

## Dor e inflamação nas disfunções temporomandibulares: revisão de literatura dos últimos quatro anos

*Pain and inflammation in temporomandibular dysfunctions: the last four years review*

Paulo Raimundo Rosário Lopes<sup>1</sup>; Paulo Sérgio Flores Campos<sup>2</sup>; Roberto José Meyer Nascimento<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia. <sup>2</sup> Professor Associado do Departamento de Propeleutica e Clínica Integrada Faculdade de Odontologia - Universidade Federal da Bahia. <sup>3</sup> Professor Titular do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia

### Resumo

A articulação temporomandibular (ATM) é a articulação mais complexa do corpo humano e faz parte do sistema estomatognático. Amplamente estudada pelas ciências da saúde, as alterações nesta região são conhecidas por disfunção temporomandibular (DTM) e referem-se, normalmente, a processos inflamatórios e/ou danos teciduais. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura dos últimos cinco anos sobre DTMs, inflamação e dor. Foram encontrados quarenta e cinco artigos e permaneceram os vinte e cinco últimos artigos publicados de acordo com os critérios de inclusão. Os temas analisados foram: conceito de DTM, dor e inflamação nas DTMs; tratamentos e exames diagnósticos da inflamação nas DTMs; patologias associadas às DTMs. Fica claro o envolvimento de mediadores inflamatórios nas patologias da ATM assim como a relação entre dor e inflamação nesta articulação. O sistema nervoso central assim como hormônios, sexo, idade, grau e severidade da disfunção fazem parte das alterações e influenciam a dor e a inflamação. Exames radiológicos como a ressonância magnética (padrão-ouro), tomografia computadorizada e ultrassonografia devem ser realizados quando do aparecimento da sintomatologia, visando à prevenção de desgastes articulares e de piora do quadro em longo prazo.

**Palavras-chave:** Articulação temporomandibular. Dor. Inflamação. Disfunção temporomandibular.

### Abstract

The temporomandibular joint (TMJ) is the complex articulation of the human body and is part of the stomatognathic system. Widely studied by the sciences of health, changes in this region are known for temporomandibular disorders (TMD) and usually refer to inflammatory processes and / or tissue damage. The present study aims to conduct a literature review of the last five years on TMD, inflammation and pain. We found forty-five articles and twenty-five published articles remained in accordance with the criteria for inclusion. The subjects discussed were: the concept of TMD pain and inflammation in TMD, treatments and diagnostic tests of inflammation in the TMDs, pathologies associated with TMD. Clearly the involvement of inflammatory mediators in TMJ disorders and the relationship between pain and inflammation in this joint. The CNS as well as hormones, sex, age, level and severity of dysfunction are part of the changes and influence pain and inflammation in TMD. Radiological examinations such as MRI (gold standard), CT and U.S. should be performed when the onset of symptoms in order to prevent joint wear and worsening of the long term.

**Keywords:** Temporomandibular joint. Pain. Inflammation. Temporomandibular dysfunction.

### INTRODUÇÃO

O sistema estomatognático é a unidade funcional do corpo responsável pela mastigação, fala e deglutição (BARBOSA; BARBOSA, 2009). A Articulação Temporomandibular (ATM), componente deste sistema, tem sido amplamente estudada pelas ciências da saúde (MALONE; MCPOIL; NITZ, 2000), e está entre as regiões mais solicitadas do corpo humano durante as atividades de vida diárias (SMITH; WEISS; LEHMKUL, 1997). A ATM possui uma íntima ligação com a base do crânio, que em conjunto com ligamentos e estruturas neuromusculares formam um sistema funcional definido como sistema crânio-cérvico-mandibular

(IUNES et al., 2009; BIASOTTO-GONZALEZ et al., 2008). Considerada a articulação mais complexa do corpo humano, a ATM é composta pelos côndilos mandibulares e pelo osso temporal, possui um ponto terminal rígido de fechamento, que são os dentes, e os componentes ósseos são separados por um tecido fibroso e resistente denominado disco articular (BARBOSA; BARBOSA, 2009).

As alterações provocadas por distúrbios na ATM são conhecidas como: desordens crânio mandibulares, disfunção temporomandibular, disfunção miofascial e disfunção crânio-cérvico-mandibular. Tais alterações são atualmente definidas somente por disfunção temporomandibular (DTM) (IUNES et al., 2009; BARBOSA; BARBOSA, 2009), e esta atinge aproximadamente cerca de 70% da população, sendo que pelo menos uma entre quatro pessoas com sinal de DTM reporta sintomas

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011..  
Correspondência / Correspondence: Paulo Raimundo Rosário Lopes. Rua Arthur D'Almeida Couto nº182 ap.102, Vila Laura. CEP 40270-100, Salvador - Bahia - Brasil. Email: paulo.rrl@hotmail.com

(FIGUEREDO et al., 2009). Estudos apontam uma maior prevalência entre o sexo feminino, numa proporção de 1:4, comprometendo uma faixa etária compreendida entre 20-40 anos de idade (FIGUEREDO et al., 2009).

A ATM pode ser acometida por processos inflamatórios decorrentes de patologias auto-imunes ou por acúmulo de mediadores inflamatórios decorrentes de alterações específicas. São alterações comuns o deslocamento do disco, denominado desarranjo interno por interferência do disco, e o desenvolvimento de osteoartrite (OA) com alterações degenerativas da cobertura de tecido mole e dos componentes ósseos articulares (NEJAD et al., 2011). O principal sintoma associado à DTM, e que pode ou não ter relação com o processo inflamatório, é a dor.

