Mariana Yumi Takahashi Puerta

Dor facial crônica e sua associação com morbidades odontológicas e sistêmicas

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências – Programa de Neurologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Silvia Regina
Dowgan Tesseroli de Siqueira

São Paulo

2017

Mariana Yumi Takahashi Puerta

Dor facial crônica e sua associação com morbidades odontológicas e sistêmicas

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências – Programa de Neurologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Silvia Regina
Dowgan Tesseroli de Siqueira

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Puerta, Mariana Yumi Takahashi

Dor facial crônica e sua associação com morbidades odontológicas e sistêmicas / Mariana Yumi Takahashi Puerta. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientadora: Sílvia Regina Dowgan Tesseroli de Siqueira.

Descritores: 1.Dor facial 2.Dor crônica 3.Comorbidade 4.Percepção olfativa 5.Percepção gustatória 6.Percepção da dor

USP/FM/DBD-091/17

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir essa trajetória maravilhosa que se chama vida.

A minha orientadora, Prof^a. Silvia R.D.T. de Siqueira, entusiasta desse trabalho mesmo nos momentos mais difíceis. Você foi não apenas orientadora, mas uma verdadeira docente em todos os âmbitos desse trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos sobre odontologia, dor orofacial e principalmente sobre a vida. Levarei isso por toda a vida.

Ao Dr. José Tadeu T. de Siqueira pois foi através de seu olhar que tanto a área de dor orofacial, quanto o atendimento ao doente complexo, tornou-se fascinante e me fez mergulhar de cabeça nesse mundo.

Aos assistentes e ex-assistentes da equipe Odontologia do HCFMUSP, em especial Dra. Cynthia Savioli, Dra. Maria Estela Justamente de Farias, Dra. Gisele Fabri, Dra. Rita de Cássia Vilarim, Dr. Fabio Fugarra e Dr. André Carolli Rocha, pois cada um à sua maneira me guiou por áreas antes não conhecidas e hoje navego por elas sempre seguindo seus princípios didático, éticos e morais.

Aos meus pais, Enivaldo e Luzia, por sempre estarem presentes em minha vida, com muito amor, carinho e dedicação e também por serem os encorajadores dos meus estudos.

Ao meu marido, Ricardo Galhardoni, por todo o amor, amizade e dedicação ao longo desses anos e, principalmente, ao longo dessa tese. Com você essa jornada foi mais suave e estimulante!

Aos colegas de profissão, em especial à Rhianna Barreto e Bruna Varotto, profissionais das quais me orgulho em chamar de colegas!

A todos os que vieram antes de mim: alunos, assistentes, voluntários, professores, etc.. pois o trabalho de todos vocês permitiu que hoje exista um serviço e um sistema de ensino dedicado ao doente com dor crônica.

E por fim, agradeço aos pacientes que se voluntariaram para essa pesquisa. Esse trabalho, como muitos outros que vieram e hão de vir, é feito para vocês e tem o único propósito de apaziguar a dor que os aflige.

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

A α	Fibra A-alfa
A β	Fibra A-beta
A γ	Fibra A-delta
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
EDOF-HC	Equipe de Dor Orofacial do Hospital das Clínicas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HMG CoA redutase	Enzima da via do mevalonato
IASP	International Association for the Study of Pain
IHS	International Headache Society
IL1 β	Interleucina pró-inflamatória prototípica
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos
M-CSF	Fator estimulador de colônia de macrófagos
Nav	Canal sódio voltagem dependente
PLA2-IIA	Proteína inflamatória fosfolipase secretora A2-IIA
RGE	Refluxo gastroesofágico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
TRPV1	Receptor de potenciais transitórios V1
TSH	Hormônio tireoestimulante
V1	Ramo oftálmico do nervo trigêmeo
V2	Ramo maxilar do nervo trigêmeo
V3	Ramo mandibular do nervo trigêmeo

