

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PATRÍCIA DOS SANTOS CÉ

**CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES:
AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β**

Porto Alegre, 2015
PATRÍCIA DOS SANTOS CÉ

**CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES:
AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β**

Linha de Pesquisa: Diagnóstico e Terapêutica Aplicada

Dissertação apresentada como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (projeto de pesquisa avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o registro CAAE: 35761414.6.0000.5336).

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Martha Campos

Porto Alegre, 2015

Dedico esta dissertação aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado, apoiando, orientando, estimulando em todos os momentos. Tudo o que sou e tudo o que construí até aqui foi devido ao esforço deles.

Ao meu namorado e melhor amigo Bruno Aleixo Venturi, cujo apoio e confiança foram essenciais nesta etapa. Eu te amo!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Professora Doutora Maria Martha Campos, pela excelente orientação durante o Mestrado, desde a escolha do tema de pesquisa até sua execução. Pela paciência nos momentos difíceis, e especialmente pela dedicação que dispensa ao ensino, sendo assim grande exemplo de profissional.

Ao Professor Doutor Rogério Belle, pela co-orientação do projeto, bem como todo apoio e amizade durante este período. Suas atitudes pessoais e profissionais além de admiráveis são exemplos de vida.

Ao Professor Doutor João Batista Blessmann Weber, pela participação durante elaboração do projeto de pesquisa, pelas aulas de bioética, as quais engrandeceram minha formação profissional.

Ao Professor Doutor Regênio Mahfuz Herbstrith Segundo, pelo auxílio e orientação na execução da pesquisa nas clínicas de Oclusão.

Ao colega Bernardo Ottoni Braga Barreiro, aluno da residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela dedicação e participação na execução da pesquisa, bem como sua amizade e disponibilidade em ajudar, você foi fundamental neste processo. Meu eterno carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Doutor Márcio Grossi, pela orientação e auxílio na coleta de dados.

Aos demais professores do programa de pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela dedicação e excelência ao ensinar.

Ao Dr. Mauro Keiserman chefe do serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, por permitir a coleta de dados no serviço de Reumatologia do Hospital.

Ao Dr. Marco Aurélio Goldenfum responsável pelo ambulatório de fibromialgia, pela orientação durante as consultas nos ambulatórios de Reumatologia.

Ao colega Doutorando, Rodrigo Braccini Madeira da Silva, pela orientação e ajuda na realização dos ensaios bioquímico e leitura dos resultados.

À secretária Heidi Medina do serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pela ajuda no contato com os pacientes.

Aos colegas de Mestrado, pelo compartilhamento de conhecimento, em especial Marcelo Melo, pela amizade.

À minha tia, madrinha e colega de profissão Mirian Campos Cé, pelo exemplo de profissional que és e apoio durante minha formação.

À minha irmã Sheila Olaves Cunha, pelo apoio, amor e carinho incondicionais.

À minha sogra Dirce Venturi, pelo apoio e carinho.

Ao meu avô Germano Luiz Cé *in memoriam*, pelo estímulo em busca do conhecimento.

À Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
pelo acolhimento e comprometimento com seus alunos.

À Capes, pelo financiamento do Curso, possibilitando sua conclusão.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

RESUMO

O presente estudo avaliou a associação entre fibromialgia e distúrbios temporomandibulares (DTM). A relação entre estas duas patologias foi investigada por meio da análise da citocina pró-inflamatória, interleucina-1 β (IL-1 β), na saliva de pacientes apresentando disfunção temporomandibular (DTM); fibromialgia; fibromialgia + disfunção temporomandibular; indivíduos sem nenhuma das duas condições (grupo controle), correlacionando os níveis encontrados com os achados clínicos.

Todos os participantes deste estudo eram do sexo feminino, com idade entre 20-84 anos. O Grupo A foi composto por 14 pacientes saudáveis; O grupo B foi composto por 17 pacientes apresentando DTM; O grupo C foi composto por 11 pacientes apresentando fibromialgia; e o grupo D foi composto por sete pacientes apresentando DTM e fibromialgia associadas. A pesquisa foi desenvolvida nas clínicas das disciplinas de Oclusão e Cirurgia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e no ambulatório de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. A coleta de dados clínicos foi realizada por meio de anamnese e exame clínico de todos os grupos, com aplicação do *Research Diagnostic Criteria* (RDC) para avaliação de DTM, eixo I e II para os grupos B e D; eixo I do RDC para os grupos A e D. As amostras de saliva foram coletadas em sessão única, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após a coleta, as amostras foram armazenadas em freezer sob temperatura de -20 °C. As concentrações da citocina inflamatória (IL-1 β) foram avaliadas por meio de ensaio enzimático (ELISA).

Os dados obtidos foram submetidos às análises descritivas e estatísticas. Nos quatro grupos prevaleceu a raça branca. Em relação à história médica das pacientes, no grupo A, bruxismo e rinite alérgica foram as doenças mais encontradas; no grupo B além da DTM, prevaleceram artrose e hipertensão arterial (HA); no grupo C, além da fibromialgia, prevaleceu HA; e no grupo D, além de fibromialgia e DTM, as patologias apresentadas foram distintas, não havendo homogeneidade. Os medicamentos mais utilizados pelas participantes do estudo foram: anticoncepcionais para o grupo A; anti-hipertensivos, antidepressivos, e relaxantes musculares para o grupo B; analgésicos,

anti-inflamatórios, anti-hipertensivos e antidepressivos para o grupo C; antidepressivos e analgésicos para o grupo D. Os resultados clínicos revelaram que não houveram diferenças entre o grau de abertura bucal entre os quatro grupos, sendo que em todos, prevaleceu abertura bucal ≥ 35 mm, considerada satisfatória. Já, os resultados da avaliação da citocina pró-inflamatória IL-1 β mostraram que as amostras dos grupos caso apresentaram uma concentração significativamente maior dos níveis de IL-1 β salivar, em relação ao grupo C; no entanto, entre os grupos caso não houve diferença significativa. Quando analisado individualmente, o uso de anticoncepcionais também pode ter influenciado a dosagem de IL-1 β . As demais variáveis não parecem ter influência sobre os níveis de IL-1 β . A realização do presente estudo permite concluir que: (i) a existência de relação entre as doenças investigadas e o aumento no nível de concentração salivar de IL-1 β ; (ii) não houve correlação entre o aumento de IL-1 β e abertura bucal; (iii) outros estudos precisam ser realizados aumentando a amostra utilizada em todos os grupos e, avaliando os níveis de IL-1 β em pacientes sem fibromialgia ou DTM, com idade entre 40 e 60 anos.

Palavras-chave: disfunção temporomandibular (DTM); fibromialgia; citocinas pró-inflamatórias, IL-1 β .

ABSTRACT

This study examined the association between fibromyalgia and temporomandibular disorders (TMD). The relationship between these disorders has been investigated by analysis of the pro-inflammatory cytokine, interleukin-1 β (IL-1 β) in the saliva of patients with temporomandibular disorders (TMD); fibromyalgia; Fibromyalgia + temporomandibular disorder; individuals without any of the two conditions (control group), correlating the levels of IL-1 β with the clinical findings.

All the participants of the study were female, aged from 20 to 84 years. The Group A consisted of 14 healthy patients; the Group B consisted of 17 patients with TMD; the Group C consisted of 11 patients with fibromyalgia; and the Group D consisted of 7 patients with TMD and fibromyalgia associated. The research was conducted in the clinical disciplines of Occlusion and Surgery, at the Dental School, and the Rheumatology Service of Hospital São Lucas, of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). The clinical data collection was performed through anamnesis and clinical examination of all groups was performed using the Research Diagnostic Criteria (RDC) for evaluation of TMD, axis I and II for groups B and D; RDC axis I for groups A and D. Saliva samples were collected in a single session, after signing the free and informed consent. After collection, the samples were stored in a freezer at -20 ° C. The concentrations of the inflammatory cytokine IL-1 β were evaluated by enzyme assay (ELISA).

Data was submitted to descriptive and statistical analyzes. In the four groups the white race was prevalent. Regarding the medical history of the patients in the Group A, bruxism and allergic rhinitis were the most frequent diseases; in the Group B beyond DTM, osteoarthritis and hypertension (HA) were the most prevalent; in the Group C, in addition to fibromyalgia, HA prevailed; in the group D, besides FM and TMD, the pathologies presented were different, without homogeneity. The drugs most used by the participants of the study were: contraceptives for Group A; antihypertensive drugs, antidepressants, and muscle relaxants for Group B; analgesics, anti-inflammatory drugs,

antihypertensive agents and antidepressants for the Group C; antidepressants and analgesics for the Group D. The results revealed that there were no differences among the mouth opening degree throughout the four groups, and in all prevailed mouth opening ≥ 35 mm, which is considered satisfactory. The levels of IL-1 β were significantly higher in the Groups B, C and D, when compared to the Group A. When analyzed individually, the use of contraceptives may also have influenced the levels of IL-1 β . The other variables did not show any influence on IL-1 β levels. The completion of this study shows: (i) the existence of a relationship between the investigated diseases and the increase in salivary concentrations of IL-1 β ; (ii) there was no correlation between the increase in IL-1 β and mouth opening; (iii) other studies need to be carried out by increasing the experimental sample and by evaluating IL-1 β levels in patients without fibromyalgia or TMD, aged between 40 and 60 years.

Keywords: temporomandibular disorders (TMD); fibromyalgia; pro-inflammatory cytokines, IL-1 β .

LISTA DE TABELAS

1. Tabela demográfica com os resultados dos dados clínicos dos diferentes grupos ...	37
2. Tabela de regressão linear demonstrando nível de significância na concentração de IL-1 β entre os grupos	42
3. Tabela de regressão linear demonstrando nível de significância do uso de anticoncepcional na amostra	42
4. Tabela de regressão linear demonstrando comparativo do uso de anticoncepcional entre os grupos.....	43
5. Tabela de regressão linear demonstrando nível de significância da idade na amostra de pacientes	43
6. Tabela de regressão linear demonstrando nível de significância do RDC entre os grupos B e C	44
7. Tabela de regressão linear demonstrando nível de significância da História médica pregressa na amostra de pacientes.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

1. Comparativo da história médica pregressa entre grupos	37
2. Comparativo entre os medicamentos utilizados pelas pacientes dos diferentes grupos	38
3. Comparativo da abertura bucal entre grupos	39
4. Comparativo de índice de dor generalizada e severidade dos sintomas (IDG+SS) entre os grupos C e D	40
5. Comparativo da concentração de interleucina-1 β (IL-1 β) entre os diferentes grupos	41

LISTA DE FIGURAS

1. Esquema ilustrativo dos “tender points”, para classificação de fibromialgia de acordo com o CAR 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs- Anti-inflamatório não esteroidal

ATC- Antidepressivo tricíclico

ATM- Articulação temporomandibular

C- controle

CAR- Colégio Americano de Reumatologia

DD- Deslocamento disco

DTM- Disfunção temporomandibular

FDA- Food and Drug Administration

GC- Glicocorticoide

HA- Hipertensão arterial

HMP- História médica pregressa

HPA- Eixo hipotálamo pituitária adrenal

IASP- Associação Internacional para o Estudo da Dor

IDG- Índice de dor generalizada

IL-1 β Interleucina-1 β

MCP- proteína quimiotática de monócitos

PUCRS- Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RDC- Research Diagnostic Criteria

RL- Radicais Livres

SS- Severidade dos sintomas

SSRIs- inibidores seletivos da recaptação de serotonina

TCAs- Aminas terciárias tricíclicas

SUMÁRIO

1. Introdução	17
2. Revisão da Literatura	18
3. Objetivos.....	32
4. Materiais e métodos	33
5. Resultados	38
6. Discussão	47
7. Conclusão	49
8. Referências Bibliográficas	50
9. Anexos	57

1. INTRODUÇÃO

A compreensão da neurofisiologia da dor é fundamental para uma adequada abordagem clínica do processo algico. O conhecimento das manifestações que podem ocorrer diante de um processo patológico como a fibromialgia são de fundamental importância para que os profissionais da área da saúde, envolvidos no tratamento destes pacientes, possam elaborar e aplicar a terapia mais indicada para cada caso.

É importante, durante a anamnese, antes de qualquer tratamento na área da saúde, que o profissional tome ciência das comorbidades apresentadas pelo paciente. Dessa forma podem-se prever as possíveis alterações e/ou intercorrências que poderão ocorrer durante a condução do caso, sendo possível orientar o paciente e encaminhá-lo para as diferentes especialidades, quando apropriado.

Ao cirurgião-dentista, é fundamental o conhecimento a respeito de algumas alterações médicas comumente relacionadas com a Odontologia e, que poderão influenciar no tratamento e prognóstico das alterações orais e maxilofaciais.

Entre as causas mais frequentes de procura ao cirurgião-dentista estão as disfunções temporomandibulares (DTM). Estes pacientes, muitas vezes, são encaminhados por outros profissionais da saúde, como médicos e fisioterapeutas. Além do conhecimento odontológico relacionado com DTM, o cirurgião-dentista precisa conhecer algumas comorbidades sistêmicas que podem influenciar ou, até mesmo, desencadear esta alteração funcional em sua área de atuação.

A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor generalizada crônica em diferentes regiões do corpo, incluindo a região facial e articulação temporomandibular (ATM). Assim, muitos pacientes com fibromialgia recorrem ao cirurgião-dentista com queixas de DTM. Ademais, em algumas situações, o paciente com DTM poderá apresentar alguma outra comorbidade sistêmica, como a fibromialgia, sem ter o diagnóstico dessa doença estabelecido. Desta forma, o presente trabalho investigou a correlação entre fibromialgia e DTM, com ênfase em achados clínicos, além da avaliação dos níveis salivares da citocina pró-inflamatória, IL-1 β . Espera-se que os resultados

deste estudo possam contribuir para o melhor entendimento destas duas doenças e sua possível correlação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial⁵¹. O processamento da informação sensorial é influenciado por predisposição genética, experiências anteriores com estímulos dolorosos, circunstâncias fisiológicas e, psicológicas, sociais ou culturais¹. As investigações epidemiológicas têm mostrado uma alta prevalência de distúrbios da dor crônica, sendo aproximadamente 20% na comunidade ocidental¹.