Dor e inflamação, apesar de intimamente ligadas, apresentam conceitos distintos. A inflamação é caracterizada como reação complexa de tecidos vascularizados à infecção, exposição a toxinas ou lesão celular, cursando com extravasamento de proteínas plasmáticas e leucócitos. Embora a inflamação tenha um papel protetor no controle de infecções, também pode causar dano tecidual (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos, e é considerada uma experiência subjetiva de percepção multidimensional, variando tanto na qualidade quanto na intensidade (GOMES et al., 2006).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura dos últimos cinco anos a respeito da dor e do processo inflamatório nas disfunções temporomandibulares.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura onde foram incluídos artigos indexados no período de 2007 a 2011 com exceção de artigos de grande relevância científica de anos anteriores. Para busca do material foram consideradas as palavras chaves: inflamação, dor aguda, dor crônica, articulação temporomandibular e mediadores inflamatórios, assim como suas respectivas traduções na língua inglesa. As bases de dados utilizadas foram: a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), a Scientific Electronic Library Online (SciELO), a Pubmed e a Physiotherapy Evidence Database (Pedro). Foram excluídos artigos de revisão de literatura assim como artigos de cunho farmacológico e ou médico cirúrgicos.

Inicialmente os autores realizaram a busca do material e catalogaram por ano a quantidade de artigos inclusos pelos critérios de seleção. Logo em seguida foi realizada a leitura para identificação dos temas relevantes à abordagem do estudo e assim, puderam-se resumir no modelo de fichamento os seguintes tópicos:

objetivo, procedimentos em laboratório ou sujeitos envolvidos, principais resultados e considerações sobre os resultados encontrados. Posteriormente estes dados facilitaram a construção das tabelas e início da redação do artigo.

Os temas avaliados e considerados para o fichamento, tabulação e redação do atual artigo foram: os conceitos das principais DTMs; dor e inflamação nas DTMs; os atuais tratamentos e exames diagnósticos das condições inflamatórias nas DTMs; principais patologias associadas às DTMs.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados, ao todo, quarenta e cinco artigos referentes ao tema, sendo selecionados apenas os vinte e cinco últimos artigos publicados, de acordo com os critérios de inclusão. Em relação ao conceito de DTM, foram encontrados onze artigos, nos quais há o consenso de que DTM corresponde a um grupo de doenças relacionadas ao sistema mastigatório, de caráter progressivo, com sintomatologia complexa e de cunho multifatorial.

As DTMs são relativamente comuns e são caracterizadas por dor orofacial persistente associada à disfunção articular e tensão muscular na região da ATM. Os desvios dos movimentos mandibulares, restrições da amplitude de abertura da boca, assim como dor orofacial, são as queixas mais comuns em consultórios odontológicos. A dor articular também chamada de artralgia, nesta região é geralmente causada pelo deslocamento do disco e/ou osteoartrite, o que compromete a fala e a mastigação. A limitação de abertura de boca, de acordo com os critérios da pesquisa de diagnóstico para DTM (RDC/TMD), é a incapacidade de abrir a boca mais de 40 milímetros. Os ruídos articulares são outro sinal/sintoma comumente apresentado por indivíduos com DTM.

As principais patologias que evoluem ou têm associação com DTM são: osteoartrose, artrite reumatóide, artrite juvenil idiopática e enxaqueca. A respeito deste tema foram encontrados quatorze artigos.

Sobre o sintoma dor nas DTMs, foram encontrados doze artigos, que referem ser a dor nestas afecções mediada por mecanismos tanto periféricos como centrais. Os autores associam também a dor ao aumento do metabolismo oxidativo, acúmulo de radicais livres, nocicepção periférica, hiperexcitabilidade neuronal, tensões musculares excessivas, aumento da inflamação no tecido retrodiscal, vascularização diminuída, fibrose, cefaléia tensional, enxaqueca, dor de cabeça crônica, acúmulo de ATP endógeno via receptores P2X3, P2X2/3 e acúmulo de citocinas pró-inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6). As principais estruturas envolvidas nestes processos são o disco articular, a depender do seu posicionamento, o líquido sinovial, em casos de efusão articular ou osteoartrose, os

músculos da mastigação, o sistema trigeminal e o estresse celular local. Apenas três autores associam diretamente a dor ao processo inflamatório da ATM.

Os artigos que tratam diretamente da relação dor/inflamação concluem que os biomarcadores de estresse oxidativo podem ajudar a detectar e prevenir a inflamação da ATM nas fases agudas de DTM. A hiperalgesia inflamatória, induzida por químicos, na ATM é mediada por uma ativação indireta de nociceptores aferentes principais através da liberação de mediadores da inflamação. A partir deste tipo de experimento, os autores observaram que os macrófagos são as células responsáveis pela produção dos mediadores inflamatórios, a exemplo do TNF, que é a citocina envolvida na reação nociceptiva da fase aguda.

Como a inflamação é determinante no aparecimento da dor, os autores associam esta condição a eventos como: desarranjos internos por interferência do disco, degradação da cobertura de tecido mole dos componentes ósseos da ATM, alteração do componente retrodiscal, diferenciação dos osteoclastos, expressão de enzimas de reabsorção óssea, liberação do ácido araquidônico, aumento do estresse oxidativo, alterações no proteoma da ATM com consequente redução da viscosidade do líquido sinovial. Por proteoma compreende-se o estudo dos componentes protéicos de um determinado sistema e do metabolismo destes componentes, para compreensão das alterações fisiológicas e fisiopatológicas.

Os principais mediadores inflamatórios responsáveis por alterações da ATM, cursando ou não com sintomas de dor, são: IL-6, interleucina 1 (IL-1), prostaglandinas (PG), glutamato, estradiol, serotonina (5-HT), receptor Fc III (FCRIII), proteínas Wnt (Wnt-5A), proteína S100A12 (Calgranilina C), metaloproteinases (MMP) e TNF- $\alpha$ .

Foram encontrados sete artigos sobre tratamento da inflamação e dor nas DTMs. Os autores sugerem que o silenciamento gênico, via siRNA, por polibiodegradáveis em micropartículas, como sistema de liberação controlada intra-articular, podem auxiliar o tratamento de transtornos da ATM. O desenvolvimento de antagonista do FCRIII, como redutor da produção de citocinas pró-inflamatórias, assim como antagonistas de IL-1 ou TNF- $\alpha$ , pode auxiliar o tratamento da artrite reumatóide que afeta esta articulação. A  $\alpha$ -N-acetilcisteína pode agir como redutor do estresse oxidativo e consequentemente prevenir processos inflamatórios da ATM, assim como os agentes antioxidantes podem servir como tratamento para prevenção de DTM. Fármacos como anticonvulsivantes, por exercerem papel na redução da hiper excitabilidade, podem servir como alternativa no tratamento de DTMs, visto que existe o conhecimento de que as células gliais têm influência nos processos dolorosos e inflamatórios e assim devem ser estudadas, buscando-se algo inovador no tratamento para a sintomatologia dolorosa das DTMs.