TABELA 1. DIAGNÓSTICOS, IDADES E SEXO DOS DOENTES DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE DOR OROFACIAL (N=164)	30
TABELA 2. DESCRITORES, FATORES DE MELHORA, FATORES DE PIORA E PERÍODO DE DOR DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA E DOR FACIAL COMPLEXA) (N=164)	37
TABELA 3. PREVALÊNCIA DE MORBIDADES SISTÊMICAS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	38
TABELA 4. MÉDIA DE LIMIARES SOMESTÉSICOS (ALGIOMETRIA PROFUNDA E SUPERFICIAL, SENSIBILIDADE TÉRMICA AO FRIO E CALOR, LIMIARES MECÂNICOS VIBRATÓRIOS E TÁCTEIS E ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	39
TABELA 5. MÉDIA DE LIMIARES OLFATIVOS E GUSTATIVOS (DOCE, SALGADO, AZEDO E AMARGO) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	44
TABELA 6. PREVALÊNCIA DE MORBIDADES ODONTOLÓGICAS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	48
TABELA 7. PREVALÊNCIA DE DOENÇA PERIODONTAL DE ACORDO COM O GRUPO DE ESTUDO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA E DOR FACIAL COMPLEXA) (N=170)	49
TABELA 8. CARACTERÍSTICAS MASTIGATÓRIAS FUNCIONAIS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	49
TABELA 9. PREVALÊNCIA DE AUSÊNCIAS DENTÁRIAS DE ACORDO COM AS DOENÇAS SISTÊMICAS E O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	50
TABELA 10. PREVALÊNCIA DE MORBIDADES SISTÊMICAS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	53
TABELA 11. PREVALÊNCIA DE MORBIDADES SISTÊMICAS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	56
TABELA 12. CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS DE ACORDO COM AS DOENÇAS SISTÊMICAS E O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	57

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. MÉDIA DE LIMIARES ÁLGICOS PROFUNDOS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	40
FIGURA 2. MÉDIA DE LIMIARES TÉRMICOS AO FRIO DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	40
FIGURA 3. MÉDIA DE LIMIARES MECÂNICOS VIBRATÓRIOS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	41
FIGURA 4. MÉDIA DE LIMIARES ÁLGICOS SUPERFICIAIS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	41
FIGURA 5. MÉDIA DE LIMIARES À ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	42
FIGURA 6. MÉDIA DE LIMIARES TÉRMICOS AO CALOR DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	42
FIGURA 7. MÉDIA DE LIMIARES MECÂNICOS TÁCTEIS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	43
FIGURA 8. MÉDIA DE LIMIARES OLFATIVOS DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	44
FIGURA 9. MÉDIA DE LIMIARES GUSTATIVOS (DOCE) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	45
FIGURA 10. MÉDIA DE LIMIARES GUSTATIVOS (SALGADO) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	45
FIGURA 11. MÉDIA DE LIMIARES GUSTATIVOS (AZEDO) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	46
FIGURA 12. MÉDIA DE LIMIARES GUSTATIVOS (AMARGO) DE ACORDO COM O GRUPO (DOR FACIAL NEUROPÁTICA, DOR FACIAL COMPLEXA E CONTROLE) (N=297)	46

Puerta MYT. Dor facial crônica e sua associação com morbidades odontológicas e sistêmicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Dor facial crônica abrange várias condições que podem se apresentar isoladas ou concomitantes, cujas evidências têm apontado para o impacto local e na saúde como um todo. Morbidades odontológicas e sistêmicas podem estar presentes nesses indivíduos e afetar a sensibilidade álgica. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar doentes com dor facial crônica quanto à prevalência e perfil de morbidades odontológicas e sistêmicas, em comparação com indivíduos sem dor facial. **MÉTODOS:** Cento e sessenta e quatro pacientes do ambulatório de Dor Neuropática Orofacial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com idade média de $57,7 \pm 15,75$ anos, e 133 indivíduos-controles sem queixas de dor, com idade média de $49,83 \pm 22,55$ anos, foram selecionados. Foram avaliadas as características clínicas e funcionais orofaciais e o histórico médico prévio, sendo utilizado um protocolo de avaliação sensitiva superficial que incluiu as seguintes modalidades: percepção mecânica (tátil e vibratória), percepção térmica (frio e calor), percepção álgica (superficial e profunda), percepção à estimulação elétrica, sensibilidade gustativa (doce, azedo, amargo e salgado) e limiar olfativo. Para a tabulação, os doentes foram divididos em dois subgrupos (dor facial neuropática e dor facial complexa). Os dados foram analisados estatisticamente considerando-se um nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** Houve maior prevalência de doenças gastrointestinais, respiratórias e psiquiátricas no grupo de dor facial complexa quando comparado aos outros dois grupos estudados (dor facial neuropática e controle) ($p < 0,033$, $p < 0,014$ e $p < 0,001$, respectivamente). A prevalência de ausências dentárias foi maior nos indivíduos com dor neuropática (49,2%) quando comparados ao grupo de dor complexa (37,9%) e aos controles (30,1%). Estes últimos apresentaram mais cáries do que os doentes com dor, enquanto que alterações mandibulares foram mais comuns nos grupos de doentes ($p < 0,050$). Os doentes com dor neuropática apresentaram mais bruxismo ($p = 0,005$), e os diversos tratamentos odontológicos, fisioterápicos e cirúrgicos se associaram a alterações nos limiares sensitivos. Quanto às morbidades sistêmicas, houve maior prevalência de doenças cardiovasculares na maioria dos grupos de doentes, sendo que tanto estas quanto os fármacos utilizados para seu tratamento também estavam relacionados principalmente a anormalidades sensitivas somestésicas e olfativas. **CONCLUSÕES:** A maior prevalência de morbidades em doentes com dor facial complexa parece relacionar-se com um caráter sindrômico e funcional dessas condições, sendo que a presença de morbidades se associou com a dor e com alterações sensitivas. O grupo de dor facial neuropática apresentou maior comprometimento funcional mandibular e perdas dentárias, sendo que estas se associaram a morbidades sistêmicas.