A fibromialgia é reconhecida como uma síndrome de dor crônica, sendo que evidências recentes indicam que não seja uma desordem psicossomática isolada. A mesma apresenta etiologia desconhecida, estando caracterizada por presença de dor difusa, com duração superior a três meses, em locais específicos, chamados de pontos de gatilho². É uma doença reumática que apresenta dor musculoesquelética crônica, rigidez, fadiga, distúrbios do sono e de comportamento³.

Além da ocorrência de dor crônica, a fibromialgia é uma condição marcada por outros sintomas, incluindo disfunção cognitiva e episódios depressivos. As desordens mais comuns associadas incluem a síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial e DTM⁴.

A fibromialgia é uma condição dolorosa difusa, com uma prevalência de 0,5-5,0% da população, atingindo maior proporção de mulheres⁵. É observada em 3,4-4,9% de mulheres e, em 0,1-1,6% de homens, com uma média de mulheres/homens de 6-9/1⁶. Esta síndrome sensitiva central é mais comum na população adulta, mas também pode acometer crianças e jovens⁷. Tem-se observado em estudos clínicos, que a obesidade pode contribuir para os sintomas relacionados à fibromialgia, sendo um fator de risco para as desordens de dor crônica em geral⁸.

Critérios de Diagnóstico

O Colégio Americano de Reumatologia (CAR)⁹ desenvolveu um critério de classificação para a fibromialgia, em 1990, sendo este utilizado em todo o mundo para fins diagnósticos. Baseado nesta classificação, o paciente deveria apresentar dor em todos os quatro quadrantes do corpo e, no esqueleto axial, por no mínimo três meses. Os achados físicos incluem palpação de intensidade moderada nos pontos de gatilho, resultando em dor em no mínimo 11 destes 18 pontos (figura 1) pré-estabelecidos, envolvendo músculos, ligamentos e tendões. Dor à palpação leve nestes pontos pode representar alodinia, resultando em uma reação de retirada. Outras áreas do corpo, que não as mencionadas, também podem ser afetadas⁹.

Em 2010, Woolfe et al.¹⁰ publicaram um estudo com critérios diagnósticos preliminares, levando em consideração a determinação dos sintomas associados à síndrome da fibromialgia. O objetivo foi desenvolver critérios simples, de fácil disponibilidade ao uso em unidades de atenção à saúde, bem como, criar uma escala de severidade dos sintomas (*Symptom Severity – SS*). Esta escala é a que melhor reproduziu a identificação dos pacientes de acordo com o critério do CAR e que apresenta seis variáveis relacionadas: distúrbios do sono, sono não revigorante, fadiga, sintomas somáticos, cognitivos e humor. A pesquisa foi conduzida em duas fases: a primeira avaliou o índice de extensão da dor (*Widespread Pain Index – WPI*) ou índice de dor generalizada (IDG) e, a segunda avaliou se um questionário com um conjunto de variáveis seria capaz de contemplar a categorização da fibromialgia da mesma forma que a primeira fase. Os índices IDG (correlacionado com a contagem dos pontos de gatilho) e a escala SS foram os que melhor definiram a fibromialgia. Esses novos critérios foram aprovados pelo CAR, de forma a ampliar o espectro de diagnóstico de certas situações envolvidas na fibromialgia, como o reconhecimento de sintomas somáticos e cognitivos. Os critérios diagnósticos para a fibromialgia são satisfeitos se coexistirem as três seguintes condições: IDG ≥ 7 e SS ≥ 5 , ou IDG 3–6 e SS ≥ 9 , sintomas similares por pelo menos 3 meses e, ausência de outra doença que poderia explicar a causa da dor. A

nova classificação pode ser contemplada por um nível elevado de sintomas, mesmo que a pontuação de IDG ao exame físico não seja suficiente, o que mostra diferenças em relação à antiga classificação.

Em 2011, Wolfe¹¹ et al. publicaram uma correção dos critérios diagnósticos, considerando o estudo publicado no ano anterior. Nesta versão atualizada, foi extinto o critério de uso de *tender points*, e, portanto, dispensando a necessidade de um examinador. Sendo assim, o critério passou a utilizar somente a escala IDG e SS e, a levar em conta, as dores relatadas pelos próprios pacientes, o que foi definido como *self report pain*.

Além disso, o diagnóstico pode ser feito pela combinação da história do paciente com um exame físico e testes laboratoriais, excluindo ou contabilizando outras causas dos sintomas atribuídos à fibromialgia^{12,13}. À fibromialgia se sobrepõe a uma série de outras condições médicas, desde artrite reumatoide e lúpus, até infecção pelo vírus da Hepatite C. Os tratamentos médicos necessitam ser cuidadosamente analisados na avaliação geral de todos os pacientes⁷.

Clinicamente, a fibromialgia pode ser classificada como primária ou, secundária, dependendo da natureza do início da doença. A forma primária ocorre em adultos sem associação com uma doença conhecida, enquanto que a secundária é baseada em uma doença pré-existente, incluindo artrite reumatoide, polimiosite, doença de Lyme, infecção, estresse ou trauma¹⁴.

Como mencionado anteriormente, a fibromialgia pode coexistir com outras condições clínicas, tais como síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, DTM, dor de cabeça crônica, dor lombar crônica e/ou cistite intersticial. Manifestações psiquiátricas e psicossomáticas são comuns entre estes pacientes. Tem ainda sido proposto que a fibromialgia pode compartilhar uma patofisiologia comum com diferentes tipos de transtornos afetivos.

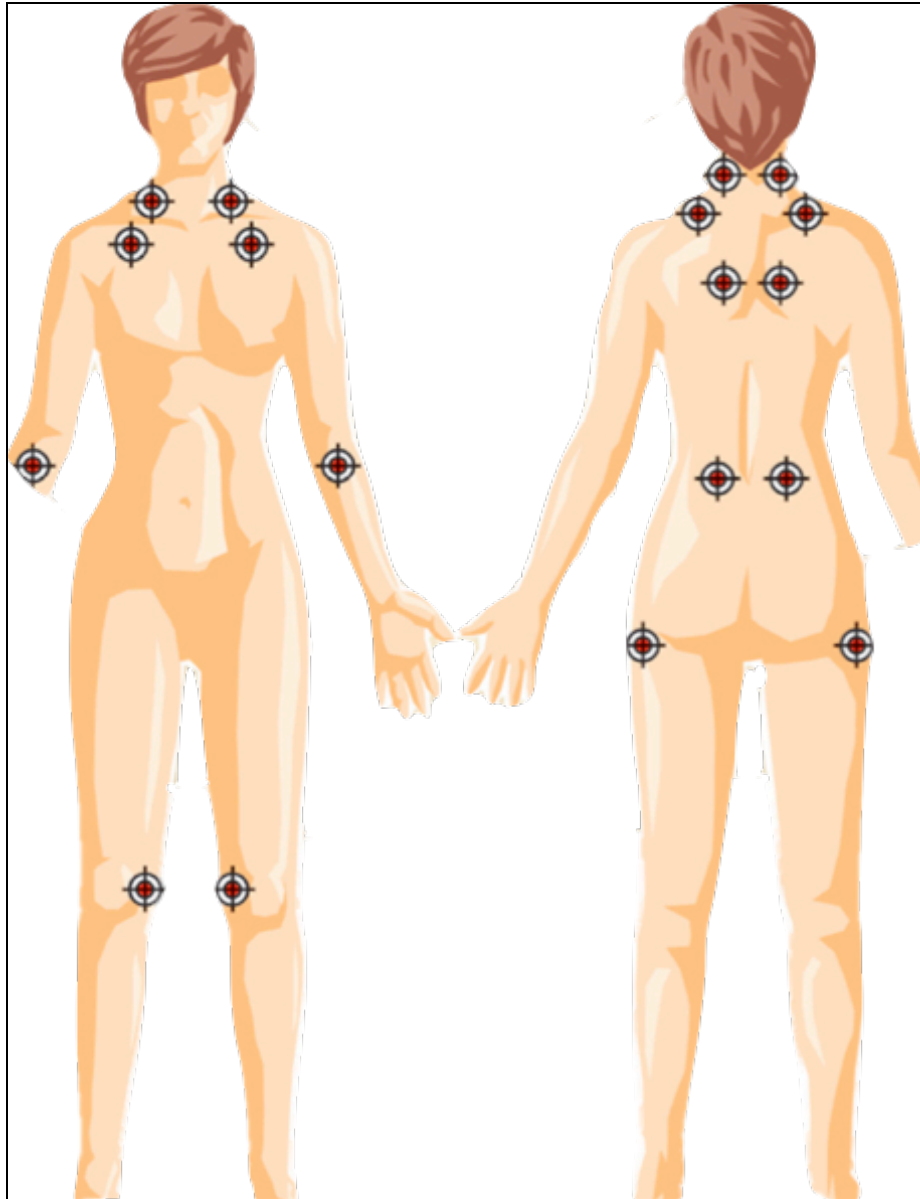


Fig. 1- Classificação tender points para fibromialgia de acordo com o CR.

Patofisiologia da Fibromialgia

Como já discutido acima, a hipótese central na patofisiologia da dor na fibromialgia é de que ocorra uma desregulação nas vias ascendentes e descendentes de transmissão sensorial^{15,16}. A demonstração da fisiologia anormal do sono em alguns pacientes sugere que a doença tem origem central e, pode ser potencialmente modulada por alterações dos níveis de neurotransmissores¹⁷. Por exemplo, há evidências para um aumento dos níveis de substância P e glutamato^{18,19}. Da mesma forma, há baixos níveis de metabólitos da serotonina, noradrenalina e dopamina, o que pode levar a mudanças do controle no processo sensorial da dor²⁰.

Os mecanismos patofisiológicos da fibromialgia são difíceis de identificar e os fármacos disponíveis comercialmente têm demonstrado efetividade limitada. Cordero et al. (2012)²¹ reportaram uma deficiência da coenzima Q10 (CoQ10) nas células sanguíneas mononucleares de pacientes fibromiálgicos. De acordo com os resultados, os autores postularam que a CoQ10 poderia ser usada como uma terapia alternativa para tratar a doença. De fato, tem sido relatado um efeito benéfico com a suplementação oral de CoQ10 em pacientes com fibromialgia²¹.

Estresse crônico, traumas ou, alta carga de trabalho, têm sido correlacionados com alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)²². A secreção de glicocorticoides (GC) funciona como um mecanismo de defesa, especialmente, pela supressão da síntese de citocinas pró-inflamatórias por células imunes²³.

Dois diferentes padrões das funções do eixo neuroendócrino HPA alterado têm sido caracterizados, chamados de hipercortisolemia e hipocortisolemia. Ambos os padrões neuroendócrinos são acompanhados de níveis elevados de citocinas²⁴⁻²⁸. Há evidências tanto de hipercortisolemia, quanto de hipocortisolemia na fibromialgia. Os pacientes parecem exibir níveis elevados de cortisol²⁹, mas também podem apresentar uma resposta atenuada ao cortisol durante a primeira hora após o despertar^{30,31}.

Muitos sintomas da fibromialgia, como dor muscular, fadiga crônica, sono prejudicado e alteração da função cognitiva são semelhantes àqueles apresentados por pacientes submetidos à retirada de corticoides, após corticoterapia de longo prazo³².

Uma vez que estes pacientes mostram atividade suprimida do eixo HPA, muitos estudos têm avaliado este sistema funcionalmente em pacientes fibromiálgicos. Outra razão para estudar o eixo HPA nestes pacientes envolve as observações de exacerbação de sintomas clínicos durante períodos de estresse físico ou psicológico³².

Estudos clínicos fornecem evidências de que a fibromialgia é associada com desregulação imune, com níveis celulares alterados de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando disfunção dos neurotransmissores relacionados à dor³³. As citocinas, dependendo da sua concentração, induzem sintomas tais como fadiga, febre, sono, dor e mialgia²⁸, todos os quais se apresentam em pacientes fibromiálgicos³⁴. Dessa forma, tornam-se relevantes novos estudos acerca da participação das citocinas e possíveis alterações dos níveis destas substâncias, durante a fibromialgia.

O sistema imune responde ao estresse, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6³⁵. Sugere-se que pacientes com fibromialgia apresentam alterações inflamatórias³⁶. A IL-1 β e a IL-6 podem induzir a hiperalgesia por influenciar a resposta dos neurônios nociceptivos³⁶. Em estudos experimentais, a IL-1 β e a IL-6 podem induzir sintomas característicos da fibromialgia, tais como fadiga, distúrbios do sono e sintomas de depressão³⁷.

Alterações nos níveis das citocinas pró-inflamatórias têm sido observadas no sangue e em biópsias da pele de pacientes com fibromialgia³⁷.

Tratamento

O objetivo do tratamento da fibromialgia é diminuir a dor e melhorar a função, por meio de estratégias terapêuticas que, na maioria das vezes, incluem intervenções não farmacológicas e farmacológicas³⁸. Um paciente fibromiálgico tipicamente apresenta sintomas e comorbidades complexas, necessitando de assistência multidisciplinar com a aplicação de estratégias educacionais, físicas, cognitivas e comportamentais⁵. Os exercícios físicos são parte fundamental no tratamento da doença, sendo o elemento chave no sucesso da terapia cognitiva e comportamental³⁹. Um número de técnicas usadas no tratamento é baseado na educação do paciente,

sendo empregadas para reduzir a ansiedade e aumentar comprometimento com o mesmo⁴⁰.