A respeito do diagnóstico de DTM e dos processos inflamatórios que acompanham esta afecção, foram encontrados treze artigos. Os exames por imagem facilitam a compreensão da morfologia normal ou alterada das estruturas ósseas e tecidos moles da ATM, sendo o padrão-ouro a Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Demais técnicas como a RNM com contraste, a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia (US) também são referidas como alternativas para diagnóstico. Os exames moleculares são o método mais utilizado nas pesquisas, e incluem a saliva, por ser um método não-invasivo de marcadores de estresse oxidativo da ATM; a assinatura proteômica da ATM, como biomarcadores de mudanças fisiológicas do líquido sinovial; o isolamento de genes responsivos a IL-1 $\beta$ , para avaliação da infiltração de células inflamatórias na ATM; a dosagem das concentrações de IL-6 e TNF- $\alpha$  no líquido sinovial da ATM; a dosagem do nível sérico de proteínas pró-inflamatórias S100A12; a avaliação da liberação de citocinas pró-inflamatórias por células gliais do SNC e do SNP; a influência do estrogênio na expressão de metaloproteinases na cobertura de tecido mole dos componentes ósseos da ATM; a dosagem de proteínas Wnt na membrana sinovial da cápsula da ATM; e, por fim, dosagem do nível plasmático de glutamato.

Uma pesquisa epidemiológica brasileira mostra que pelo menos um sintoma de DTM é relatado por quase 40% dos indivíduos da população. A maior prevalência, assim como em outros países, é observada entre pacientes do sexo feminino, principalmente na faixa etária de 20 a 50 anos. Sintomas associados à DTM incluem principalmente ruídos, seguidos por dor articular e nos músculos mastigatórios (GONÇALVES et al., 2010). Os sons da ATM refletem deslocamento do disco articular, embora indivíduos assintomáticos possam apresentar discos deslocados (MANFREDINE; CHIAPPE; BOSCO, 2006).

Durante os anos reprodutivos, as mulheres experimentam uma maior frequência de distúrbios da ATM em relação aos homens, além do que o nível de estrogênio no líquido sinovial tem sido correlacionado à gravidade da artrite em mulheres no pós-menopausa (KHALKHALI-ELLIS et al., 2000). Acredita-se que o nível de estrogênio pode levar a distúrbios da ATM em mulheres, por afetar os processos de remodelação óssea, alterando a matriz extracelular e o volume do osso (OKUDA et al., 1996). Pesquisa com camundongos mostra que a inflamação está associada ao efeito do estradiol, visto que, após a indução da inflamação na ATM, foi observada redução da expressão de receptor alfa de estrogênio e edema do tecido retrodiscal (PURI et al., 2009). Em contrapartida, outro estudo não observou diferença significativa entre os gêneros, no que se refere à alteração da ATM por conta de processo inflamatório; apenas mostrando que a reabsorção do tecido ósseo está relacionada ao mediador inflamatório

5-HT em homens, mas não em mulheres (HAJATI et al., 2010).

Como a DTM, a cefaléia e outras síndromes são extremamente prevalentes na população e podem acontecer no mesmo indivíduo. Ainda é controversa a associação entre DTM e cefaléia. Cabe avaliar se uma das condições aumenta a prevalência da outra de forma uni ou bidirecional (STUGINSKI-BARBOSA et al., 2010). A cefaléia crônica é definida pela Sociedade Britânica da Dor (2007) como a dor presente por doze semanas ou mais. (BENOLIEL; ELIAV; SHARAV, 2010). A *Internacional Headace Society* traduz como uma condição clínica onde o sintoma está presente em 15 ou mais dias por mês em episódios durando mais de 4 horas (SILBERSTEIN et al., 1994).

A maioria da população sofre de cefaléia do tipo tensional crônica, enxaqueca ou cefaléia crônica secundária, geralmente ao uso excessivo de analgésicos, ou distúrbios temporomandibulares. A cefaléia crônica de origem primária é definida como de curta ou longa duração (4 horas por ataque), e inclui enxaqueca crônica, cefalgia trigeminal, hemicrania contínua, cefaléia do tipo tensional crônica e cefaléia persistente diária (BENOLIEL; ELIAV; SHARAV, 2010). Um estudo caso-controle confirma a hipótese de que pacientes com DTM apresentam maior frequência de cefaléia primária (FRANCO et al., 2010). Sabe-se que indivíduos com DTM são de 1,8 a 2 vezes mais propensos a ter cefaléia primária que indivíduos sem DTM (CICANGLINI; RADAELLI, 2001).

A associação observada entre DTM e cefaléia primária pode ser explicada por duas hipóteses diferentes. A primeira refere-se à estimulação contínua do subnúcleo caudal do nervo trigêmeo, que pode ter relação com a frequência das cefaléias; e a segunda hipótese é de que a DTM pode ter relação com a intensidade das cefaléias primárias (BENOLIEL; ELIAV; SHARAV, 2010). Assim, na enxaqueca, a DTM pode atuar como fator de perpetuação, agravando e/ou desencadeando a dor (LEEWD, 2009). Em outro estudo, entretanto, apenas 5,4% da população apresentou associação entre DTM e enxaqueca, e a maioria (52%) sofria de dor miofascial (BENOLIEL; ELIAV; SHARAV, 2010).

Embora se associe DTM e cefaléia à dor cervical, não é observada diferença na sensibilidade da região do pescoço. Dor ao redor dos músculos da mastigação, por outro lado, continua sendo o sintoma mais comum de pacientes com DTM e afirma-se que indivíduos com DTM apresentam maior sensibilidade nociceptiva, o que sugere uma disfunção generalizada do controle do sistema de dor, hiperexcitabilidade ou disfunção do centro de neurônios nociceptivos (STUGINSKI-BARBOSA et al., 2010).

