imaginável” (CHERAGATI & AMORIM, 2010).

Em relação ao mapeamento da área de hiperalgesia à picada, a mesma, foi avaliada por um filamento de Von Frey de nylon de 180g (Aesthesio, DanMic Global LLC. San Jose CA, USA). De forma similar a alodinia, o teste também era iniciado em uma área distante da área de aplicação do creme e os estímulos eram aplicados de maneira dinâmica, i.e., os filamentos eram movidos em direção a área de aplicação em intervalos de 1cm/s (Figura 6). Toda vez que os participantes relatavam durante a avaliação por cada raio, que o estímulo passou a ser perceptivelmente mais doloroso, um ponto era demarcado com caneta sobre a pele. Ao final do teste, os pontos eram interligados formando uma área que representava a área de hiperalgesia secundária (MAGERL *et al.*, 2001) (Figura 7). Por fim, a área de aplicação do creme e a área de *flare* era considerada como a zona de hiperalgesia primária. As áreas de alodinia, hiperalgesia secundária e *flare* eram transferidas para um papel

vegetal que ficava posicionado sobre a região da pele e posteriormente escaneado para cálculo das áreas pelo software ImageJ® (US National Institute for Health) (Figura 8).

Análise estatística

Para o cálculo amostral foram considerados os seguintes parâmetros: tamanho de efeito f de 0,2 para as diferenças na extensão áreas de hiperalgesia à picada um modelo de análise de variância (ANOVA) mista com um fator inter sujeito e um fator intrasujeito, uma correlação entre as medidas repetidas de pelo menos 0,65, um poder de 80%, um nível de significância de 5% e uma taxa de abandono prevista de cerca de 15%. Portanto, o cálculo do tamanho da amostra foi de pelo menos 70 participantes (35 participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e 35 participantes sem dor miofascial orofacial).

Para a análise foi utilizado o software STATA 14. As variáveis foram descritas por meio da média (MD) e desvio padrão (DP) ou pela distribuição das proporções, dependendo do tipo da variável. A distribuição normal das variáveis quantitativas foi avaliada com o auxílio do teste Kolmogorov-Smirnov e uma transformação dos dados foi aplicada para os resultados significantes ($p < 0,05$). Todas as variáveis foram transformadas, exceto idade e valores de modulação da dor condicionada.

As frequências dos desfechos primários e secundários foram calculadas para o *baseline* e para o *washout*. Modelos de ANOVA foram computados para avaliar possíveis diferenças das variáveis primárias e secundárias considerando dois fatores intrasujeitos, i.e., sítio – 2 níveis (masseter e antebraço) e grupo – 2 níveis (intervenção – com dor

miofascial orofacial crônica primária e controle – sem dor miofascial orofacial). As análises de comparação múltipla foram realizadas usando o teste de Tukey da Diferença Honestamente Significativa (HSD, na sigla em inglês). O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,050$). Os dados foram coletados entre o período de junho de 2023 até fevereiro de 2024.

Resultados

Trinta e cinco participantes saudáveis e sem dor miofascial orofacial (33 mulheres e 2 homens) foram incluídos no grupo controle e trinta e cinco participantes com dor miofascial orofacial crônica primária foram incluídos no grupo intervenção (32 mulheres e 3 homens), sem diferença entre os grupos na distribuição dos sexos ($p>0,50$). A média (DP) da idade no grupo intervenção foi de 28,3 (9,2) e de 29,2 (10) no grupo intervenção, sem diferença significativa entre os grupos ($p>0,50$). Para o grupo intervenção as características clínicas foram as seguintes: participantes caucasianos, adultos jovens com dor crônica associada a