As intervenções psicológicas envolvem a inter-relação entre os aspectos físicos e psicológicos da doença³⁹. Os dois principais tratamentos são a terapia baseada na psicofisiologia, e a terapia cognitivo-comportamental. O objetivo principal da primeira é mudar a cognição pela manipulação das respostas fisiológicas, enquanto o objetivo principal da terapia cognitiva-comportamental é mudar as respostas fisiológicas pela manipulação cognitiva⁴¹.

Uma vez que o diagnóstico da fibromialgia é realizado por um reumatologista, o tipo de tratamento deve ser definido. Diversas terapias têm sido propostas para a tratamento. Tem havido avanços substanciais na farmacoterapia da fibromialgia, em paralelo com avanços no entendimento da patofisiologia da doença ao longo dos anos⁷⁰.

O primeiro conjunto de sintomas que deve ser medido em todos os exames anamnésicos inclui: dor, fadiga, sensibilidade, distúrbios do sono, bem estar global e aspectos psicoemocionais. O segundo conjunto de sintomas inclui depressão e disfunção cognitiva. O terceiro conjunto de sintomas inclui rigidez muscular, ansiedade, estando incluídos os biomarcadores⁴².

Historicamente, têm sido utilizadas combinações de medicamentos, tais como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), relaxantes musculares e analgésicos narcóticos para dores no sistema musculoesquelético, hipnótico-sedativos para distúrbios do sono e, antidepressivos para transtornos do humor. Os medicamentos mais comuns usados por 2.596 pacientes pesquisados pela Associação Nacional de Fibromialgia (NAF), em 2005, foram paracetamol, AINEs, antidepressivos tricíclicos (ATCs) e ciclobenzaprina⁴³.

O tramadol, um analgésico opioide fraco, com diferentes mecanismos de ação, parece apresentar alguns benefícios para o tratamento de pacientes com fibromialgia^{4,44}. Este medicamento pode ser usado em dores moderadas a fortes, apresentando ação central. Os efeitos colaterais mais comuns são tontura, sonolência, constipação e náuseas, não devendo ser utilizado em combinação com antidepressivos

tricíclicos. Quando utilizado isoladamente ou em combinação com o paracetamol, é comumente prescrito em uma dose diária de 200-300 mg, para aliviar os sintomas de dor relacionados à doença^{3,43}.

A modafilina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da sonolência excessiva associada com narcolepsia, para trabalhadores noturnos e na apneia do sono e pode ser usada para prevenir a fadiga em pacientes que iniciam a reabilitação física. A dose inicial é 50 mg pela manhã, podendo ser aumentada para 400 mg, diariamente³. Pequenas doses de amitriptilina ou ciclobenzaprina representam a primeira escolha para tratamento dos distúrbios do sono em pacientes com fibromialgia, mas são efetivos em apenas 30% dos casos e, os pacientes podem não tolerar grandes doses por causa do efeito sedativo⁴⁵.

A hipótese central na patofisiologia da dor em fibromiálgicos é que há uma desregulação nas vias ascendentes e descendentes da transmissão nociceptiva^{15,46}. A demonstração da fisiologia anormal do sono nestes pacientes nos estudos de Bradley et al.(2009)⁴⁷ sugerem que os mecanismos implicados na gênese da doença envolvam alterações dos níveis de diferentes neurotransmissores. Aminas terciárias tricíclicas (TCAs), como a amitriptilina, foram estudadas por causa de seu efeito inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina, levando a um aumento da concentração sináptica desses neurotransmissores^{48,49}. Pacientes fibromiálgicos demonstraram benefício para a dor, sono e sensação total de bem estar com doses de 25-50 mg de amitriptilina, na hora de dormir e, com doses de 10-40 mg de ciclobenzaprina, um relaxante muscular, em estudos clínicos de curto prazo⁵⁰. Outra categoria de antidepressivos avaliados quanto à eficácia na fibromialgia foram os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), como fluoxetina, citalopram e paroxetina^{50,51}. No entanto, estudos clínicos têm mostrado resultados controversos, mesmo que estas medicações sejam mais bem toleradas que os ATCs⁴⁹.

Com base na observação de agentes com propriedades serotoninérgicas e noradrenérgicas, estudos têm sido feitos com novos SSRIs. Estes agentes têm maior seletividade, são mais potentes e, melhor tolerados que os ATCs. Dois novos SSRIs, a

duloxetina e o minalcipram, têm demonstrado benefícios mais positivos para o tratamento. A duloxetina foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da depressão, neuropatia diabética e, mais recentemente, dor musculoesquelética crônica. Sua eficácia na fibromialgia foi demonstrada em estudos clínicos^{49,50}. Um estudo com 520 pacientes durante seis meses comparou a duloxetina x controle-placebo⁵². Os resultados do estudo mostraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes tratados com duloxetina tiveram melhora de 50% na dor, contra 1/5 dos pacientes tratados com o controle-placebo, com resultado estatisticamente significativo. Já, em um estudo para avaliar os efeitos cognitivos da duloxetina⁵³, não foi encontrado benefício potencial com o uso deste fármaco. O minalcipram, um SSRI aprovado para o tratamento da depressão em parte da Europa e Ásia, é aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da fibromialgia. O fármaco age inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina, além de exibir efeitos inibitórios sobre os receptores NMDA de glutamato na medula espinhal^{4,15}. A duloxetina e o minalcipram foram aprovados pelo FDA para o tratamento da fibromialgia, com base nos efeitos clínicos benéficos e duráveis sobre a dor, em estudos de monoterapia⁴⁹.

DTM x Fibromialgia

A fibromialgia é frequentemente acompanhada por uma série de alterações que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos, tais como cansaço matinal, ansiedade, dor de cabeça, desordens do humor e estresse. Estes sintomas são também frequentes em pacientes com DTM¹⁴.

DTM é um termo genérico de sinais e sintomas clínicos envolvendo os músculos mastigatórios, articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas. A DTM é a desordem mais comum de dor crônica orofacial tratada pelos dentistas e outros profissionais da saúde, ocorrendo em aproximadamente 1/3 da população geral¹.

Os sintomas clássicos de DTM são dor orofacial, dor muscular, ruídos articulares e restrição do movimento mandibular¹. Outros sintomas incluem dor de cabeça, tontura, náuseas, visão turva, zumbidos e prurido^{54,55}. Níveis aumentados de estresse e

impacto negativo na qualidade de vida têm sido notados⁵⁶, com esses efeitos sendo diretamente proporcionais à duração dos sintomas⁵⁷. Estudos sugerem que a DTM ocorra em 60-70% da população geral; no entanto, apenas 5% são submetidos a tratamento⁵⁸. É a segunda causa mais comum de dor orofacial⁵⁹, ocorrendo principalmente em jovens e mulheres de meia idade⁶⁰.

As DTM são classificadas de acordo com o *TMD Research Diagnostic Criteria* (RDC) (Newcastle School of Dental Sciences, 2003)⁶¹. O RDC é dividido em dois eixos de avaliação. O primeiro eixo diz respeito aos achados físicos, enquanto que o segundo eixo é relacionado ao status psicossocial, que envolve pacientes com dor crônica (depressão, ansiedade e relação desses fatores com outros sintomas físicos).

O eixo I do RDC compreende três grupos, de acordo com os fatores comuns entre as condições observadas. Outras desordens da ATM que não tem critério aceitável ou método de avaliação são excluídas. Os grupos do RDC (eixo I) são:

Grupo I: desordens musculares

I.a- dor miofascial

I.b- dor miofascial com limitação de abertura bucal

Grupo II: Deslocamento de disco (DD)

II.a- DD com redução

II.b- DD sem redução, com limitação de abertura bucal

II.c- DD sem redução, sem limitação de abertura bucal

Grupo III: Outras desordens comuns da ATM

III.a- Artralgia

III.b- Osteoartrite

III.c- Osteoartrose

O eixo II do RDC apresenta um questionário estruturado para avaliação do status psicossocial do paciente (anexo 1).

A aplicação do RDC para a DTM possibilita a classificação de condições artrogênicas e miogênicas, além de múltiplos diagnósticos, ou seja, a classificação da

disfunção de um paciente não fica restrita a apenas um grupo.

A dor em pacientes fibromiálgicos pode envolver diversos segmentos do corpo, sendo reconhecido que a fibromialgia pode estar relacionada com a ATM. A relação entre as duas doenças foi estudada por Eriksson et al. (2004)²³, que demonstraram que pacientes com fibromialgia também apresentam sinais e sintomas de DTM. Tem-se demonstrado que pacientes fibromiálgicos têm alta prevalência de sinais e sintomas de DTM, em uma média de 33-97%¹.

A DTM e a fibromialgia tem sido inclusas num espectro de doenças associadas ao estresse e caracterizadas por dor somática, além de componentes psicológicos, incluindo fadiga, distúrbios do sono, ansiedade e depressão⁶². A maioria dos pacientes com fibromialgia são mulheres (86,7%) com mais de 40 anos (76,6%). Da mesma forma, estudos têm mostrado que os sinais e sintomas da DTM são mais comuns em mulheres^{63,64}. De fato, a presença e severidade de sinais e sintomas de DTM variam com a idade do paciente, aumentando com a puberdade e tendo pico entre 20-40 anos com baixa prevalência em crianças, adolescentes ou idosos¹. Verifica-se também que mulheres com DTM ou fibromialgia procuram mais assistência do que os homens. A alta frequência de dor crônica em mulheres é controversa e envolve diversos fatores tais como comportamento, hormônios, características morfológicas e emoção⁶⁵.

Em 2012, Fraga et al.¹ avaliaram a frequência de sinais e sintomas de DTM em pacientes fibromiálgicos. A ferramenta utilizada pelos autores para avaliação dos pacientes foi o RDC. Os sinais e sintomas mais comuns foram: dor nos músculos mastigatórios (masseter: 80%; digástrico posterior: 76,7%); dor na ATM (83,3%); dor na abertura e fechamento bucal (33,3 e 28,3% respectivamente); enxaqueca (97%) e dor facial (81,7%). Em relação à tríade clássica para diagnóstico de DTM, encontrou-se que 35% dos pacientes com fibromialgia apresentaram ao mesmo tempo, dor, sons articulares e alterações dos movimentos mandibulares. Verificou-se que dor miofascial sem limitação de abertura bucal foi o diagnóstico mais prevalente (47%) para o grupo I do RDC. Para o grupo II, o deslocamento de disco com redução foi o diagnóstico mais prevalente (21,6%). Para o grupo III 36,7% dos sujeitos apresentaram osteoartrite.

Similarmente, muitos pacientes com DTM também relatam dor em outras áreas do corpo, mas com menor frequência (10-68,4%)^{63,64}. Embora alguns estudos discutam a ocorrência de DTM em pacientes fibromiálgicos, poucos utilizam o RDC. Os resultados de Fraga et al (2012)¹ demonstram que a prevalência de subgrupos de DTM é maior em pacientes com fibromialgia do que na população em geral, sugerindo que a fibromialgia pode ser um fator de risco para desenvolver DTM, especialmente de origem miogênica.

Korszun et al.²⁵ observaram 92 pacientes com critérios fechados para síndrome da fadiga crônica ou fibromialgia (ou ambos) e encontraram que 42% reportaram diagnóstico prévio de DTM. Dos pacientes com DTM, a maioria relatou um início de sintomas generalizados antes do início da dor facial; No entanto, 75% tinham sido tratados exclusivamente para DTM sem consideração para fibromialgia.

Dor generalizada no corpo tem duração significativamente mais longa do que a DTM, sugerindo que a fibromialgia pode ter sido iniciada em outras partes do corpo e mais tarde ter envolvido a região temporomandibular. No entanto há relação entre as duas condições; 73-78% dos pacientes fibromiálgicos também apresentam dor de cabeça, dor facial e cansaço mandibular; 50% também possuem dificuldades de abertura bucal e mastigação, sugerindo que haja o envolvimento da articulação temporomandibular.²⁶

Geiss et al. 2012²⁶ referem que 825 pacientes consecutivos (79% mulheres) que apresentavam dor orofacial ou DTM e constatou que 4% tinham um diagnóstico primário de fibromialgia. Muitos pacientes com DTM têm dor generalizada e rigidez (em todos os quadrantes do corpo) que podem ser diretamente relacionadas à fibromialgia, mas não têm o diagnóstico definitivo.

Marcadores salivares na fibromialgia e DTM

Considerando que as citocinas estão envolvidas em doenças inflamatórias, infecciosas e imunológicas, estes mediadores podem representar marcadores da imunidade na cavidade oral⁶⁶. A saliva é uma matriz interessante para diagnóstico, considerando que a coleta requer procedimentos não invasivos, além do fato que é

possível correlacionar mudanças da sua composição com processos patológicos⁶⁷. Os níveis salivares de cortisol apresentam uma forte correlação positiva com os níveis sanguíneos⁶⁸. A saliva também pode ser usada para avaliar marcadores do estresse oxidativo, que têm sido associados com condições patológicas orais⁶⁹.

Em 2012, Geiss²⁶ realizou um estudo com o objetivo de avaliar a relevância dos níveis reduzidos de cortisol para a manifestação dos principais sintomas (dor e fadiga) da fibromialgia. Para tal fim, ele avaliou a resposta endócrina através da presença de IL-6 no sangue e saliva dos pacientes, enquanto que a função do eixo HPA foi utilizada para avaliar a resposta aos níveis de cortisol. As medidas dos pontos de gatilho induziram um aumento de três vezes nos níveis de cortisol e, de quatro vezes nos níveis de IL-6. O aumento da reatividade da IL-6 após a medida dos pontos de gatilho foi acompanhado por um aumento na severidade da dor e fadiga nos pacientes fibromiálgicos. Em 2006, Sjogren⁷⁰ investigou os níveis de IL-6 relacionados a fatores psicossociais, através de amostras de sangue e saliva de pacientes com diferentes doenças psicossociais. O autor encontrou que o aumento de IL-6 parece estar diretamente relacionado ao desenvolvimento de doenças associadas com distúrbios psicossociais.