Tanto o sistema nervoso central (SNC) como o sistema nervoso periférico (SNP) participam da manutenção da dor crônica. A estimulação dos neurônios no gânglio da raiz dorsal (DRG) por células

gliais satélite (SGCs) que permeiam corpos neuronais aumenta a excitabilidade neuronal, liberando mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (VILLA et al., 2010). Existe pouca informação sobre o papel das células satélite gliais durante a inflamação da ATM (GARRET; DURHAM, 2008); acredita-se que a inflamação trigeminal e cutânea desencadeie a ativação destas células, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina um beta (IL-1 $\beta$ ), que por sua vez aumentam a atividade dos nociceptores (TAKEDA et al., 2007).

ATP e outros nucleotídeos extracelulares também participam da transmissão da dor, tanto em condições normais como patológicas. Seus receptores (P2X ligantes, P2X1-7 e receptores da proteína G metabotrópicos acoplados - P2Y, P2Y1,2,4,6,11,12,13,14) são expressos não só pelos neurônios sensoriais, mas também por todas as diferentes populações de células gliais envolvidas na nocicepção, incluindo SGCs (OHARA et al., 2009), macrófagos (SKAPER; DEBETTO; GIUSTI, 2010), astrócitos (ABBRACCHIO; VERDERIO, 2006) e microglia (INOUE, 2008). O receptor P2Y12 pode ser considerado como uma peça fundamental associada ao desenvolvimento de dor neuropática, o que representa um possível alvo terapêutico para o tratamento de distúrbios da dor crônica (VILLA et al., 2010).

Recente pesquisa relacionada ao papel das células gliais no sistema trigeminal durante o processo inflamatório revelou que, logo após a indução da inflamação na ATM, não há recrutamento de novas células inflamatórias da corrente sanguínea, mas sim uma forte ativação de macrófagos residentes locais. Outra observação importante é que durante a fase subaguda da inflamação induzida, as células da microglia, não astrócitos, são seletivamente ativadas nas regiões do SNC, veiculando informação nociceptiva ao gânglio trigeminal. Não foram detectadas mudanças nos níveis do receptor P2Y12 após a inflamação induzida, sugerindo que este receptor não é regulado durante as primeiras fases de hipersensibilidade do tecido, após um estímulo inflamatório (VILLA et al., 2010).

Foi testada a hipótese de que a supressão central de hiperexcitabilidade neuronal pela ativação do centro de função de canal KCNQ/Kv7 pode levar à reversão da dor da ATM inflamada. O uso de anticonvulsivante em camundongos, após indução de inflamação na ATM, elevou o limiar da dor, e este efeito foi antagonizado pelo bloqueador de canal específico XE991 (XU et al., 2010).

As alterações relacionadas à artrite reumatóide, observadas nos tecidos sinoviais das articulações periféricas, correspondem à extensa infiltração de células imuno competentes e altos níveis de mediadores inflamatórios. Como resultado, o tecido inflamatório invade a superfície articular do osso e promove a destruição do tecido mole de cobertura e do tecido ósseo.

Este processo resulta em crepitação articular, que é considerada um sinal clínico de destruição da superfície articular em casos de artrite crônica, e correlaciona-se a achados radiográficos como erosão cortical dos componentes ósseos da ATM, da mão e do punho (HAJATI et al., 2009).

Em estudo com o objetivo de observar o envolvimento da ATM em um modelo murino de artrite reumatóide, a análise foi feita por exames moleculares, determinando o nível de citocinas em camundongos com artrite aguda ou crônica, comparado ao controle (animais não-artríticos). Os autores concluíram que, ao contrário das articulações periféricas, a ATM não é um alvo do ataque autoimune, na artrite induzida, em proteoglicanos de cartilagem (PGIA). Os danos na cartilagem de ratos com artrite é provavelmente devido aos efeitos de fatores sistêmicos, tais como citocinas circulantes liberadas por outras articulações também inflamadas. A produção sustentada dos mediadores como citocinas parece induzir a degradação do tecido fibroso da ATM de uma forma consistente (NEJAD et al., 2011).

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é um tipo de artrite de etiologia desconhecida e uma das doenças crônicas mais comuns da infância. O diagnóstico é baseado na observação clínica de artrite persistente de uma ou mais articulações por um mínimo de seis semanas, com início antes da idade de 16 anos. Em um estudo de correlação entre os níveis séricos da proteína pró-inflamatória S100A12 (proteína de ligação de cálcio que tem sido descrita como eixo de ligação pró-inflamatório) secretada por neutrófilos humanos e os resultados de RNM de ATM com AIJ em vinte pacientes, foi observado que os níveis séricos desta proteína mostraram uma correlação significativa e positiva com o escore de atividade da doença, o escore de dor e as alterações encontradas pelo escore de realce na RNM. A avaliação minuciosa de S100A12 pode resultar em um futuro tratamento antiinflamatório em casos de AIJ (ABDUL-AZIEZ et al., 2010).

O envolvimento da ATM na AIJ é incomum na fase inicial da doença, quando a principal complicação para esta articulação é a destruição da sua fibrocartilagem, o que causa limitação do movimento assim como alteração do crescimento e desenvolvimento mandibular (SCOLOZI; BOSSON; JAQUES, 2005). Alterações mais severas são o crescimento mandibular displásico, micrognatia em 30% dos casos, maloclusão em 69% dos casos e distúrbios da função oral. Vinte e cinco por cento dos pacientes com AIJ mostram comprometimento da ATM, com destruição articular que pode causar a típica alteração facial chamada de "bird face" - rosto de pássaro (EFFIO et al., 2010).

Argyropoulou et al. (2009) observaram, através de RNM, a morfologia e função da ATM em quarenta e seis pacientes com AIJ, e concluíram que, para o tipo de AIJ sistêmica, a idade de início e a longa duração de

atividade da doença são fatores de risco para danos à ATM. Os autores ainda ressaltam que a RNM da ATM deve ser realizada em pacientes com os tipos oligoarticular e poliarticular da AIJ, quando a doença apresenta-se antes dos quatro anos de idade, e no início da doença naqueles pacientes com o tipo sistêmico, independente da idade.