Descritores: dor facial, dor crônica; comorbidade, percepção olfativa; percepção gustatória; percepção da dor.

Puerta MYT. Chronic facial pain and its association with dental and systemic comorbidities [thesis]. São Paulo. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Chronic facial pain is a term that includes several conditions that might be present isolated or concomitant. The evidences have suggested an impact in general health and dental or systemic comorbidities can be found in these patients affecting their sensory pain perception. Thus, the objective of this study was to investigate patients with chronic facial pain about the prevalence and profile of general and local oral conditions in comparison to subjects with no facial pain complaint. **METHODS:** Hundred-sixty-four patients from the Neuropathic Facial Pain Clinic of Hospital das Clínicas of the Medical School of the University of São Paulo, with mean age of 57.7 ± 15.75 years old, and 133 control subjects with no pain complaints, with mean age of 49.83 ± 22.55 years old, were selected. The evaluation protocol included: clinical and functional orofacial characteristics, previous medical history and sensory evaluation of the following modalities: mechanical (tactile and vibratory), thermal (cold and warm), pain (superficial and deep), electric stimulation, gustative (sweet, sour, bitter and salty) and olfactory thresholds. The patients were divided into two subgroups (neuropathic facial pain and complex facial pain). Data were statistically analyzed considering a significance level of 5%. **RESULTS:** The prevalence of gastrointestinal, respiratory and psychiatric diseases was higher in the group of patients with complex facial pain compared to the other groups ($p < 0.033$, $p < 0.014$ e $p < 0.001$, respectively). The frequency of dental absences was higher in patients with neuropathic pain (49,2%) when compared to complex facial pain (37,9%) and controls (30,1%). The controls had more decays than the patients, while mandibular masticatory abnormalities were more frequent among the patients ($p < 0.50$). Neuropathic facial patients had more bruxism ($p = 0.005$) and the common dental, physiotherapeutic and surgical treatments were associated with abnormalities in sensory thresholds. Cardiovascular disease was the most common morbidity, and systemic conditions as well as the medication to treat them were associated with abnormalities in somatosensory and olfactory thresholds, mainly. **CONCLUSIONS:** The high prevalence of morbidities in patients with complex facial pain seems to be associated with a syndromic and functional aspect of these conditions; the frequency of systemic morbidities and pain were associated with sensory abnormalities. Patients with neuropathic facial pain had more mandibular function complications and teeth losses, which were associated with systemic morbidities.

Descriptors: chronic pain, pain perception, comorbidity, taste perception, olfactory perception, pain perception

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1.INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO.....	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Dor facial crônica	6
3.1.1 Alterações sensitivas e dor facial crônica	11
3.1.2 Neuroanatomia trigeminal e fisiopatologia da dor facial crônica.....	14
3.2 Morbidades odontológicas e a dor facial crônica	19
3.3 Morbidades sistêmicas e dor facial crônica	21
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Casuística.....	28
4.2 Protocolo de avaliação.....	31
4.3 Análise estatística.....	34
5.RESULTADOS	35
5.1 Características gerais dos grupos de estudo e grupo controle	36
5.2 Morbidades odontológicas e limiares sensitivos associados	47
5.3 Morbidades sistêmicas e limiares sensitivos associados.....	53
6.DISSCUSSÃO	60
7.CONCLUSÕES	69
8.ANEXOS	71
ANEXO 1	72
ANEXO 2	73
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

A investigação científica das últimas décadas tem apontado para a importância da avaliação sensitiva de doentes que apresentam dor crônica, em particular aqueles com dor de origem neuropática, uma vez que seus critérios diagnósticos incluem alterações de sensibilidade. Por outro lado, dor facial complexa engloba condições idiopáticas cujos critérios são controversos e as morbidades, frequentes. A experiência no diagnóstico e tratamento da dor facial crônica indica que variados aspectos fisiopatológicos e diferentes condições locais ou sistêmicas, secundárias ou não à dor, podem influenciar a percepção algica. Dor facial é, sem dúvida, uma das mais complexas tanto em termos de diagnóstico e fisiopatologia quanto em termos de apresentação clínica e intrincado relacionamento com morbidades associadas.