Os biomarcadores têm sido estudados em pacientes com DTM para elucidar os mecanismos dolorosos e promover base para detecção precoce de dor e degeneração, e o potencial de agentes terapêuticos para prevenir a progressão de dor e disfunção mais severas⁷⁰. Em 2000, Kawai et al.²⁰ encontraram biomarcadores do estresse oxidativo significativamente mais elevados no sangue de ratos com artrite induzida por IL-1 α na ATM.

O estresse oxidativo é causado pela liberação de radicais livres (RL) em concentrações maiores que a capacidade do sistema de defesa antioxidante do organismo, processo esse envolvido na patogênese de muitas doenças inflamatórias⁷¹.

Na ATM, o trauma, o estresse mecânico, a degeneração do disco articular e mudanças degenerativas podem causar a liberação de RL resultando em estresse oxidativo e em uma desregulação dos biomarcadores tanto no sangue quanto na saliva³³.

Em 2011, Sotillo et al.⁷¹ compararam as concentrações de biomarcadores do estresse oxidativo na saliva e sangue de pacientes com DTM e pacientes saudáveis. A amostra foi composta de três grupos: I- pacientes controle saudáveis; II- pacientes com DTM e dor de intensidade leve; e III- pacientes com DTM e dor de intensidade elevada. Os autores encontraram diferenças estatisticamente significantes nos valores de biomarcadores do estresse oxidativo entre os indivíduos saudáveis e os indivíduos com DTM, não sendo encontradas diferenças entre as duas populações de indivíduos com DTM (dor leve e intensa).

3. OBJETIVOS

Investigar a presença de IL-1 β na saliva de pacientes apresentando DTM, pacientes fibromiálgicos e, pacientes que tenham as duas condições (DTM + fibromialgia), comparando-os entre si e com o grupo controle (pacientes saudáveis). Foram também objetivos do estudo correlacionar os dados bioquímicos com os achados clínicos de idade, sexo, uso de medicamentos, história médica, abertura bucal e escores no RDC e IDG + SS.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e de Ética e Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) (Anexo 1) e, posteriormente, pelo Comitê de Ética e Pesquisa da mesma instituição (CEP-PUCRS), sob o parecer N^o 844.208 (Anexo 2). O presente estudo representa um estudo clínico transversal e observacional.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O estudo foi composto de quatro grupos de pacientes: Grupo A- 14 pacientes saudáveis (grupo controle); Grupo B- 17 pacientes portadores de DTM; Grupo C- 11 pacientes portadores de fibromialgia; e Grupo D- 07 pacientes portadores de DTM e fibromialgia.

A amostra total do estudo foi de 49 indivíduos do sexo feminino, com idade entre 18-84 anos. As participantes poderiam ou não estar em tratamento farmacológico, sendo que tais dados foram registrados (Anexo 3). Todas as pacientes foram previamente orientadas sobre o estudo proposto, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo 4).

O grupo A foi composto por voluntárias aleatórias, alunas da faculdade de Odontologia da PUCRS. O grupo B foi composto por pacientes provenientes das clínicas das disciplinas de oclusão ou de cirurgia da faculdade de Odontologia da PUCRS; o grupo C foi composto por pacientes atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS; e o grupo caso D foi composto por pacientes atendidas no ambulatório de reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS e, também, nas clínicas das disciplinas de oclusão ou cirurgia da faculdade de Odontologia da PUCRS.

As pacientes haviam sido previamente diagnosticadas quanto a sua condição (DTM; fibromialgia; ou ambas) por especialistas nas áreas específicas, sendo confirmado o diagnóstico através de questionários aplicados pelos pesquisadores.

A autorização para realização do estudo nas unidades citadas foi firmada por

meio de carta do chefe de cada serviço (Anexos 5, 6 e 7).

Realizou-se a coleta de um ml de saliva de todas as pacientes, a fim de avaliar a quantidade de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β) presentes. Os resultados obtidos permitiram comparar as quantidades da IL-1 β entre os diferentes grupos avaliados.

As variáveis independentes foram presença de fibromialgia e de DTM; as variáveis dependentes foram as concentrações de IL-1 β .

3.4.1 Critérios de Inclusão

Grupos casos- portadores de DTM; portadores de fibromialgia; portadores de fibromialgia e DTM.

Grupo controle- pacientes não apresentando histórico de DTM e/ou fibromialgia.

3.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos:

- a. Portadores de prótese total;
- b. Submetidos à cirurgia prévia na ATM;
- c. Aqueles que haviam realizado previamente procedimentos não invasivos (artrocentese, infiltração de medicação) na ATM;
- d. Fumantes;
- e. Alcoólatras;
- f. Apresentando doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus, psoríase, e líquen plano;
- g. Havia sido submetidos à radioterapia ou quimioterapia;
- h. Apresentavam doença periodontal;
- i. Aqueles que estavam em tratamento ortodôntico.

DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO REALIZADO

Individualização das amostras

A todos os grupos, foi aplicada a anamnese (anexo 8, página68), sendo registrados a história médica e os medicamentos utilizados pelos pacientes. Após, foi realizado o exame clínico intraoral, objetivando excluir possíveis alterações que pudessem influenciar no resultado final. Ao grupo A, foi aplicada somente a anamnese, exame clínico e o eixo I do RDC, a fim de eliminar os indivíduos com DTM não diagnosticada. Ao grupo B foi aplicado, além da anamnese e exame clínico, o RDC completo (eixos I e II); ao grupo caso C foi aplicado o questionário IDG+SS e o RDC eixo I (a fim de excluir possível DTM não diagnosticada); ao grupo D foram aplicados ambos os questionários, RDC e o IDG+SS, além da anamnese e exame clínico.

Instrumentos para classificação de DTM e Fibromialgia

Para a classificação de DTM, foi utilizado um questionário específico, o RDC eixos I e II (Anexo 9). Já, para a Fibromialgia, empregou-se IDG+SS (Anexo 10).

Coleta das Amostras de Saliva

A amostra de saliva das pacientes foi coletada em um único dia, apenas uma vez. Foram utilizados potes descartáveis, estéreis, transparentes, de polipropileno, com tampa, e devidamente identificados. Foram fornecidas verbalmente e por escrito as seguintes orientações para a coleta de saliva:

- a. não fazer ingestão de bebida alcoólica 24 h antes da coleta;
- b. enxaguar a boca previamente com água;
- c. não ingerir alimentos ou bebidas, nem colocar qualquer substância na boca, inclusive não escovar os dentes, por no mínimo uma hora antes;
- d. não realizar exercícios físicos por no mínimo uma hora antes;
- e. não fazer consumo de cafeína por no mínimo uma hora antes;
- f. não aplicar fármacos ou produtos cosméticos nos lábios (tais como batom, cremes ou manteiga de cacau);

- g. manter-se sentado e com os olhos abertos durante a coleta;
- h. depositar a saliva no frasco conforme o acúmulo na boca, pelo tempo necessário para que seja atingida a marca de 1,0ml;

Imediatamente após a coleta, os recipientes foram armazenados em freezer a -20 °C pela equipe de pesquisa.

Análise da IL-1 β

As concentrações de IL-1 β presentes na saliva foram medidas através de ensaio enzimático (ELISA), utilizando-se kits comerciais (R&D Systems), seguindo as recomendações do fabricante. As leituras das reações colorimétricas foram realizadas a 450 nm em leitor de microplacas. As concentrações de citocinas nas amostras salivares foram determinadas a partir dos valores obtidos com a curva-padrão (3,91-250 pg/mL) realizada com as diferentes diluições de proteína recombinante (padrão).

O experimento foi realizado no Instituto de Toxicologia e Farmacologia (INTOX) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), sob autorização prévia do chefe de departamento (anexo11, página81).

ANÁLISE DESCRITIVA E ESTATÍSTICA

Análise descritiva

Inicialmente, os dados coletados foram avaliados de maneira descritiva, sendo confeccionadas as seguintes tabelas e gráficos:

- a- Tabela demográfica com os dados clínicos do grupo controle e grupos caso (página 37);
- b- Gráfico comparativo da medida de abertura bucal entre o grupo controle e grupos caso (página 39);
- c- Gráfico comparativo entre o IDG+SS entre os grupos caso C e D (página 40);
- d- Gráfico comparativo entre a história médica das pacientes do grupo controle e grupos caso (página 37);

- e- Gráfico comparativo entre os medicamentos das pacientes do grupo controle e grupos caso (página 38).

Análise estatística

Os dados coletados foram incluídos em banco de dados e a análise foi realizada com o auxílio do programa Graphpad prism 5.0 e o R3 versão 1.3. Foram empregados os seguintes testes estatísticos:

- a. Análise de variância de uma via (ANOVA);
- b. Teste de comparação múltipla de Newman-Keuls;

Através do resultado estatístico, foi realizada a confecção de um gráfico (página 41) comparativo demonstrando os níveis de IL-1 β nos grupos controle e grupos caso, bem como, a indicação dos níveis de significância (*P<0,05; **P<0,01). Após aplicação dos testes ANOVA e teste de comparação múltipla de Newman-Keuls, utilizou-se um modelo de regressão linear (tabela 2) para avaliar o nível de significância, com base nas concentrações de IL-1 β entre grupo controle e, grupos caso.

5. RESULTADOS

ANÁLISE DESCRITIVA

A análise demográfica dos dados (Tabela 1) referente aos questionários aplicados aos quatro grupos distintos mostrou que a idade média do grupo A (C) foi de 28 anos; a do grupo B (DTM) de 45 anos; a do grupo C (FM) foi de 57 anos; e a do grupo D (FM+DTM) de 49 anos. Em relação à raça, 100% das pacientes do grupo A eram da raça branca; no grupo B, 82% eram brancas e 18% eram negras; no grupo C 90% eram brancas e 10% negras; e no grupo D 100% das pacientes eram brancas.

Em relação à história médica pregressa, no grupo A, bruxismo e rinite alérgica foram as patologias mais encontradas; no grupo B além da DTM, prevaleceram artrose e HA; no grupo C, além da fibromialgia, prevaleceu HA; e no grupo D, além de F e DTM, as patologias apresentadas foram distintas, não havendo homogeneidade (Gráfico 1). Os medicamentos mais utilizados pelas participantes do estudo foram: anticoncepcionais para o grupo A; anti-hipertensivos, antidepressivos, e relaxantes musculares para o grupo B; analgésicos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos e antidepressivos para o grupo C; antidepressivos e analgésicos para o grupo D (Gráfico 2). Em relação a abertura bucal, no grupo A, 7,7% apresentaram abertura <35mm, 84,6% ≥ 35mm, e 7,7% ≥ 40mm; no grupo B 17,7% <35mm e 82,3% ≥35mm; no grupo C 36,4% <35mm e 63,6% ≥35mm; e no grupo D 100% ≥ 35mm (Gráfico 3).

Aos grupos C (FM) e D (FM + DTM) foi aplicado o questionário IDG+SS. Em relação ao IDG, o qual avalia um total de 19 áreas, o grupo C apresentou média de 13 áreas dolorosas; e o grupo D de 13,85 áreas dolorosas. Já para a severidade dos sintomas, o qual avalia 4 quesitos com notas de 0-3 para cada um, a média do grupo C foi de 8,81 e do grupo D de 8,28 (gráfico 4). O comparativo em relação à prática de fisioterapia entre os grupos sintomáticos C (FM) e D (FM +DTM), mostrou que no grupo C, três das 11 pacientes estavam em tratamento fisioterápico; no grupo D, de sete pacientes, apenas uma realizava sessões de fisioterapia.

GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES	MÉDIA IDADE	MEDIANA IDADE	RAÇA BRANCA	RAÇA NEGRA	RDC/DTM GRUPO 1	RDC/DTM GRUPO 2	RDC/DTM GRUPO 1 E 2
C	14	25,7	28	100%	0%	0%	0%	0%
DTM	17	44,8	47	82,3%	17,7%	5,8%	35,3%	58,9%
F	11	57,9	51	90,9%	9,1%	0%	0%	0%
F + DTM	7	49,7	57	100%	0%	14,3	85,7%	0%

Tabela 1- Análise dos dados demográficos nos grupos controle e grupos caso.

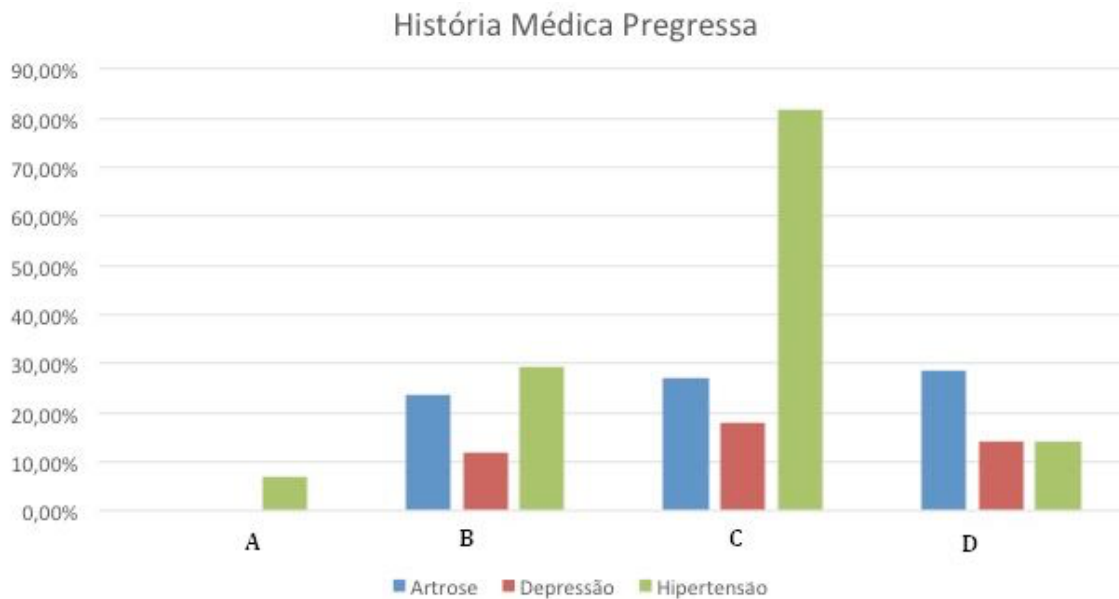


Gráfico 1- Comparativo da história médica progressa entre o grupo controle e grupos caso.