Müller et al. (2009) também realizaram estudo com pacientes de AIJ. O estudo piloto tinha o objetivo de avaliar a validade dos diferentes métodos de triagem da ATM, ou seja, exames clínicos reumatológico e ortodôntico, bem como ultrassonografia (US). Trinta e três pacientes participaram da pesquisa, sendo que todos os três métodos testados foram capazes de detectar destruição da ATM, com uma boa confiabilidade. No entanto, nenhum dos métodos testados foi capaz de detectar com segurança o início das alterações inflamatórias da ATM antes do desenvolvimento de alterações no crescimento mandibular. Atualmente a RNM parece ser o único método de imagem capaz de diagnosticar a artrite da articulação temporomandibular precocemente. É recomendável, por outro lado, medir regularmente a abertura máxima de boca em pacientes com AIJ, e restrição da abertura deve ser considerada um sinal de envolvimento da ATM, mesmo na ausência de dor, sensibilidade ou assimetria mandibular.

Com os avanços tecnológicos, a radiologia contribuiu grandemente para o entendimento das patologias da ATM. A RNM tornou-se o padrão-ouro para avaliação das DTMs, por ser não-invasiva e retratar as principais estruturas anatômicas e o posicionamento do disco, além de detectar a presença de derrame articular ou da medula óssea. A RNM dinâmica mostra, adicionalmente, o comportamento do disco durante os movimentos mandibulares (TASALI et al., 2011). Effio et al. (2010), em um estudo de caso, concluíram que a tomografia computadorizada é útil na detecção de alterações ósseas, e a RNM na detecção de alterações dos tecidos moles, assim como da inflamação articular e diferenciação do tipo hipertrofia do tecido capsular e sinovial.

Em um estudo radiológico, Tasali et al. (2011) tiveram como objetivo avaliar os padrões de realce do tecido retrodiscal em RNM com contraste e a posição do disco da ATM em diferentes patologias. Além disso, analisaram a relação entre a dor e o padrão de realce por contraste do tecido retrodiscal, independente da posição do disco articular. As diferenças de realce foram significativas quando comparados pacientes com dor intensa e dor leve, reforçando assim a hipótese de que inflamação e vascularização são responsáveis pela dor articular.

O tecido retrodiscal consiste principalmente de um tecido conjuntivo frouxo, constituído de elastina e fibras colágenas, e de um grande plexo venoso (TOMAS et al., 2006). Acredita-se que em qualquer fase da DTM

que cursa com dor há um aumento da inflamação no tecido retrodiscal acompanhado com realce de contraste mais alto em RNM, e fases de menos dor são caracterizadas com vascularização diminuída, o que pode ser devido à fibrose. A dor é um sintoma que surge com frequência em casos de patologias da ATM e, apesar da correlação entre RNM e dor na ATM não ser estatisticamente significativa, a maioria dos estudos conclui que a dor é proveniente do posicionamento incorreto do disco articular, derrame articular ou osteoartrose (TASALI et al., 2011).

O líquido sinovial tem a vantagem de fornecer em tempo real mudanças na assinatura proteômica da articulação. As mudanças no perfil proteômico variam com o tempo e idade, e este adapta-se às distintas demandas e exigências do meio ambiente durante o tempo de vida do organismo. A assinatura proteômica da articulação saudável é diferente da observada na DTM, em que a dor é expressa e identificada biologicamente por transmissores nociceptivos, a inflamação é observada e registrada por mediadores pró-inflamatórios, e lubrificantes fundamentais estão ausentes, causando um comprometimento do bom funcionamento do conjunto articular. Um perfil da proteômica e de certos biomarcadores da dor na DTM pode ser definido para avaliar o prognóstico em casos de DTM, facilitando a intervenção especificamente para aliviar a irritação e compressão das estruturas neurais da ATM (DEMIRIJAN; SIMS; STACK, 2011).

O glutamato participa do processo de remodelação normal do tecido ósseo. Sabe-se que o nível de glutamato é elevado no plasma e tecido sinovial de pacientes com artrite reumatóide, provavelmente como resultado da liberação de trombócitos ativadas (TAKARADA; YONEDA, 2008). A ativação contínua de trombócitos pode dar-se por citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral, passando os trombócitos a expressar receptores de citocinas. A serotonina também pode estar envolvida na reabsorção óssea, e os níveis sanguíneos de 5-HT têm sido relacionados à erosão do tecido ósseo da ATM de pacientes com artrite reumatóide (AR), principalmente liberada de trombócitos ativados localmente e que estão presentes na medula óssea, bem como na membrana sinovial, fluido sinovial, e plasma de pacientes com artrite reumatóide (HAJATI et al., 2010). Pesquisadores concluíram que a reabsorção de tecido ósseo da ATM pode ser prevista pela presença de uma combinação de crepitação articular e elevado nível plasmático de glutamato na artrite reumatóide precoce. A relação entre o glutamato e a reabsorção óssea da ATM é diferente em pacientes com ou sem crepitação, indicando que o glutamato tem um papel especial na prevenção da destruição da superfície óssea (HAJATI et al., 2010).

Citocinas pró-inflamatórias destroem as estruturas articulares através de mecanismos

desconhecidos na osteoartrite e artrite reumatóide. Sabe-se que em contraste com os hormônios, as citocinas agem localmente e respondem principalmente ao estresse celular. O TNF- $\alpha$ , por exemplo, é uma citocina envolvida na inflamação sistêmica, estimulando a reação de fase aguda. O TNF- $\alpha$  também é capaz de induzir a morte celular por apoptose, induzir a inflamação e inibir a gênese tumoral e a replicação viral. Desregulação e, em particular, a superprodução desta citocina tem sido implicadas em uma variedade de doenças humanas. Tal citocina é localmente secretada no líquido sinovial, aumentando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, fator estimulante de colonização dos granulócitos e macrófagos, prostaglandina  $E_2$  (PGE $_2$ ) e IL-6. O receptor de TNF- $\alpha$  é encontrado em quase todas as células, incluindo células endoteliais e células de Schwann (LEE; CHO; SONG, 2010).