Embora existam evidências sobre o impacto de doenças associadas à dor crônica, a sua apresentação clínica e curso natural apresenta-se obscuro. A avaliação cuidadosa de sintomas e sinais presentes nos doentes e sua relação com a sensibilidade e com a existência de condições concomitantes diretamente relacionadas ou não às algias foi o propósito deste estudo. Dor é o resultado final de diversas interações patológicas diante de mecanismos próprios, que se apresenta de forma singular em um sistema complexo. Assim, as interações mórbidas afetam o diagnóstico e o tratamento, sendo seu estudo de grande relevância no estado científico atual desta área do conhecimento.

2. OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo investigar doentes com dor facial crônica quanto à prevalência e perfil de morbididades odontológicas e sistêmicas, em comparação com indivíduos sem dor facial.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Dor facial crônica

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma “experiência sensitivo-emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em tais termos”. Historicamente, ela é classificada como “aguda” ou “crônica”. A dor aguda é um sintoma, considerada um sinal de alerta para algo errado no organismo. Normalmente, ela está associada a processos patológicos ou traumatismos e sua resolução ocorre juntamente com o processo de cicatrização dos tecidos. A dor crônica, com uma prevalência que varia de 7% a 40% (Andersen, 1987), é aquela que persiste após o tempo normal de cicatrização, não possui valor biológico ao organismo e é considerada como tal após três meses de evolução (Merskey e Bogduk, 1994).

As dores crônicas faciais, que representam 12% das dores crônicas em geral (Von Korff, Dworkin et al., 1988), podem ser classificadas de acordo com a sua origem, podendo ser neuropáticas, neurovasculares, musculoesqueléticas, dentoalveolares, psiquiátricas ou referidas de outros segmentos do corpo (Leeuw, 2010).

A dor neuropática, “consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somato-sensitivo” (Treede, Jensen et al., 2008), representa um grande desafio ao profissional, correspondendo a 90% dos encaminhamentos externos para a Equipe de Dor Orofacial da Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas – FMUSP (Puerta, 2012). Pode ser classificada em paroxística ou não paroxística, sendo a primeira de forte intensidade e curta duração,

enquanto que a segunda se apresenta de forma mais contínua e menos intermitente. Os descritores mais associados são: queimação, ardência, formigamento, coceira, choque ou pontada, e o sintoma decorre de alteração periférica e/ou central. Pode haver: alodínia, hiperexcitabilidade neuronal de aferentes primários ou ainda mecanossensibilidade de neuromas (Rasmussen, 1980), alterações na expressão de receptor de potenciais transitórios V1 (TRPV1) (Ma, Zhang et al., 2005) provocando limiar ao calor reduzido e disparos ectópicos (Biggs, Yates et al., 2008), alterações em canais de sódio voltagem dependentes (Nav) (ex. Nav1.7) (Dib-Hajj, Black et al., 2009; Siqueira, Alves et al., 2009) e sensibilização de aferentes nociceptivos periféricos não traumatizados (Wu, Ringkamp et al., 2002).

Dentre as dores faciais neuropáticas crônicas, destaca-se pelo caráter paroxístico a neuralgia idiopática do trigêmeo, podendo haver também paroxismos ou dor contínua na neuralgia pós-herpética trigeminal e na dor neuropática pós-traumática trigeminal. A síndrome da ardência bucal é considerada uma dor neuropática não paroxística e contínua (Merskey e Bogduk, 1994; Siqueira e Teixeira, 2012). Por outro lado, há condições faciais crônicas complexas de critérios controversos, como a dor facial idiopática persistente (odontalgia atípica e/ou dor facial atípica) e a síndrome complexa de dor regional, podendo apresentar mecanismos variados e alterações sensitivas ao menos em parte dos doentes (De Seta, Mancini et al., 2014; Goenka, Aziz et al., 2014).

A neuralgia idiopática do trigêmeo é definida como uma dor paroxística, normalmente unilateral, descrita como choque ou pontada, e recorrente (Merskey e Bogduk, 1994). Estima-se que ela afeta 4,3 pessoas a cada 100.000 por ano nos EUA (Katusic, Beard et al., 1990). Sua fisiopatologia ainda

não foi totalmente esclarecida, mas a teoria amplamente aceita a relaciona à compressão arterial da raiz trigeminal, que altera a bainha de mielina e, consequentemente, altera a função membranar neuronal (Jannetta, 1967). Neste processo, há evidências de envolvimento dos canais de sódio voltagem dependentes (Siqueira, Alves et al., 2009). Para o tratamento da neuralgia idiopática do trigêmeo, o medicamento de primeira escolha é a carbamazepina, cujo mecanismo envolve canais de sódio, suprimindo a atividade espontânea de fibras finas (A-delta e C) e a atividade ectópica periférica (Jensen, Gottrup et al., 2001). Seu tratamento é multidisciplinar, podendo a neurocirurgia ser necessária em boa parte dos casos (Teixeira, Siqueira et al., 2006).