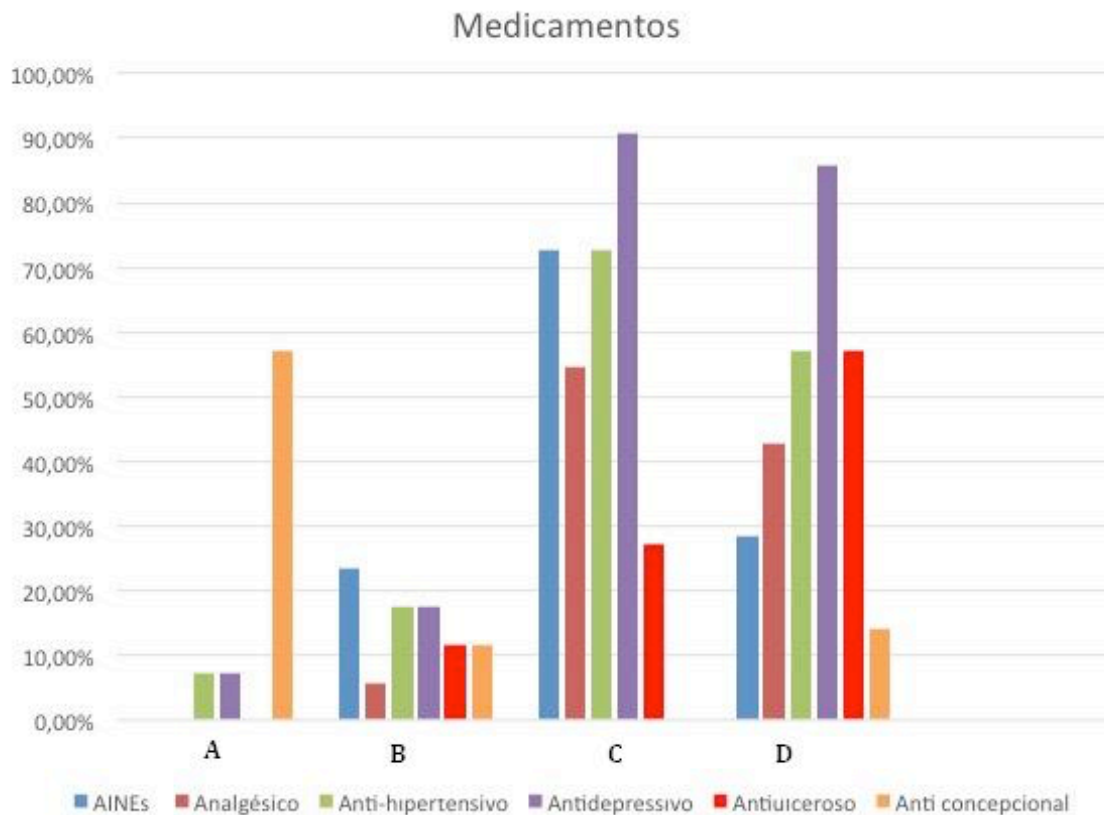


Gráfico 2- Comparativo dos medicamentos entre os grupos.

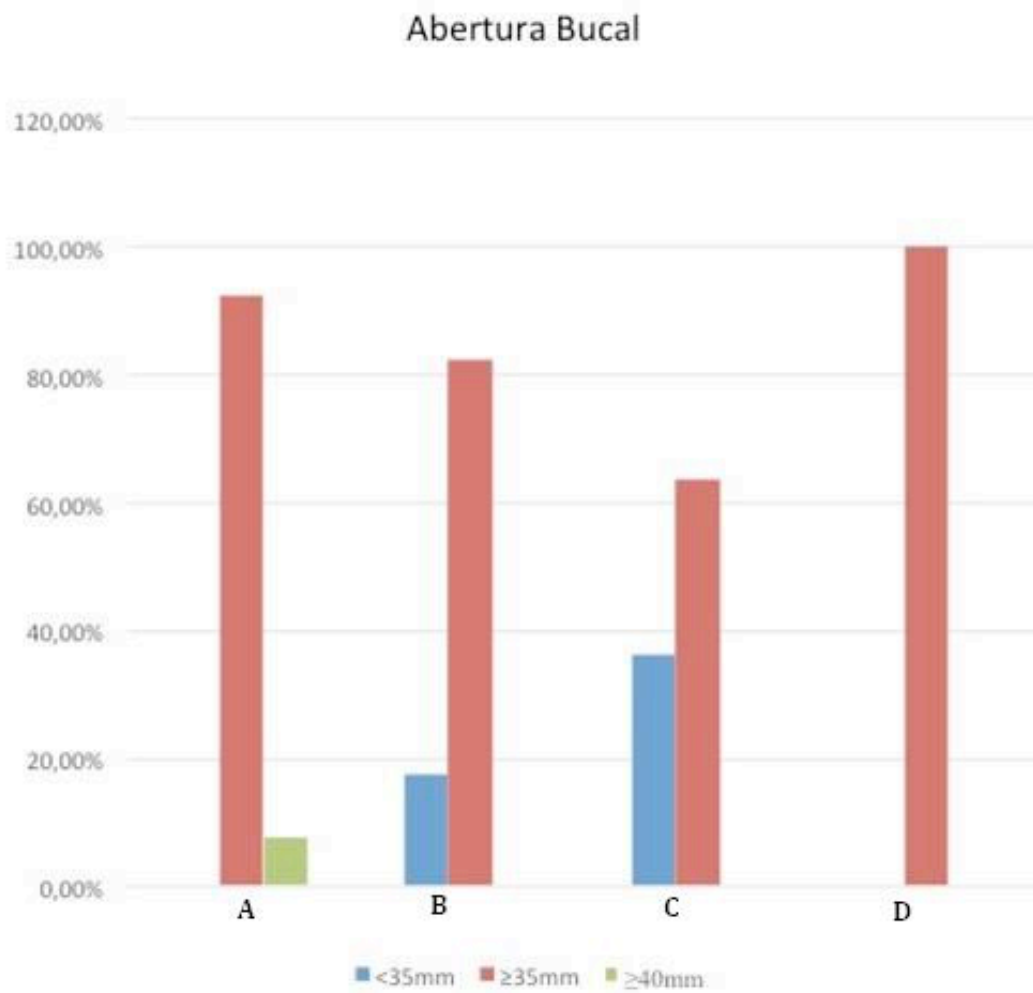


Gráfico 3- Comparativo da abertura bucal entre o grupo controle e grupos caso

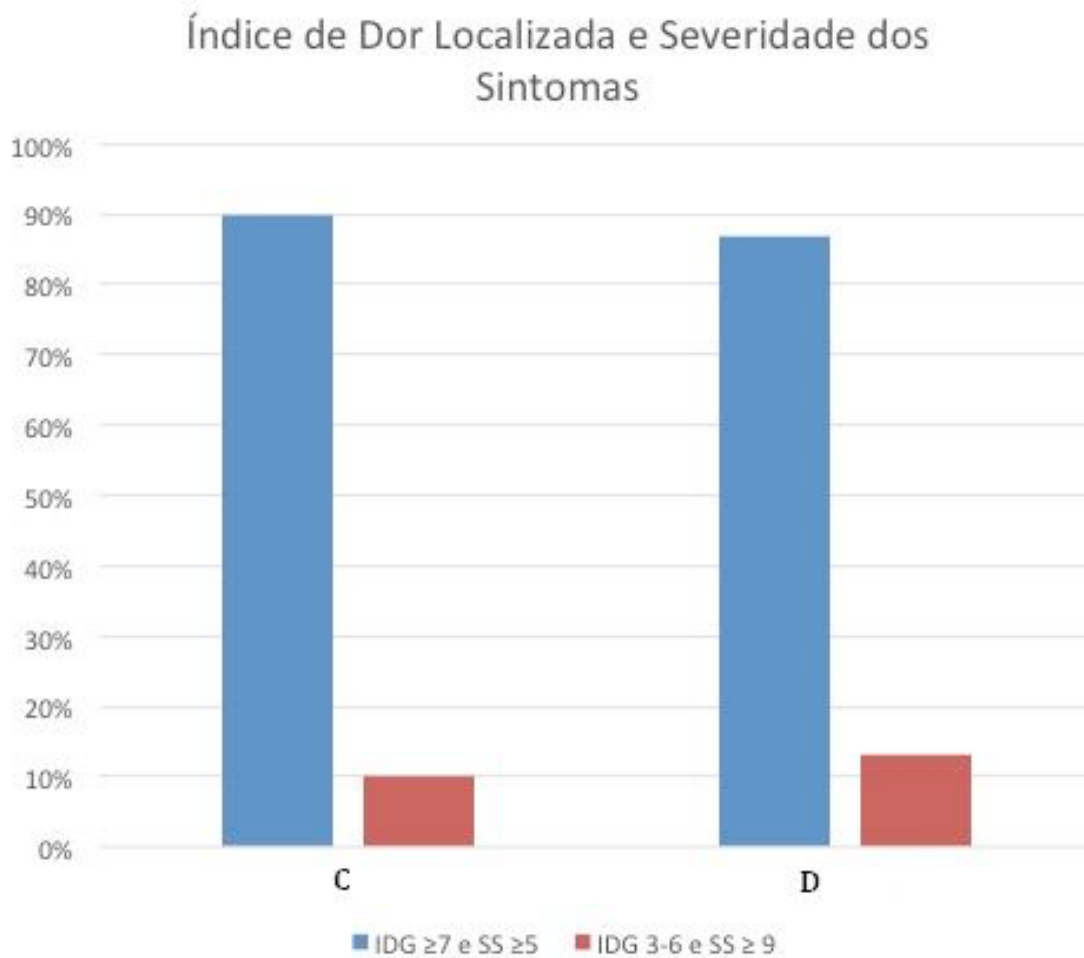


Gráfico 4- Comparativo entre o IDG+SS entre os grupos caso F e F+DTM.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes estatísticos mostraram diferença estatisticamente significativa nos níveis salivares de IL-1 β entre o grupo A (C) e os grupos experimentais B, C e D (DTM; F; e F+DTM). No entanto, não houve diferenças significantes estatisticamente entre os diferentes grupos experimentais (DTM; F; e F+DTM).

Quando analisado individualmente, o uso de anticoncepcionais também pode ter impactado a dosagem de IL-1 β (Tabelas 3 e 4). As demais variáveis não apresentaram diferenças em relação à dosagem de IL-1 β .

Em relação as demais variáveis clínicas avaliadas, não encontramos diferenças estatisticamente significantes na amostra avaliada.

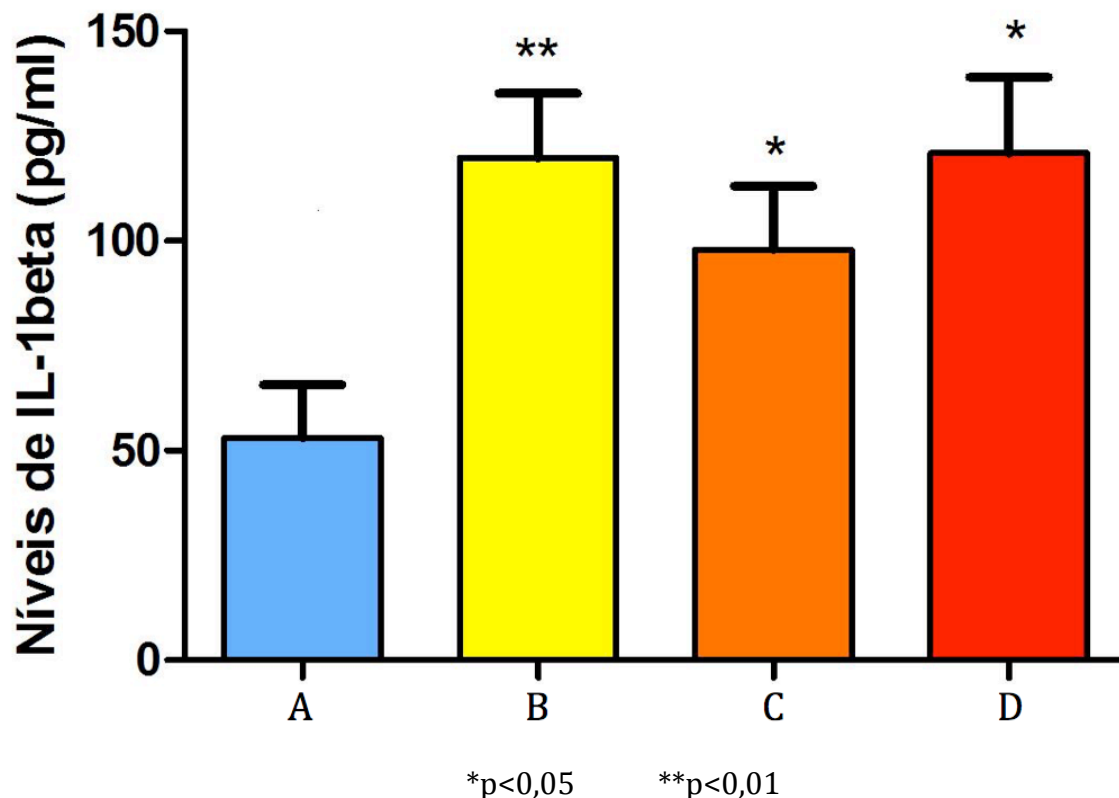


Gráfico 5- Comparativo entre a concentração de níveis salivares de IL-1 β entre o grupo controle e os grupos caso.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	0.7522	0.1655	4.544	4.12e-05	***
grupoDTM	0.8587	0.2235	3.842	0.00038	***
grupoFibromialgia	0.6348	0.2495	2.544	0.01447	*
grupoFibromialgia + DTM	0.8779	0.2867	3.062	0.00370	**