A IL-6 é um fator central multifuncional no mecanismo de defesa do hospedeiro e é produzida em muitos tipos de células, como monócitos, macrófagos, células T, fibroblastos e células endoteliais, promovendo a diferenciação de células T e células B. Também afeta a cascata do complemento que causa osteólise de forma sinérgica com a interleucina 1. Como a IL-6 interage com seu receptor, ela aciona as proteínas CD130 e a interleucina 6R para formar um complexo, ativando assim o receptor. Estes complexos reúnem as regiões intracelulares de CD130 para iniciar uma cascata de transdução de sinal através de quinases (EMSHOFF et al., 2000).

A citocina pró-inflamatória IL-1 desempenha um papel fundamental na destruição da cartilagem, promovendo a liberação de enzimas degenerativas da matriz (incluindo metaloproteinases) e inibindo a síntese, pelos condrócitos, de proteínas da matriz extracelular (HASHIMOTO et al., 2008). A IL-1 também contribui para a patogênese da artrite, aumentando a expressão de outras citocinas catabólicas e induzindo a apoptose de condrócitos, via superprodução de óxido nítrico (GE et al., 2009).

A Wnt-5A é um membro da família de proteínas Wnt que demonstra ativar diferentes cascatas de sinalização em diversos sistemas (MASCKAUACHAN et al., 2006). Wnt-5A é conhecida por regular condrogênese e o desenvolvimento da cartilagem, promovendo a diferenciação e maturação de condrócitos inibidos (YANG et al., 2003). Além disso, é expressa na osteoartrose e na artrite reumatóide, e está envolvida em indução de IL-1 e desdiferenciação de condrócitos. Ge et al. (2009) realizaram pesquisa em coelhos para observar o papel da Wnt-5A durante a destruição da fibrocartilagem condilar da ATM e observar também a expressão de metaloproteinases (MMPs) nestes condrócitos. O estudo demonstrou que a IL-1 suprarregula a expressão de Wnt-5A e que a sinalização Wnt-5A aumenta a expressão de MMP-1, MMP-3, MMP-

9 e MMP-13 através da ativação da via de sinalização JNK em condrócitos do côndilo da ATM de coelhos.

Honda (2011) realizou estudo para avaliar os efeitos de mediadores pró-inflamatórios (IL-6 e sIL-6r) na expressão de mediadores da osteoclastogênese. Além disso, foram observados os efeitos indiretos da IL-6 e sIL-6r na diferenciação dos osteoclastos e da expressão de reabsorção óssea relacionada com enzimas como a anidrase carbônica II (CA II), metaloproteinase matriz-9 (MMP-9) e catepsina K. Os resultados sugerem que a IL-6 e sIL-6r suprimem tanto a diferenciação de precursores de osteoblastos, aumentando a expressão de osteoprotegrina e diminuindo a expressão de fator estimulador de colônia de macrófagos, através de uma regulação autócrina que envolve a indução da produção de PGE<sub>2</sub> em condrócitos, quanto à função dos osteoclastos maduros, diminuindo sua expressão de CA II, MMP-9 e catepsina K através do envolvimento de condrócitos. A PGE<sub>2</sub> foi detectada no líquido sinovial da ATM de pacientes com desarranjo interno da articulação - os níveis plasmáticos de PGE<sub>2</sub> refletem a atividade inflamatória em tais pacientes.

Em resposta a mediadores inflamatórios ou excessivo estresse mecânico, condrócitos produzem níveis anormais de compostos de oxigênio reativo, que geralmente são produzidos por células do sistema imunológico durante defesa do hospedeiro (UENO et al., 2011). Em algumas condições inflamatórias, quando há superprodução de compostos de oxigênio reativo, há uma deficiência de antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos, de modo que, o estresse oxidativo pode causar danos ao DNA e morte celular por apoptose (HECQUET; MALIK, 2009). Em fluido sinovial de pacientes com DTMs degenerativas, a redução da viscosidade do líquido sinovial pode ser devido à alteração estrutural oxidativa do ácido hialurônico. Ueno et al. (2011) provaram que o estresse oxidativo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e o acúmulo de ácido hialurônico induzem apoptose e suprimem a proliferação e função condrogênica na ATM.

A MCP-1 (também conhecida como CCL2) mRNA é a proteína mais expressa em sinoviócitos estimulados com IL-1β. A MCP-1 encontra-se elevada na inflamação dos tecidos e no fluido sinovial de pacientes com osteoartrite. Esta proteína parece desempenhar um papel importante no recrutamento de células mononucleares inflamatórias no tecido sinovial e pode ser útil como um marcador diagnóstico de osteoartrite na DTM (OGURA et al., 2010).

Sabe-se que o silenciamento gênico via siRNA é uma estratégia terapêutica promissora, desta forma, foi realizado um estudo com o objetivo de desenvolver um modelo de agente antiinflamatório a partir do RNA (siRNA), visando a citocina pró-inflamatória TNF-α. Foi observado que a variação sistemática de carregamento do composto resultou em padrões distintos de liberação sustentada de siRNA ao longo de 28 dias. Apesar de grandes variações na razão liberação/absorção, o agente antiinflamatório manteve-se dentro dos limites

de tamanho estabelecidos para a absorção intracelular (MOUNTZIARIS et al., 2011).

O sistema de interação medicamentosa descrito por Mountziaris et al. (2011) tem potencial para produzir anti-TNF-α siRNA ao longo de um período de várias semanas, após uma única injeção intra-articular, minimizando o risco de iatrogenia da ATM em camundongos. A justificativa para o desenvolvimento deste estudo residiu no conhecimento de que, nas DTM graves, a dor não mais pode ser tratada com fármacos, devido ao risco de toxicidade sistêmica; assim, injeções intra-articulares de corticosteróides ou ácido hialurônico podem ser melhor ofertadas. No entanto, por conta da grande vascularização local, a dissipação dos materiais injetados ocorre de forma muito rápida e a constância do uso deste tratamento leva a lesões articulares por iatrogenia.