A neuralgia pós-herpética trigeminal é definida como um quadro de dor crônica com alterações na pele, e com distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo subsequente a um quadro de *Herpes zoster* (Merskey e Bogduk, 1994). A dor é espontânea e contínua – descrita como queimação e coceira –, sendo que o doente pode apresentar quadro de alodínia ou hiperestesia localizada na região do dermatomo correspondente (Dworkin e Portenoy, 1996). Estima-se que 25% das pessoas tem chance de apresentar infecção por herpes zoster ao longo da vida e 3,4:1000 pacientes/ano desenvolvem a neuralgia pós-herpética (6,5% de risco) (Haanpaa, Laippala et al., 2000; Opstelten, Mauritz et al., 2002). O nervo trigêmeo é o segundo lugar mais afetado (10% a 15% dos casos), sendo o ramo oftálmico o mais acometido. O reflexo córneo-palpebral mais lento nesses doentes associa-se à intensidade dos paroxismos e desmielinização de fibras A β , enquanto que a dor contínua parece estar relacionada à perda de aferentes nociceptivos (Truini, Galeotti et al., 2008), inclusive amielínicos (Siviero, Teixeira et al., 2010;

Truini, Haanpaa et al., 2015). O tratamento farmacológico inclui anticonvulsivantes, antidepressivos e neurolépticos (Siqueira e Teixeira, 2012).

A síndrome da ardência bucal é caracterizada por sensação de queimação ou disestesia intraoral, recorrente, diária, em crises que duram mais de duas horas ou dor contínua, crônica, sem evidência clínica de lesão ou doença causal(26). Estima-se que a prevalência na população em geral varie entre 0,7% a 15%, sendo o sexo feminino o mais afetado (Zakrewska e Hamlyn, 1999). Sua etiologia ainda é obscura e a fisiopatologia parece envolver de forma primária ou secundária o nervo corda do tímpano (Grushka, Epstein et al., 2003; Siviero, Teixeira et al., 2011), caracterizando-se ainda como sensação fantasma de origem central (Siviero, Teixeira et al., 2011). Além do mecanismo central claramente envolvido (Siviero, Teixeira et al., 2011), alterações periféricas que indicam redução da densidade de terminações nervosas demonstram a complexidade fisiopatológica neuropática dessa condição (Puhakka, Forssell et al., 2016; Yilmaz, Egbuniwe et al., 2016). Seu tratamento é baseado em medicamentos tópicos ou sistêmicos, sendo a droga de escolha o clonazepam. Como parte do tratamento, também é necessário remover hábitos prejudiciais e hidratar a mucosa (Grushka 1987; Siqueira e Teixeira, 2012).

A dor facial idiopática persistente, também conhecida como dor facial atípica e/ou odontalgia atípica, é definida como dor facial crônica que não preenche critérios diagnósticos para outras condições álgicas do segmento cefálico e que se apresenta geralmente de forma contínua, unilateral, profunda e pobremente localizada. Trata-se de uma dor complexa baseada em diagnóstico de exclusão; sua fisiopatologia permanece obscura (Merskey e Bogduk, 1994; Siqueira e Teixeira, 2012). A incidência é de 4,4:100.000

indivíduos, e a prevalência é de 0,03% (Mueller, Obermann et al., 2011), fatores psicológicos e sintomas psiquiátricos são muito frequentes (Taiminen, Kuusalo et al., 2011). O tratamento farmacológico inclui antidepressivos tricíclicos e neurolépticos, sendo que técnicas como a estimulação magnética transcraniana podem apresentar efeitos positivos ao menos em parte dos doentes (Siqueira, Marcolin et al., 2010; Galhardoni, 2014; Galhardoni, Correia et al., 2015) e procedimentos neurocirúrgicos como nucleotratotomia podem ser indicados nos casos refratários (Siqueira e Teixeira, 2012).

A neuralgia pós-traumática trigeminal é caracterizada por dor devido a traumatismo neural na região orofacial, a exemplo de cirurgia para remoção de terceiros molares e implantes dentários. Estima-se que 5% dos pacientes desenvolvam dor neuropática após cirurgias (Jaaskelainen, Teerijoki-Oksa et al., 2004). Trata-se de dor por desaferentação e inclui a formação de neuromas e microneuromas (Siqueira e Teixeira, 2001). Os sintomas podem ser: dormência, formigamento, queimação, choque e disestesia, bem como alterações tróficas decorrentes de mordidas frequentes de lábio, língua ou bochechas devido à perda sensitiva, dificuldade mastigatória ou ainda perda de paladar (Spencer e Gremillion, 2007; Siqueira, 2011; de Siqueira, Teixeira et al., 2014). Essa neuralgia é tratada de forma similar a outras algias neuropáticas orofaciais e eventuais procedimentos odontológicos podem ser necessários (Siqueira e Teixeira, 2012).