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.6193 on 45 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.2789, Adjusted R-squared: 0.2308

F-statistic: 5.8 on 3 and 45 DF, p-value: 0.001932

Tabela 2- Modelo de regressão linear utilizado para avaliar significância na concentração de IL 1-B entre grupo controle e grupos caso.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	1.4284	0.1086	13.16	<2e-16	***
as.factor(anti.concepcional)1	-0.5408	0.2403	-2.25	0.0292	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.678 on 47 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.09726, Adjusted R-squared: 0.07805

F-statistic: 5.064 on 1 and 47 DF, p-value: 0.02915

Tabela 3- Modelo de regressão linear utilizado para avaliar significância do uso de anticoncepcional na amostra de pacientes.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	0.8536	0.2083	4.097	0.000177	***
grupoDTM	0.7812	0.2441	3.200	0.002549	**
grupoFibromialgia	0.5334	0.2803	1.903	0.063570	.
grupoFibromialgia + DTM	0.8055	0.3015	2.672	0.010540	*
anti.concepcional	-0.2028	0.2513	-0.807	0.423988	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.6218 on 44 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.2894, Adjusted R-squared: 0.2248

F-statistic: 4.479 on 4 and 44 DF, p-value: 0.004012

Tabela 4- Modelo de regressão linear utilizado para demonstrar comparativo do uso de anticoncepcional entre o grupo controles e grupos caso.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	0.868847	0.264397	3.286	0.00193	**
idade	0.010447	0.005706	1.831	0.07347	.

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.6895 on 47 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.06657, Adjusted R-squared: 0.04671

F-statistic: 3.352 on 1 and 47 DF, p-value: 0.07347

Tabela 5- Modelo de regressão linear utilizado para avaliar significância da idade na amostra de pacientes.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	1.0315	0.1299	7.942	4.19e-10	***
rdc.dtmGrupo 1	0.6245	0.4772	1.309	0.19733	
rdc.dtmGrupo 1 e 2	0.3774	0.2430	1.553	0.12742	
rdc.dtmGrupo 2	0.7515	0.2281	3.295	0.00192	**

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.6494 on 45 degrees of freedom
 Multiple R-squared: 0.2071, Adjusted R-squared: 0.1543
 F-statistic: 3.918 on 3 and 45 DF, p-value: 0.01438

Tabela 6- Modelo de regressão linear utilizado para avaliar significância do RDC na amostra de pacientes.

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	1.2441	0.1269	9.801	6.09e-13	***
ha	0.2013	0.2094	0.961	0.341	

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.7067 on 47 degrees of freedom
 Multiple R-squared: 0.01927, Adjusted R-squared: -0.001596
 F-statistic: 0.9235 on 1 and 47 DF, p-value: 0.3415

Tabela 7- Modelo de regressão linear utilizado para avaliar significância da história médica progressa na amostra de pacientes.

5. DISCUSSÃO

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica caracterizada por dor ampla e sintomas não específicos como fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva e desordens depressivas.⁷² A fibromialgia impacta negativamente a qualidade de vida, especialmente mulheres entre 45 e 65 anos, tendo seus sintomas agravados com a idade. A dor crônica é associada com o processo inflamatório; sem relação com a raça⁷³.

Estudos epidemiológicos mostraram que sinais e sintomas de DTM são encontrados em todas as idades. Algumas pesquisas evidenciaram que a severidade dos sintomas de DTM varia de acordo com a idade dos indivíduos e exacerba após a puberdade, com pico entre 20 e 40 anos sendo mais leves em crianças, adolescentes e idosos⁵⁵. Similarmente à fibromialgia, a maioria dos trabalhos que avaliam as diferenças de sexo acerca da DTM tem indicado maior prevalência dos seus sinais e sintomas em mulheres¹. A DTM conforme Fraga et. al 2012¹ é uma doença relacionada ao sexo feminino, visto que as mulheres são afetadas de três a seis vezes mais que os homens, não havendo diferença racial.

O presente estudo corrobora com os achados na literatura em relação a idade das pacientes mais frequentemente acometidas por DTM e fibromialgia. Grande parte da amostra de pacientes avaliada era da raça branca.

Tendo em conta que a dor na fibromialgia é generalizada e pode envolver várias partes do corpo, é razoável sugerir que a mesma pode sobrepor-se com as DTMs. Alguns estudos têm relacionado estas duas entidades clínicas. Estes estudos têm afirmado a frequência com que os sintomas da DTM são encontrados entre os pacientes com fibromialgia¹⁴.

Em uma amostra de pacientes, 94% reportaram sintomas de DTM, incluindo dor durante a mastigação e abertura bucal, as quais eram pré-existentes à fibromialgia de longa duração. Estudos incluindo exame clínico revelaram entre 68-97% de pacientes fibromiálgicos apresentando sinais e sintomas de DTM¹⁴. Entre os quatro distintos grupos do presente ensaio clínico, não houve diferença estatística entre os níveis de abertura bucal, sendo que em todos houve maior incidência de abertura bucal ≥ 35 mm.

A fibromialgia mostra-se mais debilitante em relação ao número de sítios dolorosos, alterações somáticas, nível e intensidade da dor do que a DTM¹. Tais dados vão de encontro aos resultados deste estudo, onde as pacientes fibromiálgicas frequentemente apresentavam queixas dolorosas envolvendo as ATMs; já as pacientes com DTM, não apresentavam sintomas álgicos em outras regiões do corpo.

O debate persiste se a fibromialgia e a DTM devem ser consideradas entidades clínicas distintas ou não, quando os dois quadros são observados em um mesmo indivíduo. Em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao IDG+SS entre os grupos C e D. Diversos problemas de saúde geral têm sido reportados igualmente frequentes em pacientes fibromiálgicos e com DTM. A fibromialgia e a DTM compartilham sintomas comuns, como dor muscular, sensibilidade à dor generalizada, sono e concentração, problemas intestinais e dores de cabeça. Depressão e ansiedade são também comuns em ambas as condições. Além disso, sugere-se que a DTM possa ser considerada uma desordem relacionada ao estresse, similarmente a fibromialgia e a síndrome da fadiga crônica⁴⁹. É visto na literatura que tais entidades clínicas podem estar interligadas. Explica-se a ligação entre ambas segundo quatro modelos possíveis: 1) a diminuição do limiar de dor na fibromialgia é responsável pela dor musculoesquelética da face e, este seria o problema predominante que predispõe à DTM; 2) ambas estariam associadas a alterações psicológicas primárias, ou seja, não teriam relação causal direta, mas surgiriam em decorrência de alguma anormalidade de saúde mental; 3) a angústia psicológica observada em algumas pessoas com fibromialgia levaria a maior preocupação, aumento de visitas médicas e maior número de diagnósticos; nesse caso, a DTM não constituiria queixa principal para seu diagnóstico; 4) todas as disfunções dolorosas estariam associadas a um aumento na prevalência da fibromialgia; logo, a DTM desencadearia a fibromialgia¹.

As citocinas são pequenas proteínas não estruturais que trabalham como mensageiros do sistema imune. Elas podem ser classificadas em citocinas pró- e anti-inflamatórias. As principais citocinas pró-inflamatórias são a IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-, INF- e IFN-, ao passo que as principais citocinas antiinflamatórias são a IL-4, IL-10,

IL-3 e TGF-⁷³. As quimiocinas são um tipo especial de citocinas pró-inflamatórias que guiam os movimentos das células mononucleares circulantes ao tecido afetado. Alguns níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6) e, recentemente, algumas quimiocinas (IL-8), têm sido encontradas aumentadas em pacientes com fibromialgia⁷⁴.

Não encontramos na literatura, estudos avaliando o nível de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β) na saliva de pacientes fibromiálgicos, comparados a indivíduos apresentando DTM e a uma população sem alterações relacionadas a dor crônica. Os resultados do presente estudos mostraram haver maior concentração do mediador inflamatório pesquisado, nas duas entidades clínicas distintas frente a indivíduos saudáveis. No entanto, entre os grupos caso investigados não se encontrou diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-1 β . Esta alteração encontrada em todos os grupos caso em relação ao grupo controle pode estar associada à presença de doença (DTM, fibromialgia ou DTM + fibromialgia), mas não se descarta a possível influência da idade na exacerbação do processo inflamatório.

O presente estudo encontrou diferença estatisticamente significativa em relação ao comparativo anticoncepcional x concentração de IL-1 β entre o grupo caso e grupos controle. De acordo com a literatura os hormônios sexuais são reconhecidos como agentes imunomoduladores que regulam os níveis de citocinas pró ou anti-inflamatórias, controlando a resposta imune em vários processos reprodutivos⁷⁵.

Apesar do interesse crescente em desvendar todo o processo envolvido na fibromialgia, bem como na DTM, não existem ainda tratamentos capazes de combater tais patologias. A prática de exercícios físicos regulares controla de maneira indireta o nível de citocinas inflamatórias⁷³. Embora a amostra de pacientes em atividade física regular e/ou fisioterapia não tenha permitido comparação estatística entre os grupos, as pacientes dos grupos caso (fibromialgia e DTM + fibromialgia) que se encontravam em tratamento fisioterápico relataram maior bem estar clínico do que as demais.

CONCLUSÃO

Embora o presente estudo esteja limitado a uma reduzida população, os dados coletados corroboram com estudos anteriores, sugerindo relação entre as desordens avaliadas e o aumento de mediadores inflamatórios. Houve maior concentração da IL-1 β nas duas entidades clínicas distintas, frente a indivíduos saudáveis. A avaliação subjetiva evidenciou que apesar de apresentarem patologias afetando as articulações temporomandibulares, como a DTM e a fibromialgia, muitos pacientes continuam a apresentar abertura bucal considerada satisfatória (≥ 35 mm).

Amostras salivares mostraram-se eficazes para a detecção de mediadores inflamatórios, como a IL-1 β , na DTM e na fibromialgia. Dessa forma, estudos com número maior de indivíduos devem ser realizados a fim de confirmar os resultados obtidos. A avaliação de níveis de marcadores inflamatórios na saliva pode representar um método simples e eficaz como ferramenta auxiliar para fechar o diagnóstico de doenças inflamatórias tais como a DTM e a fibromialgia.

Estudos futuros com número maior de amostra, e grupos mais equiparados em relação à idade dos indivíduos participantes, fazem-se necessários a fim de comprovarem os resultados do presente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fraga B. ET AL. **Signs and Symptoms of Temporomandibular Dysfunction in Fibromyalgia Patients.** *The Journal of Craniofacial Surgery.* Volume23, Number 2, March 2012.
2. Paiva ES, Costa EDGM, Scheiberg M. **Fibromyalgia: An Update and Immunological Aspects.** *Current Pain and Headache Reports* 2008, 12:321.326.
3. Sarzi-Puttini et al. **Multidisciplinary approach to fibromyalgia: What is the teaching?** *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 25(2011) 311-319.
4. Claw DJ. **Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia.** *J Clin Psychiatry* 2008; 67; 356-41.
5. Alonso-Blanco et al. **Characteristics of referred muscle pain to the head from active trigger points in women with myofascial temporomandibular pain and fibromyalgia syndrome.** *J Headache Pain* (2012) 13:625-637.
6. Batmaz et al. **Sexuality of men with fibromyalgia: what are the factors that cause sexual dysfunction?** *Rheumatol Int*2012.DOI10.1007/s00296-012-2567-1.
7. Balasubramaniam R et al. **Prevalence of temporomandibular disorders in fibromyalgia and failed back syndrome patients: A blinded prospective comparison study.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:204-16.
8. Shaver JL et al. **Women's health issues with fibromyalgia syndrome.** *J Womens Health (Larchmat).* (2006) 15:1035-1045.
9. Wolfe et al. **The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity Arthritis Care & Research.** Vol62, No5, May 2010, pp. 600-610. DOI 10.1002/acr.20140.2010, American College of Rheumatology.
10. Wolfe et al. **Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia.** *J Rheumatol.* 2011 Jun; 38(6): 1113-22. Doi: 10.3899/jrheum. 100594. Epub2011 Feb1.

11. Xiao Y et al. **Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate.** *Rheumatol Int* 2012, DOI 10.1007/s00296-012-2538-6.
12. Bonifazi M et al. **Changes in salivary cortisol and corticosteroid receptor- α on RNA expression. Following a 3-week multidisciplinary treatment program in patients with fibromyalgia.** *Psychoneuroendocrinology* (2006) 31, 1076-1086.
13. Mease P. **Fibromyalgia syndrome, Review of clinical presentation, pathogenesis outcome measures and treatment.** *J. Rheumatol* 2005; 32:6-21.
14. Balasubramaniam R, Laudenbach JM, Stoppler ET. **Fibromyalgia: an update for oral health care providers.** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, Vol.104, Issue %, November 2007. Pages 589-602.
15. Mease PJ, Choy EH. **Pharmacotherapy of fibromyalgia.** *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:359-72.
16. Russel IJ, Larson AA. **Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis.** *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2):421-35.
17. Moldofsky H. **The significance of dysfunctions of the sleeping/walking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome.** *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(2): 275-83.
18. Liu Z et al. **A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in humor cerebrospinal fluid.** *Peptides Volume* 21, Issue, June 2000, pages 853-860.
19. Sarchielli P et al. **Increased Levels of Neurotrophins are not specific for Chronic Migraine: Evidence From Primary Fibromyalgia Syndrome.** *The Journal of Pain. Vol 8, No 9 (September) 2007:pp737-745.*
20. Smith H, Harris R, Claw D. **Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome.** *Pain Physician* 2011, 14:E 217-E245 ISSN 2150-1149.