Lee, Cho e Song (2010) concluíram que não se poder prever o curso da DTM usando os níveis sinoviais de TNF-α e IL-6, pois estes, embora elevados no grupo de pacientes com DTM, não mostraram diferenças significativas ao se comparar os sintomas de dor, ruídos e limitação da abertura de boca. Neste estudo os critérios de resultados positivos em relação TNF-α e IL-6 eram 100 pg/mL e 2pg/mL, respectivamente. Os achados mostraram que os indivíduos, incluindo aqueles saudáveis, apresentaram níveis mensuráveis de TNF- α IL-6.

Atualmente biomarcadores salivares são válidos como medidores para diagnóstico da gravidade da dor e também podem ser alvo terapêutico para detectar e prevenir a progressão dos distúrbios da ATM, pois se trata de uma técnica não-invasiva. A 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) é um produto da oxidação do DNA que pode ser facilmente avaliado a partir da saliva. O nível deste produto da oxidação está relacionado a níveis mais altos de intensidade da dor (SOTILLO et al., 2011).

## CONCLUSÕES

Fica claro o envolvimento de mediadores inflamatórios nas patologias da ATM, assim como a relação entre dor e inflamação nesta articulação. O SNC, hormônios, sexo, idade, grau e severidade da disfunção influenciam a dor e a inflamação nas DTMs. Exames por imagem como RNM, TC e US devem ser realizados em qualquer momento do aparecimento da sintomatologia comum às DTMs, visando a prevenir desgastes articulares e piora do quadro, em longo prazo. As terapêuticas necessitam de maiores pesquisas em animais e, posteriormente, em seres humanos para confirmar a eficácia no tratamento do quadro inflamatório ou algico.

## REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. Tradução de Cláudia Reali e outros. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

2. ABBRACCHIO, M. P.; VERDERIO, C. Pathophysiological roles of P<sub>2</sub> receptors in glial cells. **Novartis Found. Symp.** **276**, New York, p. 91-103, 2006.
3. ABDUL-AZIEZ, O. A. et al. Serum S100A12 and temporomandibular joint magnetic resonance imaging in juvenile idiopathic arthritis egyptian patients: a case control study. **Pak. J. Biol. Sci.**, Faisalabad, v. 13, n. 3, p. 101-113, Feb. 2010.
4. ARGYROPOULOU, M. I. et al. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: clinical predictors of magnetic resonance imaging signs. **Eur. Radiol.**, Berlin, v. 19, n. 3, p. 693-700, Mar. 2009.
5. BARBOSA, V. C. S.; BARBOSA, F. S. **Fisioterapia nas disfunções temporomandibulares**. 1ª ed. São Paulo: Editora Phorte, 2009.
6. BENOLIEL, R.; ELIAV, E.; SHARAV, Y. Classification of chronic orofacial pain: applicability of chronic headache criteria. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 110, n. 6, p. 729-737, Dec. 2010.
7. BIASOTTO-GONZALEZ, D. A. et al. Correlação entre disfunção temporomandibular, postura e qualidade de vida. **R. Bras. Crescimento Desenvolv. Hum.**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 79-86, abr. 2008.
8. BRITISH PAIN SOCIETY. **Frequently asked questions**. Disponível em <[http://www.britishpainsociety.org/media\\_faq.htm](http://www.britishpainsociety.org/media_faq.htm)> Acesso em 11 jul 2011.
9. CIANCAGLINI, R.; RADAELLI, G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. **J. Dent.**, Guildford, v. 29, n. 2, p. 93-98, Feb. 2001.
10. DEMERIJAN, G. G.; SIMS, A. B.; STACK, B. C. Proteomic signature of Temporomandibular Joint Disorders (TMD): toward diagnostically predictive biomarkers. **Bioinformation**, Singapore, v. 5, n. 7, p. 282-284, Jan. 2011.
11. EFFIO, K. I. S. et al. Juvenile idiopathic arthritis with involvement of the temporomandibular joint: the role of image examinations. **Rev. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, v. 25, n. 1, p. 104-107, Jan./Mar. 2010.
12. EMSHOFF, R. et al. Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor- $\alpha$ . **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 90, n. 4, p. 442-449, Oct. 2000.
13. FIGUEREDO, V. M. G. et al. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. **Acta Sci., Health Sci.**, Maringá, v. 31, n. 2, p. 159-163, jul./dez. 2009.
14. FRANCO, A. L. et al. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. **J. Orofac. Pain**, Carol Stream, v. 24, n. 3, p. 287-292, Summer. 2010.
15. GARRETT, F. G., DURHAM, P. L. Differential expression of connexins in trigeminal ganglion neurons and satellite glial cells in response to chronic or acute joint inflammation. **Neuron Glia Biol.**, Cambridge, v. 4, n. 4, p. 295-306, Nov. 2008.
16. GE, X. et al. Role of Wnt-5A in interleukin-1 $\beta$  – induced matrix metalloproteinase expression in rabbit temporomandibular joint condylar chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v. 60, n. 9, p. 2714-2722, Sept. 2009.
17. GOMES, R. T. et al. Dor: o quinto sinal vital. **Revista Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 8, n. 44, mar./abr. 2006. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2044/pgs/materia%2018-44.html>> Acesso em 20 jun 2011.
18. GONÇALVES, D. A. et al. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. **J. Orofac. Pain**, Carol Stream, v. 24, n.3, p. 270-278, Summer. 2010.
19. HAJATI, A. K. et al. Endogenous glutamate in association with inflammatory and hormonal factors modulate bone tissue resorption of the temporomandibular joint in patients with early rheumatoid arthritis. **J Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, n. 9, p. 1895-1903, Sep. 2009.
20. HAJATI, A. K. et al. Temporomandibular joint bone tissue resorption in patients with early rheumatoid arthritis can be predicted by joint crepitus and plasma glutamate level. **Mediators Inflamm.**, Oxford, Jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671920>> Acesso em 5 jun 2011.
21. HASHIMOTO, M. et al. Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis. **Med. Res. Rev.**, New York, v. 28, n. 3, p. 464-481, May. 2008.
22. HECQUET, C. M.; MALIK, A. B. Role of H(2)O(2)-activated TRPM2 calcium channel in oxidant-induced endothelial injury. **Thromb. Haemost.**, Stuttgart, v. 101, n. 4, p. 619-625, Apr. 2009.
23. HONDA, K. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor suppress osteoclastic differentiation by inducing PGE<sub>2</sub> production in chondrocytes. **J. Oral Sci.**, Tokyo, v. 53, n. 1, p. 87-96, Mar. 2011.
24. INOUE, K. Purinergic systems, neuropathic pain and the role of microglia. **Cell Mol Life Sci.**, Basel, v. 65, n. 19, p. 3074-3080, Oct. 2008.
25. IUNES, D. H. et al. Análise da postura crânio-cervical em pacientes com diagnóstico de disfunção temporomandibular. **R. Bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 13, n. 1, p.89-95, jan./fev. 2009.
26. KHALKHALI-ELLIS, Z. et al. Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast- like synovioocyte function in vitro: implications in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, Toronto, v. 27, n. 7, p. 1622-1631, Jul. 2000.
27. LEE, J. K.; CHO, Y. S.; SONG, S. I. Relationship of synovial tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6 to temporomandibular disorder. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, n. 5, p. 1064-1068, May. 2010.
28. LEEWD, R. **Dor Orofacial - Academia Americana de Dor Orofacial - Guia de Avaliação, Diagnóstico e Tratamento**. 4. ed., São Paulo: Quintessence, 2009. 315 p.
29. SMITH, L. K.; WEISS, E. L.; LEHMKUL, L. D. ; **Cinesiologia Clínica de Brunstron**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1997. 538 p.
30. MALONE, T.; MCPOIL, T. G.; NITZ, A. J. **Fisioterapia em Ortopedia e Medicina do Esporte**. 3. ed. São Paulo: Santos, 2000.
31. MANFREDINI, D.; CHIAPPE, G.; BOSCO, M. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. **J. Oral Rehabil.**, Oxford, v. 33, n. 8, p. 551-558, Aug. 2006.
32. MASCKAUCHAN, T. N. et al. Wnt5a signaling induces proliferation and survival of endothelial cells in vitro and expression of MMP-1 and Tie-2. **Mol. Biol. Cell.**, Bethesda, v. 17, n. 12, p. 5163-5172, Dec. 2006.
33. MOUNTZIARIS, P. M. et al. Controlled release of anti-inflammatory siRNA from biodegradable polymeric microparticles intended for intra-articular delivery to the Temporomandibular Joint. **Pharm. Res.**, New York, v. 28, n. 6, p. 1370-1384, Jun. 2011.