A síndrome complexa de dor regional, antes conhecida como distrofia simpático-reflexa ou causalgia, decorre de um traumatismo e normalmente é uma reação desproporcional a ele. É caracterizada por dor em queimação, alodínia e hiperpatia. Essa síndrome não respeita o dermatomo, e podem haver manifestações vasomotoras como edema, eritema, sudorese anormal e

alterações tróficas na pele (Merskey e Bogduk, 1994). É duas a três vezes mais frequente no sexo feminino (Sakata, Gozzani et al., 1990) e incide em 5,46:100.000 pessoas/ano (Sandroni, Benrud-Larson et al., 2003). Na face, há poucos casos relatados e, mesmo estes, condizem com a descrição da síndrome em outros membros (Sakamoto, Shiiba et al., 2010; Heir, Nasri-Heir et al., 2012; Parkitny, Wand et al., 2016). O tratamento baseia-se no alívio da dor e de outras manifestações que o doente apresenta, incluindo reabilitação, psicoterapia, uso de analgésicos comuns a adjuvantes, ou associados a outras categorias como anti-inflamatórios, vitamina C, bloqueios anestésicos e neurocirurgias (Goh, Chidambaram et al., 2017).

Disfunção temporomandibular é um termo coletivo que engloba vários problemas que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular e estruturas associadas (Leeuw, 2010). Ela deve ser avaliada, classificada e tratada de acordo com a etiologia multifatorial e aspectos anatômicos e fisiopatológicos (Siqueira e Teixeira, 2012). A incidência anual é de 1,9% a 3,9% (Heikinheimo, Salmi et al., 1989; Kitai, Takada et al., 1997) e pode haver associação com outras algias craniofaciais. Os tratamentos incluem fisioterapia, placa de mordida, estimulação elétrica transcutânea, laser de baixa intensidade, fármacos e outros (Siqueira e Teixeira, 2012).

3.1.1 Alterações sensitivas e dor facial crônica

Alterações sensitivas podem implicar em mecanismos neuropáticos e/ou inflamatórios da dor crônica facial, além de poderem se associar a condições

sistêmicas. Nos estudos deste grupo de pesquisa há claras evidências dessa implicação, como a hipoalgesia facial relacionada à hemoglobina glicada em diabéticos (Arap, Siqueira et al., 2010), ou a hipoestesia tátil e hiperalgesia dentária ao estímulo elétrico de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) comparados a controles (Silva, 2013). Portanto, foram incluídos testes sensitivos quantitativos (TSQ) como instrumento complementar de avaliação da associação da dor facial a morbididades.

O próprio diagnóstico da dor necessita da inclusão da avaliação sensitiva, uma vez que esses achados auxiliam no direcionamento do diagnóstico e do tratamento. Mesmo em condições como a neuralgia idiopática do trigêmeo, em que as anormalidades sensitivas são mais discretas, há alterações térmicas sutis inclusive em ramos trigeminais adjacentes (Sinay, Bonamico et al., 2003), além de discrepâncias mecânicas e no reflexo córneo-palpebral (Ichida, Alvarenga da Silva et al., 2015). Alterações olfatórias e gustativas podem ser observadas (Siviero, Teixeira et al., 2010; de Siqueira, Teixeira et al., 2013), reforçando a teoria da interação sensitiva que inclui modalidades especiais no caso da região orofacial. O mecanismo pode envolver atividade do receptor TRPV-1 em fibras C trigeminais que captam a presença de radicais hidrogênio (Willis, 2009).

Na neuralgia pós-herpética trigeminal, existem alterações de limiares sensitivos nas seguintes modalidades: tátil, frio, calor, dor superficial e dor profunda (Alvarez, 2008; Siviero, Teixeira et al., 2010), enquanto que doentes com síndrome da ardência bucal apresentam alterações nos limiares de detecção mecânica, de calor, gustativos e olfativos (Siviero, Teixeira et al., 2010), hiperalgesia ao frio e maior sensibilidade à capsaicina (Mo, Zhang et al., 2015). Também foram evidenciadas anormalidades sensitivas em parte dos

doentes com dor facial idiopática persistente, o que indica que pode haver um subgrupo que possui comprometimento neuropático (Forssell, Tenovuo et al., 2007). Esses achados relacionam-se com a disfunção de fibras finas e associam-se à hipoestesia térmica e alodínia ao calor (Forssell, Tenovuo et al., 2007). Essas alterações são sutis quando comparadas àquelas encontradas em doentes com neuralgia pós-herpética trigeminal (Siqueira, Siviero et al., 2013).