Grupos		Controle (n=35)			Intervenção (n=35)			
	Média	Intervalo de Confiança 95%		Desvio Padrão	Média	Intervalo de Confiança 95%		Desvio Padrão
GAD 7	7,31	5,83	8,79	4,31	11,02	9,18	12,86	5,36
PHQ 9	7,20	5,73	8,66	4,26	8,68	6,84	10,52	5,35
PHQ 15	6,25	5,25	7,25	2,91	9,17	7,58	10,75	4,60
OBC	28,40	24,40	32,39	11,62	39,40	35,05	43,74	12,65
HADS A	6,65	5,75	7,56	2,63	9,14	7,89	10,38	3,62
HADS D	4,31	3,19	5,43	3,26	5,00	3,95	6,04	3,03
PSS	25,85	24,17	27,54	4,90	23,65	21,97	25,33	4,89
PCS	19,51	15,51	23,51	11,63	19,17	15,68	22,66	10,15
Média CPM Trigeminal	-5,95	-9,87	-2,03	11,40	-12,54	-19,59	-5,49	20,52
Média CPM Espinal	-7,91	-10,88	-4,95	8,62	-8,98	-13,23	-4,73	12,37

DTM muscular. Pelo DC/TMD classificados como mialgia, cefaleia atribuída à DTM e dor miofascial referida.

Tabela 1. Média, Intervalo de Confiança (IC) e Desvio Padrão (DP) da média dos questionários psicossociais e da magnitude de modulação da dor condicionada (CPM).

De uma maneira geral, a percepção dolorosa após a aplicação do creme de capsaicina 1% não foi diferente entre os grupos. Porém a percepção dolorosa da aplicação do creme de capsaicina 1% foi significativamente maior na região trigeminal quando comparada à região espinal ($p<0,050$). No entanto, essa diferença entre as regiões não foi observada para a área sob a curva e dor máxima no grupo intervenção ($p>0,050$) (Tabela 2).

Masseter			Antebraço		
		Controle (n=35)	Intervenção (n=35)	Controle (n=35)	Intervenção (n=35)
Média da dor	Média	1,07	1,19	0,94	0,95
	DP	1,45	1,55	1,67	1,15
	95% IC	0,57 - 1,57	0,66 - 1,73	0,37 - 1,52	0,55 - 1,34
AUC	Média	11,88	13,25	10,22	10,51
	DP	16,02	17,15	18,40	12,75
	95% IC	6,38 - 17,38	7,36 - 19,15	3,90 - 16,55	6,13 - 14,89
Dor máxima	Média	2,85	2,85	2,25	2,62
	DP	2,93	3,15	3,36	2,91
	95% IC	1,10 - 3,41	1,77 - 3,94	1,10 - 3,41	1,62 - 3,62

Tabela 2. Média, Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança 95% (IC) da média de dor, área sob a curva (AUC) e dor máxima após aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço.

Os efeitos sensoriais da aplicação de capsaicina foram diferentes entre os grupos. A incidência de alodinia na região trigeminal foi

significativamente menor no grupo controle (17%) quando comparado ao grupo intervenção (54%) ($p=0,002$). De maneira semelhante, a incidência de hiperalgesia à picada na região trigeminal foi significativamente menor no grupo controle (54%) quando comparado ao grupo intervenção (83%) ($p=0,019$).

Entretanto, não existiram diferenças entre os grupos para as incidências de alodinia e hiperalgesia à picada na região espinal ($p>0,050$). A incidência de alodinia na região espinal foi de 57% no grupo controle e 71% no grupo intervenção. Já a incidência de hiperalgesia à picada na região espinal foi de 74% no grupo controle e 91% no grupo intervenção.

Os efeitos sensoriais da aplicação da capsaicina foram diferentes entre as regiões apenas no grupo controle. A incidência de alodinia na região trigeminal (17%) foi significativamente menor quando comparada à área espinal (57%) ($p=0,001$). De maneira semelhante, a incidência de hiperalgesia à picada na região trigeminal (54%) foi significativamente menor quando comparada à área espinal (74%) ($p=0,016$). Entretanto, não existiram diferenças entre as regiões para as incidências de alodinia e hiperalgesia à picada no grupo intervenção ($p>0,050$). A incidência de alodinia no grupo intervenção foi de 54% na região trigeminal e de 71% na região espinal. Já a incidência de hiperalgesia à picada no grupo intervenção foi de 82% na região trigeminal e de 91% na região espinal.