34. MÜLLER, L. et al. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. **Reumatology**, Oxford, v. 48, n. 6, p. 680-685, Jun. 2009.
35. NEJAD, S. H. et al. Osteoarthritis-like damage of cartilage in the temporomandibular joints in mice with autoimmune inflammatory arthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, London, v. 19, n. 4, p. 458-465, Apr. 2011.
36. OGURA, N. et al. MCP-1 production in temporomandibular joint inflammation. **J. Dent. Res.**, Washington, v. 89, n. 10, p.1117-1122, Oct. 2010.
37. OHARA, P. T. et al. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad. **Neuroscientist**, Baltimore, v. 15, n. 5, p. 450-463, Oct. 2009.
38. OKUDA, T. et al. The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 54, n. 10, p. 1201-1210, Oct. 1996.
39. PURI, J. et al. Estrogen and Inflammation modulate estrogen receptor alpha expression in specific tissue of the temporomandibular joint. **Reprod. Biol. Endocrinol.**, London, v. 31, n. 7, p. 155, Dec. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811708/?report=abstract> > Acesso em 7 jun 2011.
40. SCOLOZZI, P.; BOSSON, G.; JAQUES, B. Severe isolated temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, n. 9, p.1368-1371, Sept. 2005.
41. SILBERSTEIN, S. et al. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. **Headache**, St. Louis, v. 34, n. 1, p.1-7, Jan. 1994.
42. SKAPER, S. D.; DEBETTO, P.; GIUSTI, P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. **Faseb J**, Bethesda, v. 24, n. 2, p. 337-345, 2010.
43. SOTILLO, D. R. et al. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study. **J. Oral Rehabil.**, Oxford, v. 38, n. 10, p. 722-728, Oct. 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457291> > Acesso em 7 jun 2011.
44. STUGINSKI-BARBOSA, J. et al. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. **Clin. J. Pain**, New York, v. 26, n. 5, p. 418-421, Jun. 2010.
45. TAKARADA, T.; YONEDA, Y. Pharmacological topics of bone metabolism: glutamate as a signal mediator in bone. **J. Pharmacol. Sci.**, Kyoto, v. 106, n. 4, p. 536-541, Apr. 2008.
46. TAKEDA, M. et al. Enhanced excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons by satellite glial cytokine following peripheral inflammation. **Pain**, Amsterdam, v. 129, n. 1-2, p. 155-166, May. 2007.
47. TASALI, N. et al. Temporomandibular joint (TMJ) pain revisited with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). **Eur. Radiol.**, Stuttgart, Fev. 2011. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300493> > Acesso em 7 jun 2011
48. TOMAS, X. et al. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction: a pictorial review. **Radiographics**, Easton PA, v. 26, n. 3, p. 765-781, May/Jun. 2006.
49. UENO, T. et al. N-Acetyl cysteine protects TMJ chondrocytes from oxidative stress. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 90, n. 3, p. 353-359, Mar. 2011.
50. VILLA, G. et al. Temporomandibular joint inflammation activates glial and immune cells in both the trigeminal ganglia and in the spinal trigeminal nucleus. **Mol. Pain**, London, v. 10, n. 6, p 89-104 Dec. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143950> > Acesso em 7 jun 2011
51. XU, W. et al. Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats. **Mol. Pain**, London, v. 6, n. 49, Aug. 2010. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20796319>> Acesso em 7 jun 2011
52. YANG, Y. et al. Wnt5a and Wnt5b exhibit distinct activities in coordinating chondrocyte proliferation and differentiation. **Development**, Cambridge, v. 130, n. 5, p. 1003-1015, Mar. 2003.