21. Cordero M et al. **Oral Coenzyme Q10 supplementation improves clinical symptoms and recovers pathologic alterations in blood mononuclear cells in a fibromyalgia patient.** *Nutrition* 28(2012) 1200-1203.
22. Tanriverdi F et al. **The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome.** *Stress* 10, 13-25.
23. Eriksson PO ET AL. **Symptoms and signs of mandibular dysfunction in primary fibromyalgia syndrome (PSF) patients.** *Swedish Dent J* 1988; 12:141-149.
24. Fries E et al. **A new view on hypocortisolism.** *Psychoneuroendocrinology* 2005: 30,1010-1016.
25. Geiss A et al. **Predicting the failure of disc surgery by a hipofunctional HAA axis: evidence from a prospective study an patients undergoing disc surgery.** *Pain* 2005: 114,104-117.
26. Geiss A, Rohleder N, Anton F. **Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia.** *Psychoneuroendocrinology* (2012) 37,671-684.
27. Miller AH, Maletic V, Raison CL. **Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression.** *Biol. Psychiatry* 65,732-741.
28. Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. **Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and post-traumatic stress disorder.** *Neurosci. Biobehav* 2010: Rev 35, 1-4-114.
29. Catley D et al. **A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis.** *Arthritis Care Res* 2000: 13,51-61.
30. Klingmann PO et al. **Sex-specific prenatal programming: a risk for fibromyalgia?** *Ann. NY. Acad. Sci* 2008: 1148,446-455.
31. Weissbecker I et al. **Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome.** *Psychoneuroendocrinology* 2006: 31,312-324.

32. Bonifazi M et al. **Changes in salivary cortisol and corticosteroid receptor- α on RNA expression. Following a 3-week multidisciplinary treatment program in patients with fibromyalgia.** *Psychoneuroendocrinolgy* (2006) 31, 1076-1086.
33. Staud R, Robinson ME, Price DD. **Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls.** *Pain* 2005; 118, 176-184.
34. Guven O et al. **Superoxide Dismutase Activity in Synovial Fluids in Patients with Temporomandibular Joint Internal Derangement.** *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:1940-1943.
35. Vanderhaege L. **Srtes, aging and cortisol.** *Total Health* 2001; 23:34-5.
36. Gur A et al. **Cytokines and depression in cases with fibromyalgia.** *The journal of Rheumatology.* 2002; 29:358-361.
37. Lucas HJ et al. **Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment.** *Int. J Immunopathol Pramacol* 2006: 19:5-10.
38. Burckhardt CS. **Multidisciplinary approaches for management of Fibromyalgia.** *Curr Pharm Design* 2006; 12:59-66.
39. Busch A, Schater CL, Peloso PM, Bombardier C. **Exercise for treating fibromyalgia syndrome.** *Cochrane Database Syst Ver* 2002; 3. 6DOO3786.
40. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer PA, Berman BM. **Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review.** *J. Rheumatol* 2000; 27:2911-8.
41. Offenbaecher M, Stucki G. **Physical therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome.** *Scand J Rheumatol.* 2000; 29:78-85.
42. Cassisi G. et al. **Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome.** *Rheumatism* 2008; 60 (Suppl.1):15-24 (Italian Fibromyalgia Network).
43. Bennett RM, Kamin M, Marin R. **Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain.** *Am J Med* 2003; 114:537-45.
44. Carville SF ET AL. **EULAR evidence-based recommendation for the management of fibromyalgia syndrome.** *Ann Rheum Dis* 2008; 67:536-41.

45. Rao SG, Bennett RM. **Pharmacological therapies in fibromyalgia.** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:611-27.
46. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE. **Sodium oxydate relieves pain and improves functions in fibromyalgia syndrome: a randomized, Double blind, placebo-controlled, multicenter clinical Trial.** *Arthritis Rheum* 2009; 60:299-309.
47. Bradley LA ET AL. **Effect of duloxetine in patients with fibromyalgia: fatigue subgroups.** *The Journal of Pain, Volume 10, Issue 4, Supplement, April 2009. Page S43.*
48. Lesley M et al. **Patient perspectives on the impact of fibromyalgia.** *Patient Education and Counseling, Volum 73, Issue 1, October 2008, Pages 114-120.*
49. Mease OJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. **Pharmacotherapy of fibromyalgia.** *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Volume 25, Issue 2, April 2011, Pages 285-297.*
50. Arnold LM, Kecj Jr PE, Welge JA. **Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review.** *Psychosomatics* 2000; 41:104-13.
51. Rossy LA ET AL. **A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions.** *Ann Behav Med* 1999; 21:180-91.
52. Russel IJ ET AL. **Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-monht, randomized, Double blind, placebo-controlled, fixed-dose Trial.** *Pain* 2008; 136:432-44.
53. Russel IJ ET AL. **The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome.** *Sleep Med* 2009; 10:6604-10.
54. Franco AL et al. **Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders.** *J Orof Pain* 2010; 24:287-92.
55. Gonçalves et al. **Headache and symptoms of temporomandibular disorder: Na epidemiological study.** *Headache* 2010; 50:231-41.
56. Rollman GB, Gillepsie JM. **The role of psychosocial factors in temporomandibular disorders.** *Curr Rev Pain* 2000; 4:71-81.

57. Tjakkes GH ET AL. **TMD pain: Effect on health related quality of life and the influence of pain duration.** *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:46.
58. Suma S. **Temporomandibular disorders and functional somatic syndromes: Deliberations for the dentist.** <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=970-9290>; year 2012, volume 23; issue 4; page 529-536.
59. Rajerdan R, Sivapatharsundaram B. in Shafer's textbook of oral pathology. 6th ed. India: Elsevier, 2009.
60. Kassler GD, Greene CS. **The changing Field of temporomandibular disorders: What dentists need to know.** *J Can Dent Assoc* 2009; 75:49-53.
61. Department of Oral Medicine Orofacial Pain Research Group. **Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders.** *University of Washington Seattle, WA 98195-6370.*
62. Lausten LL, Glaros AG, Williams K. **Inter-examiner reliability of physical assessment methods for assessing temporomandibular disorders.** *Gen Dent* 2004; 52:509-513.
63. Biondi M, Picardi A. **Temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome and bruxism. Etiopathogenesis and treatment from a psychosomatic integrative viewpoint.** *Psychother Psychosom* 1993; 59:84-98.
64. McNeil C. **Evidence-based TMD guidelines.** *J Orof Pain* 1997;11:93.
65. Siqueira JTT. **Disfunção temporomandibular: classificação e abordagem clínica.** *In: Siqueira JTT, Teixeira MJ. Dor orofacial: Diagnóstico, Terapêutica e Qualidade de Vida. 1st de, Curitiba, Brasil: Editora Maio; 2001;373-404.*
66. Ang DC et al. **MCP-1 and IL-8 as Pains Biomarkers in Fibromyalgia: A Pilot Study.** *Pain Medicine* 2011; 12:1154-1161.
67. Vlkova B et al. **Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions.** *Archives of Oral Biology* 2012; 1651-1656.
68. Kirschbaum C, Hellhammer DH. **Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications.** *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:313-33.

69. Celec P et al. **Salivary thiobarbituric acid reacting substances and malondialdehyde- their relationship to reported smoking and to parodontal status described by the papillary bleeding index.** *Disease Marker* 2005; 21(3): 133-7.
70. Sjogren E et al. **Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: Studies on serum, saliva and in vitro production by blood mononuclear cells.** *Brain, Behavior and Immunity, Vol.20, Issue 3, May 2006, Pages 270-278.*
71. Sotillo DR et al. **Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study.** *Journal of Oral Rehabilitation. Volume 38, Issue 10, pages 722-728, October 2011.*
72. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoglu O. **Quality of life and self-report disability in patients with knee osteoarthritis.** *Mod Rheumatol. 2014;24(1):166-171.*
73. Imamura M et al. **Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia.** *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 939-944.
74. Rodriguez PI, Levin NA, Howard A, Shoenfeld Y. **Fibromyalgia and cytokines.** *Immunology Letters* 161 (2014) 200–203
75. Martínez EF et al. **Immunomodulatory effects by oral contraceptives in normal and cholestatic female rats: Role of cytokines.** *International Immunopharmacology* 21 (2014)10-19.

ANEXOS
ANEXO 1



Comissão Científica e de Ética
Faculdade da Odontologia da PUCRS

Porto Alegre 31 de março de 2014

O Projeto de: Dissertação

Protocolado sob n°: 0015/14
Intitulado: Correlação entre fibromialgia e desordens temporomandibulares : Avaliação dos níveis salivares de IL-1, IL-6 e IL-8.
Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Maria Martha Campos
Pesquisadores Associados: Patricia dos Santos Cé
Nível: Dissertação / Mestrado

Foi *aprovado* pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em *Trinta e Um de Março de Dois Mil e Quatorze*

Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS.

Profa. Dra. Luciane Macedo de Menezes
Coordenadora da Comissão Científica e de Ética da
Faculdade de Odontologia da PUCRS

ANEXO 2

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES
- AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1, IL-6 e IL-8

Pesquisador: MARIA MARTHA CAMPOS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 35761414.6.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 844.208

Data da Relatoria: 20/11/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Trata-se de um estudo clínico transversal, observacional e controlado no qual serão avaliados os níveis de IL-1, IL-6 e IL-8 na saliva de pacientes portadores de fibromialgia, pacientes apresentando disfunção têmporomandibular e indivíduos com as duas condições concomitantemente.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar e comparar os níveis de IL-1, IL-6 e IL-8 na saliva de pacientes portadores de fibromialgia, pacientes apresentando disfunção têmporo-mandibular (DTM) e pacientes que tenham as duas condições (fibromialgia e DTM)concomitantemente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos aos pacientes da pesquisa, pois trata-se de um estudo observacional no qual serão realizadas coletas de saliva para avaliação de biomarcadores salivares. Além disso, serão aplicados questionários sobre fibromialgia e DTM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A amostra do estudo será composta de 60 indivíduos do gênero feminino e com idade mínima de 18 anos.Os pacientes serão distribuídos em 4 grupos:Grupo A- grupo controle, 15 pacientes

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 844.208

saudáveis. Grupo B- 15 pacientes portadores de fibromialgia, sem DTM; Grupo C- 15 pacientes portadores de fibromialgia e DTM; e Grupo D- 15 pacientes portadores de DTM, sem fibromialgia.

Os pacientes serão recrutados nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS; na disciplina de Oclusão da Faculdade de Odontologia da PUCRS. Os pacientes do grupo-controle serão também recrutados na faculdade de Odontologia da PUCRS.

Será realizada a coleta de saliva de todos os pacientes, a fim de avaliar a quantidade de citocinas (IL-1, IL-6 e IL-8) presentes, para comparar com a quantidade padrão encontrada em pacientes não fibromiálgicos e não portadores de DTM.

Serão registrados a história médica e os medicamentos utilizados pelos pacientes; após será realizado o exame intra-oral. Ao grupo B será aplicado o questionário sobre fibromialgia; ao grupo caso C será aplicado o questionário de fibromialgia e o RDC (Research Diagnostic Criteria) para DTM; ao grupo caso D será aplicado o RDC. Ao grupo controle será aplicado apenas a anamnese, o exame clínico e o RDC para descartar a presença de DTM desconhecida pelo paciente.

A saliva dos pacientes será coletada uma única vez, antes do café da manhã e no mínimo uma hora após acordar. As concentrações das citocinas (IL-1, IL-6 e IL-8) presentes na saliva serão mensuradas por meio de ensaios enzimáticos (ELISA), utilizando-se kits comerciais. As leituras das reações colorimétricas serão realizadas a 450nm em leitor de microplacas. A concentração de citocinas na amostras salivares serão determinadas a partir dos valores obtidos com a curva padrão realizada com as diferentes diluições de proteína recombinante. Esse experimento será realizado no Laboratório de Microbiologia e Imunologia do Departamento de Ciências Biológicas da PUCRS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos foram anexados:

- Carta de aprovação da Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia
- Orçamento
- Carta de autorização dos responsáveis pelo ambulatório de fibromialgia do HSL da PUCRS
- Folha de rosto da Plataforma Brasil

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 844.208

- Carta de autorização do responsável pelo ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais do HSL
- Carta do responsável pela disciplina de oclusão da Faculdade de Odontologia da PUCRS
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Links para os lattes dos pesquisadores
- Carta do responsável pelo Instituto de Toxicologia da PUCRS.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 24 de Outubro de 2014

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

ANEXO 4



UNIVERSIDADE PONTÍFICA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da Pesquisa **CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β** , sob a responsabilidade dos pesquisadores **Patrícia dos Santos Cé e Maria Martha Campos**, onde se pretende **verificar a presença de marcadores na saliva de pacientes com fibromialgia com ou sem DTM (disfunção temporomandibular)**. Sua participação é voluntária e se dará por meio de **questionários, exames clínicos e coleta não invasiva de saliva para avaliação de marcadores salivares**.