A área de alodinia apresentou diferenças significativas entre os grupos ($F_{1,68} = 37$ e $\eta_p^2 = 0,35$). De uma maneira geral, a área de alodinia foi significativamente maior no grupo intervenção quando comparado ao controle (Tukey: $p=0,002$). Ainda, a área de alodinia foi

significativamente maior na região espinal quando comparado à área trigeminal (Tukey: $p<0,001$) (Figura 9).

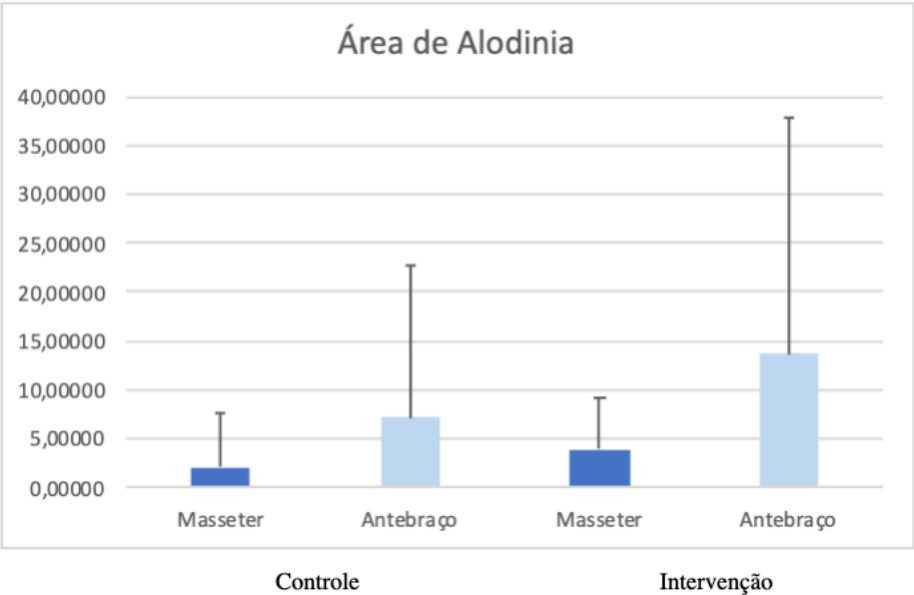
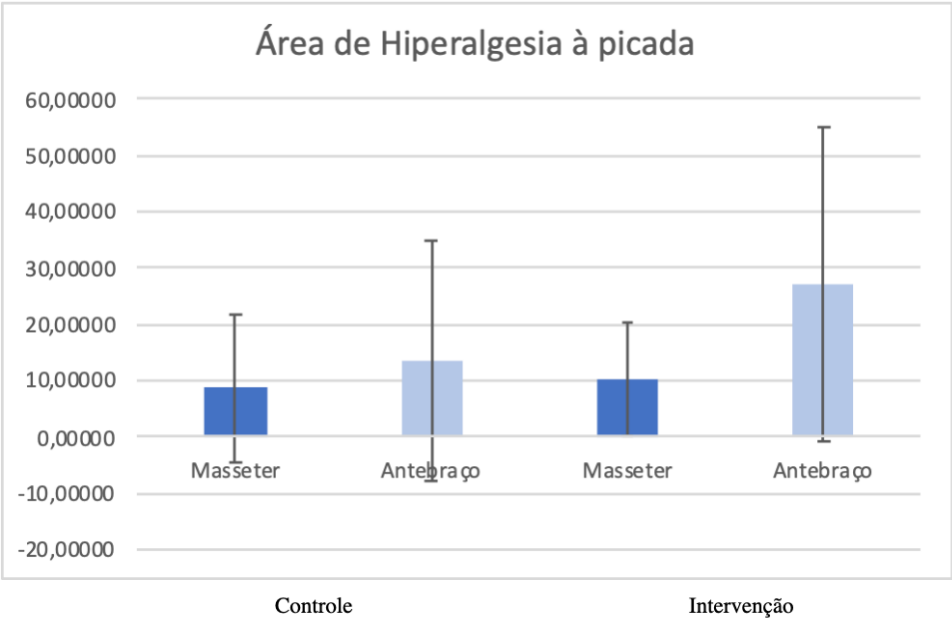


Figura 9. Média das áreas de alodinia desenvolvida em resposta à aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço. As barras de erro indicam o erro padrão da média.