Na síndrome complexa de dor regional foram observadas alterações sensitivas na hemiface afetada pela dor (Sakamoto, Shiiba et al., 2010; Heir, Nasri-Heir et al., 2012), incluindo hiperalgesia, disestesia (Sakamoto, Shiiba et al., 2010) e alodínia mecânica e ao frio (Sakamoto, Shiiba et al., 2010; Parkitny, Wand et al., 2016). Na disfunção temporomandibular, alterações sensitivas são mais discretas e podem variar. Nesses doentes, foram observados: hiperalgesia superficial e profunda, hipoalgesia, diminuição nos limiares de percepção ao frio e calor (Yang, Baad-Hansen et al., 2016), e hiperalgesia ao frio e calor (Carvalho, Chaves et al., 2016).

Para que os mecanismos das dores faciais crônicas se tornem clarificados, bem como a implicação dos achados sensitivos descritos, optou-se por detalhar aspectos de neuroanatomia trigeminal e fisiopatologia da dor facial crônica.

3.1.2 Neuroanatomia trigeminal e fisiopatologia da dor facial crônica

Há doze pares de nervos cranianos: olfatório (I), óptico (II), óculo-motor (III), troclear (IV), trigêmeo (V), abducente (VI), facial (VII), vestibulococlear (VIII), glossofaríngeo (IX), vago (X), acessório (XI) e hipoglosso (XII). Eles possuem funções aferentes e eferentes, e relacionam-se não só à somestesia craniofacial, mas também aos sentidos especiais (Madeira, 2013). A sensibilidade somática abrange o tato, frio, calor, vibração, pressão, propriocepção e dor, enquanto que a sensibilidade especial inclui o olfato, visão, paladar, audição e sensação vestibular (Reznik, 1996).

A principal inervação sensitiva craniana se dá pelo complexo trigeminal. O nervo trigêmeo é subdividido em três ramos: oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3). O ramo oftálmico inerva parte do couro cabeludo, fronte, pálpebra superior, conjuntiva ocular, base do nariz, meninges e glândulas lacrimais. O ramo maxilar inerva a pálpebra inferior, região zigomática, asa do nariz, mucosa nasal e seio maxilar, palato, etmoide, seio esfenóide, dentes e gengiva superiores, e o ramo mandibular inerva o lábio inferior, dentes e gengiva inferiores, mento, mandíbula, parte da orelha externa e parte das meninges (Machado, 2006).

Quando ocorre um estímulo doloroso, este é processado pelos aferentes sensitivos primários (neurônios de primeira ordem) que convergem para os núcleos do tronco encefálico (no subnúcleo caudal do núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo), de onde sai um segundo neurônio em direção ao tálamo. Depois, o terceiro neurônio leva a informação do tálamo ao córtex, e a partir dessa região, o estímulo passa a ser percebido (Sessle, 2005).

O neurônio de primeira ordem recebe o estímulo através do receptor primário. Os receptores sensitivos podem ser classificados em proprioceptores e exteroceptores. Os proprioceptores são responsáveis pela informação sensitiva das estruturas musculoesqueléticas relacionadas à presença, posição e movimentação do corpo (p. ex., feixes musculares, órgãos tendinosos de Golgi e mecanoreceptores periodontais). Já os exteroceptores fornecem informações da pele e mucosa e se subdividem em mecanoreceptores (p. ex., corpúsculo de Meissner, corpúsculo de Merkel e corpúsculo de Pacini, dentre outros), receptores térmicos e nociceptores (terminações nervosas livres) (Okeson, 2006; Siqueira e Teixeira, 2012).

A velocidade com que o impulso chega aos centros mais rostrais varia de acordo com o tipo axônico, que pode ser A α (mielinizado, sensibilidade táctil e propriocepção), A β e A γ (mielinizado, tato, calor e frio), tipo A δ (mielinizado, dor lenta) e tipo C (amielinizado, dor rápida) (Doretto, 2005; Okeson, 2006). A sensação álgica é transduzida em potenciais de ação de fibras do tipo A δ e C de aferentes primários, que fazem sinapse no subnúcleo caudado do núcleo do trato espinal do trigêmeo, nas camadas I e V de Rexed. Há ampla convergência de aferências sensitivas nesta região, o que torna o fenômeno dor referida muito comum na região craniofacial (Sessle, 2000; Teixeira MJ, Braun-F JL et al., 2003). No caso da dor neuropática, há lesão central ou periférica do sistema nervoso que caracteriza sua fisiopatologia.