Se você aceitar participar, estará contribuindo para ajudar a melhorar o tratamento e o diagnóstico de pessoas que apresentam fibromialgia e/ou desordens da articulação temporomandibular. Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de sair do estudo em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com os pesquisadores no endereço Avenida Ipiranga 6681, prédio 06, faculdade de Odontologia / Setor de Pós-Graduação (Odontologia), ou pelos telefones: (51)33203562 e (51)81715032 ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/CEUA, Av. Ipiranga 6681, Prédio 99A - Portal Tecnopuc - 15º andar - Sala 1512Porto Alegre/RS - Brasil - CEP:

90619-900 Fone/Fax: (51) 3353.6365 E-mail: ceua@pucrs.br. Horário de atendimento: De segunda a sexta das 8h30min às 12h e 13h30min às 17h.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração e, entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do trabalho, sabendo que não vou ser remunerado e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Local: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 5



UNIVERSIDADE PONTÍFICA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

Termo de concordância em participação de estudo

Os responsáveis pela disciplina de oclusão da faculdade de Odontologia da Universidade Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul, concordam que os pacientes atendidos na disciplina participem da pesquisa **CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β** , sob a responsabilidade dos pesquisadores **Patrícia dos Santos Cé e Maria Martha Campos**, onde se pretende **verificar a presença de marcadores na saliva de pacientes com fibromialgia com ou sem DTM (disfunção temporomandibular)**. A participação dos pacientes é voluntária e se dará por meio de **questionários, exames clínicos e coleta não invasiva de saliva para avaliação de marcadores salivares**.

Local: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do responsável pela Disciplina de Oclusão

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 6



UNIVERSIDADE PONTÍFICA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

Termo de concordância em participação de estudo

Os responsáveis pelo ambulatório de Fibromialgia do Hospital São Lucas da Universidade Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul, concordam que os pacientes atendidos no serviço participem da pesquisa **CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β** sob a responsabilidade dos pesquisadores **Patrícia dos Santos Cé e Maria Martha Campos**, onde se pretende **verificar a presença de marcadores na saliva de pacientes com fibromialgia com ou sem DTM (disfunção temporomandibular)**. A participação dos pacientes é voluntária e se dará por meio de **questionários, exames clínicos e coleta não invasiva de saliva para avaliação de marcadores salivares**.

Local: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do responsável pelo ambulatório de Fibromialgia

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 7



UNIVERSIDADE PONTÍFICA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

Termo de concordância em participação de estudo

Os responsáveis pela disciplina de oclusão da faculdade de Odontologia da Universidade Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul, concordam que os pacientes atendidos na disciplina participem da pesquisa **CORRELAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β** , sob a responsabilidade dos pesquisadores **Patrícia dos Santos Cé e Maria Martha Campos**, onde se pretende **verificar a presença de marcadores na saliva de pacientes com fibromialgia com ou sem DTM (disfunção temporomandibular)**. A participação dos pacientes é voluntária e se dará por meio de **questionários, exames clínicos e coleta não invasiva de saliva para avaliação de marcadores salivares**.

Local: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do responsável pela Disciplina de Cirurgia

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 8

ANAMNESE PROJETO DTM X FIBROMIALGIA

Nome: _____ Idade: _____
Data de nascimento: __/__/____ Telefone: ()____-____/()____-____
Endereço: _____
Cidade: _____ Estado: _____ Cep: _____

Avaliação Geral:

Problemas de saúde:

Medicamentos em uso:

Antecedentes familiares:

Intervenções cirúrgicas e hospitalizações prévias:

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Queixas:

Ausências e alterações dentárias:

Avaliação de tecido mole:

Aparelho ortodôntico: () Sim () Não Quanto tempo? _____

Dor na ATM e musculatura facial:

Estalido articular () Crepitação articular ()

Limitação mandibular: () Sim () Não

Desvio mandibular: () Direita () Esquerda

Luxação ATM: Quantas vezes? _____ Há quanto tempo? _____

Respiração: () Bucal () Nasal Ronco: () Apneia: ()

Classificação de DTM de acordo com o RDC:

Hábitos e vícios:

ANEXO 9

TMD Research Diagnostic Criteria (Newcastle School of Dental Sciences - 2003)

The Research Diagnostic Criteria (RDC) categorizes TMD criteria into 3 groups according to the common factors among conditions. Other TMJ disorders, which are uncommon, or have no reliable criteria or examination methods, are excluded.

TMD's RDC groups are:

I GROUP I: *Muscle disorders:*

I.a Myofascial pain

I.b Myofascial pain with limited opening

II GROUP II: *Disc Displacements (DD):*

II.a DD with reduction

II.b DD without reduction with limited opening

II.c DD without reduction without limited opening

III GROUP III: *Other common Joint disorders:*

III.a Arthralgia

III.b Osteoarthritis

III.c Osteoarthrosis

A subject can be allocated one muscle disorder at the most. In addition, each joint can be assigned one diagnosis from each group (II and III). Therefore, a number of diagnoses can be given to one person at one time, ranging from 0 (no TMD diagnosis) up to 5.

However, it is uncommon to assign more than 3 diagnoses to one patient.

Summaries of the details of each category of RDC/TMD diagnosis are contained in the following tables. A fuller written description is contained in Dworkin's original article² and algorithms allowing the diagnosis to be made from components of the RDC history and examination sheets can be found at <http://rdc-tmdinternational.org/>.

Eixo I de avaliação do RDC

Research Diagnostic Criteria for the Temporomandibular Disorders RDC/TMD Group	Criteria
I Muscle Disorders	
I.a Myofascial pain:	Key: Painful muscles 1. Reported pain in masticatory muscles 1
I.b Myofascial pain with limited opening:	Key: Painful muscles +limited movement 1. Myofascial pain 2. Pain-free unassisted 3 opening< 40 mm and Passive 4 stretch ≥ 5 mm
II.a Disc displacement with reduction: Key: Reproducible clicking	1. No pain in the joint 2. Reproducible 5 click on excursion with either opening or closing click 3. With click on opening and closing (unless excursive click confirmed): • Click on opening occurs at ≥ 5 mm interincisal distance than on closing
II.b Disc displacement without reduction with limited opening: Key: Limited opening with no clicking	1. History of locking or catching that interfered with eating 2. Absence of TMJ clicking Unassisted opening (even painful) ≤ 35mm and passive stretch ≤ 4mm
II.c Disc displacement without reduction without limited opening:	Key: History of previously limited opening-imaging needed to confirm DD 1. History of locking or catching that interfered with eating 2. The presence of TMJ sounds excluding DDR clicking 3. Unassisted opening (even painful) > 35mm and passive stretch > 4mm 4. Contralateral excursion ≥ 7mm
III.a Arthralgia: Key: Painful TMJ / no crepitus	1. Pain on TMJ palpation either laterally or intra auricular 2. Self reported joint pain with or without jaw movement
III.b Osteoarthritis: Key: Painful TMJ + crepitus	1. Pain as for Arthralgia

Eixo II de avaliação do RDC

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

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

Excelente 1
Muito boa 2
Boa 3
Razoável 4
Precária 5

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

Excelente 1
Muito boa 2
Boa 3
Razoável 4
Precária 5

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

Não 0
Sim 1

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

Se a sua resposta foi Sim,

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

__ __ anos

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

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

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

__ __ meses

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

Persistente 1
Recorrente 2

Uma vez 3

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

Não 1

Sim, nos últimos seis meses 2

Sim, há mais de seis meses atrás 3

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13. Nos últimos 6 meses, o quanto esta dor facial alterou a sua capacidade de trabalhar (incluindo serviço domésticos) onde 0 é “nenhuma alteração” e 10 é “alteração extrema” ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

Não 0

Sim 1

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

Se a sua resposta foi

Sim,

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

16.c. Você já apresentou ou apresenta inchaço ou dor em qualquer das articulações que não

sejam as articulações perto dos seus ouvidos (ATM)?

Não 0

Sim 1

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

Se a sua resposta foi sim,

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

Se sua resposta foi sim,

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

Não 0

Sim 1

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

Não 0

Sim 1

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

a. Mastigar

Não 0

Sim 1

b. Beber

Não 0

Sim 1

c. Exercitar-se

Não 0

Sim 1

d. Comer alimentos duros

Não 0

Sim 1

e. Comer alimentos moles

Não 0

Sim 1

f. Sorrir/gargalhar

Não 0

Sim 1

g. Atividade sexual

Não 0

Sim 1

h. Limpar os dentes ou a face

Não 0

Sim 1

i. Bocejar

Não 0

Sim 1

j. Engolir

Não 0

Sim 1

k. Conversar

Não 0

Sim 1

l. Manter a sua aparência facial usual

Não 0

Sim 1

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

a. Dores de cabeça

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

b. Perda de interesse ou prazer sexual

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

c. Fraqueza ou tontura

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

d. Dores no coração ou peito

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

e. Sensação de falta de energia ou lerdeza

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

f. Pensamentos sobre morte ou relacionados ao ato de morrer

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

g. Falta de apetite

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

h. Chorar facilmente

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

i. Culpar a si mesmo pelas coisas

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

j. Dores na parte inferior das costas

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

k. Sentir-se só

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

l. Sentir-se triste

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

m. Preocupar-se muito com as coisas

Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
n. Sentir nenhum interesse pelas coisas				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
o. Náusea ou distúrbio gástrico				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
p. Músculos doloridos				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
q .Dificuldade em adormecer				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
r. Dificuldade em respirar				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
s. Acessos calor / frio				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
t. Dormência ou formigamento em partes do corpo				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
u. Inchaço/protuberância na sua garganta				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
v. Sentir-se desanimado sobre o futuro				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
w. Sentir-se fraco em partes do corpo				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
x. Sensação de peso nos braços ou pernas				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
y. Pensamentos sobre acabar com a sua vida				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
z. Comer demais				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
aa. Acordar de madrugada				
Nem um pouco 0 1 2 3 4	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente

bb. Sono agitado ou perturbado

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

cc. Sensação de que tudo é um esforço/sacrifício

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

dd. Sentimentos de inutilidade

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

ee. Sensação de ser enganado ou iludido

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

ff. Sentimentos de culpa

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

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

Excelente 1

Muito bom 2

Bom 3

Satisfatório 4

Insatisfatório 5

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

Excelente 1

Muito bom 2

Bom 3

Satisfatório 4

Insatisfatório 5

23. Quando você nasceu ?

Dia ____ Mês ____ Ano ____

24. Sexo masculino ou feminino ?

Masculino ----- 1

Feminino ----- 2

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

Aleútas, Esquimó ou Índio Americano 1

Asiático ou Insulano Pacífico 2

Negro 3

Branco 4

Outro 5 _____ (favor especificar)

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

Porto Riquenho 1

Cubano 2

Mexicano 3

Mexicano Americano 4

Chicano 5

Outro Latino Americano 6

Outro Espanhol 7

Nenhum acima 8

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

Nunca freqüentou a escola / jardim de infância 00

Escola Primária 1 2 3 4

Escola Ginásial 5 6 7 8

Científico 9 10 11 12

Faculdade 13 14 15 16 17 18+

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

Não 0

Sim 1

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

Se a sua resposta foi Não,

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

Não 0

Sim 1

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

Se a sua resposta foi Não,

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

Sim, procurando emprego 1

Sim, de dispensa 2

Sim, ambos de dispensa e procurando emprego 3

Não 4

29. Qual o seu estado civil ?

Casado (a) – esposa (o) em casa 1

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

Viúvo (a) 3

Divorciado (a) 4

Separado (a) 5 Nunca casei 6

ANEXO 10

Tabela II – Critérios preliminares de fibromialgia elaborados pelo ACR em 2010

ÍNDICE DE DOR GENERALIZADA

Marque com X as áreas onde teve dor nos últimos 7 dias

ÁREA	SIM	NÃO	ÁREA	SIM	NÃO
MANDÍBULA E			MANDÍBULA D		
OMBRO E			OMBRO D		
BRAÇO E			BRAÇO D		
ANTEBRAÇO E			ANTEBRAÇO D		
QUADRIL E			QUADRIL D		
COXA E			COXA D		
PERNA E			PERNA D		
CERVICAL			DORSO		
TÓRAX			LOMBAR		
ABDOME					

TOTAL DE ÁREAS DOLOROSAS: _____

Continuação da Tabela II

Tabela II – Critérios preliminares de fibromialgia elaborados pelo ACR em 2010

ESCALA DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS

Marque a intensidade dos sintomas, conforme você está se sentindo nos últimos 7 dias

FADIGA (Cansaço ao executar atividades)	0	1	2	3
SONO NÃO REPARADOR (acordar cansado)	0	1	2	3
SINTOMAS COGNITIVOS (dificuldade de memória, concentração, etc.)	0	1	2	3
SINTOMAS SOMÁTICOS (dor abdominal, dor de cabeça, dor muscular, dor nas juntas, etc.)	0	1	2	3

ANEXO 11



UNIVERSIDADE PONTIFÍCIA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCOMAXILOFACIAL

Termo de concordância em participação de estudo

Os responsáveis pelo Instituto de Toxicologia e Farmacologia (INTOX) da Universidade Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul, concordam que as análises das coletas da pesquisa **ASSOCIAÇÃO ENTRE FIBROMIALGIA E DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES: AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-1 β** , sob a responsabilidade dos pesquisadores **Patrícia dos Santos Cé e Maria Martha Campos**, sejam realizadas no referido laboratório. A pesquisa pretende **verificar a presença de marcadores na saliva de pacientes com fibromialgia com ou sem DTM (disfunção temporomandibular)**. A participação dos pacientes é voluntária e se dará por meio de **questionários, exames clínicos e coleta não invasiva de saliva para avaliação de marcadores salivares**.

Local: _____

Data: __/__/__

Assinatura do responsável pelo Instituto de Toxicologia e Farmacologia (INTOX)

Assinatura do pesquisador responsável