A área de hiperalgesia à picada também apresentou diferenças significativas entre os grupos ($F_{1,68} = 6,5$; $p=0,011$ e $\eta^2=0,08$) e entre os sítios ($F_{1,68} = 18$; $p<0,001$ e $\eta^2=0,20$). De uma maneira geral, a área de hiperalgesia à picada foi significativamente maior no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (Tukey: $p=0,011$). Ainda, a área de hiperalgesia à picada foi significativamente maior na área espinal quando

comparado à região trigeminal (Tukey: $p<0,001$). Porém, nas análises de comparação múltiplas, foi observado que não houve diferença significativa entre as regiões para o grupo controle (Tukey: $p>0,050$),



enquanto a área de hiperálgia à picada na região espinal no grupo intervenção foi significativamente maior que a área da região trigeminal nesse mesmo grupo (Tukey: $p=0,004$) e que as áreas das regiões trigeminal e espinal no grupo controle (Tukey: $p<0,050$) (Figura 10).

Figura 10. Média das áreas de hiperálgia à picada desenvolvida em resposta à aplicação tópica de capsaicina 1% em masseter e antebraço. As barras de erro indicam o erro padrão da média.

Discussão

Esse estudo teve como objetivo avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina e as possíveis diferenças somatossensoriais entre as áreas trigeminal e espinal em participantes com dor miofascial orofacial crônica primária e em participantes sem dor miofascial.

Do total dos 70 participantes desse estudo, divididos em dois grupos composto por 35 indivíduos em cada, 65 eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino. O grupo controle foi pareado conforme o perfil e as características do grupo intervenção, a fim de diminuir o viés de heterogeneidade entre os grupos. O grupo de participantes com dor miofascial orofacial crônica primária majoritariamente foi representado por um total de 32 mulheres. Esse dado acaba por corroborar com outros estudos que trazem como dados de que a DTM muscular associada a dor miofascial pode alcançar uma preponderância de 80% no sexo feminino (MCNEILL, 1997; CARRARA *et al.*, 2010; GÓES *et al.*, 2018). Ainda em relação às características demográficas, a idade média da população envolvida nesse estudo foi de 28,3 e 29,2 anos nos grupos intervenção e controle, respectivamente. O que também vai de encontro com outros estudos que relatam que a idade média da manifestação dos sinais e sintomas de DTM atingem uma população de jovens adultos com faixa etária entre 20 e 40 anos. Sendo assim, há uma prevalência que pode variar de 50 – 60% na população que apresenta algum sinal e sintoma de DTM nessa faixa de idade (CONTI *et al.*, 2012; BERTOLI *et al.*, 2016; GÓES *et al.*, 2018).

Em relação aos fatores etiológicos envolvidos na dor miofascial associada à DTM, a literatura é clara ao relatar que acaba sendo uma patologia multifatorial (CARRARA *et al.*, 2010, FURQUIM *et al.*, 2015).

Dessa forma, inclui tanto os gatilhos biológicos, ambientais, sociais, emocionais e cognitivos (GAUER; SEMIDEY, 2015). Os fatores psicológicos como depressão, ansiedade, estresse e catastrofização precisam ser avaliados na prática clínica, pois podem estar relacionados como os principais fatores de risco para a piora ou perpetuação dos quadros de DTM. Foi possível observar nesse estudo que problemas como ansiedade por meio de questionários como GAD-7 e HADS apresentaram uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,003$), sendo que o grupo intervenção apresentou índices mais altos desse problema quando comparado ao controle. Esses dados estão de acordo com outros estudos que puderam observar que pessoas com transtorno de ansiedade apresentam 1,8 vezes mais chances de terem dor miofascial (KINDLER *et al.*, 2012; GAUER; SEMIDEY, 2015).

Porém na população amostral envolvida nesse estudo problemas como depressão e catastrofização não apresentaram diferenças entre os grupos. Ao contrário de dados encontrados em uma revisão sistemática que observou que 42% dos pacientes com DTM apresentavam depressão e 60% somatização. Ainda, outro estudo de coorte avaliou que pacientes com depressão tinham um aumento em duas vezes na incidência de DTM (FELIN *et al.*, 2022; KINDLER *et al.*, 2012). Além dos fatores psicológicos, como já citado acima, a avaliação de problemas físicos e comportamentais também podem diferir na associação da manifestação da semiologia clínica da DTM. Foi possível avaliar nos resultados desse estudo que problemas físicos levantados por meio do questionário PHQ-15 e que problemas comportamentais analisados por meio do questionário OBC apresentaram diferenças significativas, sendo o grupo intervenção o mais acometido por essas questões ($p=0,050$ e $p<0,001$, respectivamente).

Esses achados corroboram com os demais estudos, os quais relatam que a DTM incorpora mais que uma entidade clínica. E que a associação da intensidade da dor com a quantidade de comorbidades tem sido citada na literatura (COSTA *et al.*, 2017; MILLER *et al.*, 2019).

Ao avaliar a magnitude da modulação condicionada da dor, não foi possível encontrar diferenças entre os grupos nos resultados obtidos por esse estudo. Para obtenção desses dados foi aplicado o arquétipo comum de subtrair os estímulos testes condicionados dos não condicionados que não levam em consideração erros plausíveis no momento da aferição e suas flutuações naturais. Dessa forma, isso pode explicar em partes os resultados inconsistentes da associação da dor e suas demais variáveis. Na literatura há relatos de que pacientes com dor miofascial crônica quando em contato com um estímulo condicionado apresentam valores reduzidos no limiar de dor após o estímulo (CUMMINS *et al.*, 2021; HOEGH *et al.*, 2018).

Acerca das vias do sistema somatossensorial, o mesmo é dividido em via trigeminotalâmica e via espinotalâmica. Apesar dessas vias serem consideradas homólogas, apresentam divergências entre si, tanto anatômicas quanto fisiológicas. A via trigeminotalâmica envia ao cérebro informações da face e da cabeça. O sinal enviado por essa via é transmitido por meio de neurônios nociceptivos primários passando pelo gânglio trigeminal, seguindo para o subnúcleo caudal, localizado no tronco encefálico. Esses sinais são em seguida retransmitidos para os neurônios nociceptivos secundários que ascendem para o tálamo e córtex sensorial. Já a via espinotalâmica recebe informações do corpo e transmite sinais dos gânglios da raiz dorsal para o corno dorsal da medula espinal, onde o sinal é retransmitido para os neurônios secundários e ascende para

o tálamo e córtex sensorial. Dessa forma, anatomicamente é possível observar que o sistema trigeminal se encontra topograficamente mais próximo do SNC, enquanto que o trajeto dos axônios do sistema espinal possui um caminho mais longo (KOGELMAN *et al.*, 2018; KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020). Nesse estudo pôde se verificar essas diferenças, ainda mais, que após a aplicação da capsaicina 1% a percepção dolorosa na área trigeminal foi maior quando comparada à área espinal.

Os efeitos sensoriais da aplicação da capsaicina foram diferentes entre os grupos, as áreas de alodinia e hiperalgesia no grupo controle foram significativamente menores quando comparadas com o grupo de participantes com dor miofascial orofacial crônica primária. Representando em números uma porcentagem de alodinia na região trigeminal de 17% no grupo controle e de 54% no grupo com dor ($p=0,002$) e de hiperalgesia na região trigeminal de 54% no grupo controle e 83% no grupo com dor ($p=0,019$). Porém essas diferenças entre os grupos na área espinal não aconteceram. Dessa forma, parece haver também diferenças na sinalização nociceptiva e na expressão gênica entre as vias trigeminotalâmicas e espinotalâmicas. Isso leva a considerar que diversas substâncias que causam dor na região trigeminal, não geram dor em outras regiões do corpo, como exemplo da histamina e do CGRP (FRIED *et al.*, 2001; HOFFMANN & MATTHEWS, 1990).

Em relação aos efeitos sensoriais da aplicação de capsaicina entre as regiões, trigeminal e espinal, nos mesmos grupos, foi possível avaliar que no grupo controle as incidências de alodinia e hiperalgesia na região trigeminal (17% e 57%, respectivamente) foram menores quando comparadas à região espinal (54% e 74% respectivamente). Algumas pesquisas realizadas em animais indicaram haver diferenças tanto na

expressão gênica das vias trigeminal e espinal quanto nas ações que um mesmo gene pode exercer em cada sistema de acordo com a sua regulação (KOGELMAN *et al.*, 2018; KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020). Além disso, parece que o sistema trigeminal pode ser mais resistente quando comparado ao sistema espinal. Principalmente, se for levado em consideração que o desenvolvimento de dores neuropáticas pós-traumáticas e a grande diversidade de procedimentos que geram lesões no nervo trigêmeo, como cirurgias por implantes, tratamentos endodônticos, traumas faciais, exodontias e cirurgia ortognática, raramente acabam por resultar em dores do tipo neuropática nesse sistema. Dessa forma, indicando que existem diferenças entre as vias trigeminal e espinal e na forma como elas respondem e/ou se adaptam às lesões (KORCZENIEWSKA *et al.*, 2020; HARGREAVES, 2010).

Durante a avaliação do mapeamento das áreas de alodinia e hiperalgesia à picada, foi observado que ambas áreas apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Sendo assim, maiores no grupo dos participantes com dor miofascial orofacial crônica primária em relação ao grupo de participantes sem dor miofascial orofacial. Ainda, nas duas áreas, alodinia e hiperalgesia à picada, confirmando uma das hipóteses propostas por esse trabalho, as áreas que representavam a região espinal eram maiores que as áreas da região trigeminal. Além disso, a área de hiperalgesia à picada na região espinal do grupo de indivíduos com dor miofascial orofacial foi também maior que as outras áreas do grupo controle. Já entre o grupo controle não foi possível observar diferença entre as áreas de hiperalgesia à picada. Esses achados sustentam a hipótese de uma sensibilização central menos robusta na região do trigêmeo. Além das discrepâncias nas áreas tanto do sistema trigeminal

quanto do sistema espinal, como diferenças anatômicas, de expressão gênica e presença de neurotransmissores, pode haver também diferenças não só centrais como periféricas. Na periferia a espessura da pele e a densidade de receptores podem influenciar na resposta à absorção da capsaicina, alterando sua permeabilidade (HELME & MCKERNAN, 1985).

Ainda sobre o mapeamento das áreas de alodinia e hiperalgesia à picada serem maiores no grupo de pacientes com dor miofascial orofacial crônica primária, esses achados podem ser justificados na literatura. Esse tipo de sensibilização central é uma alteração neurológica caracterizada pela hiperexcitabilidade dos neurônios do SNC e está subjacente à relação inconfiável entre a intensidade de um estímulo nocivo e a percepção de dor (BARON *et al.*, 2013). Uma das características clínicas da sensibilização central são as alterações sensoriais em regiões de hiperalgesia secundária devido a facilitação heterotópica, dentre essas alterações se incluem a hiperestesia, hiperalgesia e alodinia (MARACLE *et al.*, 2016). Os mecanismos patofisiológicos envolvidos na DTM crônica, principalmente no que se refere a dor miofascial, são basicamente sensibilização dos nociceptores periféricos e fenômenos centrais, como convergência neuronal e deficiência no mecanismo modulatório endógeno. Dessa forma, esses pacientes possuem uma percepção de dor mais acentuada em relação aos indivíduos saudáveis (SESSLE *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2015).

As diferenças encontradas nesse estudo podem ter ocorrido por diversos motivos. Mesmo sendo um modelo experimental de dor controlado em relação ao tempo, intensidade, localização da aplicação do creme e do período entre os estímulos, as observações dependiam da

capacidade de resposta do receptor TRPV1, que em contato com a capsaicina pode ser sensibilizado e/ou dessensibilizado (DUBNER & BENNET, 1983). A única variável desse estudo em relação ao receptor era a região, pois ora o creme era aplicado em masseter e ora em antebraço. Além disso, parecem existir diferentes isoformas de TRPV1, uma encontrada em neurônios presente na cabeça e na face e outra encontrada em todo o corpo (JULIUS, 2013). Outro viés a ser considerado foi a utilização da capsaicina em sua forma tópica, sendo considerado um modelo menos robusto no desenvolvimento de alodinia e hiperalgesia (MARACLE *et al.*, 2016).

Esse trabalho foi um dos primeiros a mostrar as diferenças entre os sistemas trigeminal e espinal em resposta à capsaicina 1% e ainda a diferença entre indivíduos com dor miofascial orofacial crônica primária e saudáveis. Mais estudos são necessários para identificar e compreender as divergências entre esses sistemas.

Conclusão

É possível concluir que os sistemas trigeminal e espinal possuem divergências somatossensoriais em resposta à capsaicina e também diferenças entre indivíduos com dor miofascial orofacial crônica e sem dor miofascial. A extensão das áreas desenvolvidas de alodinia e hiperalgesia apresentam tamanhos diferentes entre os sistemas. Esses fenômenos característicos da sensibilização central possuem um desenvolvimento maior na área espinal quando comparados à área trigeminal. Além disso, essas áreas de alodinia e hiperalgesia à picada também são maiores no grupo de participantes com dor miofascial orofacial. Em relação aos fatores etiológicos envolvidos na DTM crônica

participantes do grupo dor com transtorno de ansiedade, comorbidades físicas e comportamentais apresentaram diferenças significativas.

APÊNDICES

UNIVERSIDADE REGIONAL
INTEGRADA DO ALTO DO
URUGUAI E DAS MISSÕES -
URI/CAMPUS DE ERECHIM/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hiperalgesia secundária à capsaicina em pacientes com dor miofascial orofacial primária crônica

Pesquisador: Camila Vieira da Cunha Tagliari

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69758923.4.3001.5351

Instituição Proponente: Universidade Reg. Int. do Alto do Uruguai e das Missões - URI - Campus

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.196.232

Apresentação do Projeto:

Introdução: Em torno de 50% a 70% dos pacientes que possuem disfunção temporomandibular apresentam como diagnóstico a dor miofascial. Para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nesse tipo de dor é necessário investigar possíveis mecanismos centrais presentes no desenvolvimento de condições de dor crônica. Para isso se utiliza modelos experimentais de dor humana. Modelos que utilizam a capsaicina tem sido rotineiramente usado para investigar a sensibilização central. **Objetivo:** Avaliar as características da hiperalgesia secundária à capsaicina nas áreas trigeminal e espinal em participantes da pesquisa com dor miofascial orofacial crônica primária e em participantes da pesquisa sem dor miofascial. **Metodologia:** Ensaio clínico dividido em dois grupos, um experimental (participantes da pesquisa com dor miofascial orofacial primária crônica) e um controle (participantes da pesquisa sem dor miofascial). Todos os participantes da pesquisa receberão aplicação tópica de 0,25g de capsaicina 1% em uma área de 2cm2 no lado da face em que o músculo masseter se encontra mais dolorido/lado direito e na região volar do antebraço ipsilateral ao lado mais dolorido/lado direito. Após a remoção do creme a avaliação das áreas de hiperalgesia à picada e alodinia serão realizadas, respectivamente, por estímulos mecânicos utilizando o filamento de nylon de Von Frey de 180g e um pincel padronizado. Para análise estatística modelos de ANOVA serão computados para avaliar possíveis diferenças das variáveis primárias e secundárias considerando um fator

Endereço: Av. Sete de Setembro, 1621, prédio 01, sala 1.37

Bairro: Fátima

CEP: 99.709-910

UF: RS

Município: ERECHIM

Telefone: (54)3520-9000

Fax: (54)3520-9090

E-mail: eticacomite@unicer.edu.br

Página 01 de 07