A segunda sinapse ocorre no núcleo do trato espinal do trigêmeo, que é um núcleo somato-sensitivo juntamente ao núcleo sensitivo principal. Este núcleo está envolvido com o recebimento e modulação de estímulos referentes à discriminação espaço-temporal de estímulos tácteis discretos. Já o trato espinal do trigêmeo é dividido em três subnúcleos: *oralis*, *interpolaris* e

caudalis. O subnúcleo *oralis* está localizado na região caudal da ponte, o subnúcleo *interpolaris* está localizado na medula oblonga e o subnúcleo *caudalis* é o mais pronunciado, indo da medula oblonga ao segundo seguimento cervical medular. Ele está intimamente relacionado com a transmissão de estímulos térmicos e nociceptivos da região oral e facial (Munhoz, Teixeira et al., 2008).

O principal neurotransmissor excitatório é o glutamato. A substância P promove estimulação lenta de fibras pós-sinápticas, prolongando o potencial de ação gerado pelo glutamato. Diversos mediadores inflamatórios também atuam nas terminações nervosas livres, como citocinas, quimiocinas e prostaglandina. IL1 β , TNF, bradicinina e fator de crescimento neural provocam descarga do potencial de ação por aumento das correntes de sódio e cálcio nas terminações periféricas dos nociceptores (Costigan, Scholz et al., 2009), o que reduz o limiar doloroso e ativa fibras silenciosas. Periféricamente, ocorre hiperalgesia primária, que é seguida de fenômenos centrais secundários e sensibilização periférica e central (Handwerker, 2006). As alterações neurais envolvem mecanismos de neuroplasticidade e alteram a rede sináptica na persistência do sintoma.

A inflamação pode ter ação química nos nociceptores (Zelenka, Schafers et al., 2005) ou ação mecânica devido ao edema (Benoliel, Wilensky, et al. 2002). Além disso, há liberação de neuropeptídeos que promovem inflamação neurogênica, como a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o peptídeo vasoativo, o neuropeptídeo Y, o óxido nítrico, entre outros (Lundy and Linden 2004). A persistência desses mecanismos pode ampliar o dano neural (Benoliel, Kahn et al., 2012).

Por outro lado, lesão do nervo gera também atividade imunológica periférica e central, além de ativação de células da glia (micróglia e astrócitos), contribuindo para a dor neuropática. Clinicamente, observa-se alteração sensitiva persistente mesmo quando a causa original cessou. Dentre os mecanismos envolvidos na manutenção da dor, destacam-se: o equilíbrio entre as reações compensatórias e não compensatórias do sistema nervoso ao dano neural, e predisposição genética que pode facilitar ou inibir o desenvolvimento da dor neuropática. Pode haver resposta adaptativa (como remoção de restos celulares e mielina após a lesão, mudanças em receptores contrabalanceando a perda de aferência, redução do fluxo de íons e estresse metabólico, estratégia celular antiapoptótica, indução de crescimento axonal e brotamento, remodelação sináptica e remielinização) ou mal adaptativas (alterações anormais de limiares sensitivos, geração de impulsos ectópicos, diminuição ou bloqueio da condução, crescimento abortivo, perda neuronal e cicatrizes gliais) (Costigan, Scholz et al., 2009).

A sensibilidade orofacial engloba, além da somestesia, o olfato e a gustação, que compõem a sensação de paladar (Bartoshuk, 1988). A percepção sensitiva olfatória depende do reconhecimento da estrutura molecular do agente odorífero e varia de acordo com a sua concentração. A maioria dos odores são bimodais, ou seja, estimulam tanto o nervo olfatório (via receptores no epitélio olfatório) quanto o nervo trigêmeo (via terminações nervosas livres nos epitélios olfatório e respiratório) (Brand, 2006; Rawson, 2006). A sinalização começa através de cerca de seis milhões de neurônios sensitivos bipolares especializados, que atuam como aferentes primários (Doty, 2009). Cada neurônio olfatório envia informação para um glomérulo (unidade sináptica do bulbo olfatório), que envia potenciais de ação através do trato

olfatório lateral ao córtex e, subsequentemente, ao tálamo (Vassar, Chao et al., 1994).

Já a sensibilidade gustativa ocorre através de células agrupadas em botões gustativos capazes de detectar quatro tipos básicos de estímulos: amargo, doce, salgado e azedo (Bartoshuk e Beauchamp, 1994). Essas células gustativas são inervadas por neurônios sensitivos primários e excitáveis através de substâncias iônicas ou moleculares, gerando assim potenciais de ação (Buck, 2003; Bartoshuk, Snyder et al., 2005). As células gustativas distintas podem responder a estímulos diferentes e agir em isolado ou combinadas. Sua atividade elétrica é percebida por ramificações de um único aferente primário, que leva a informação através dos gânglios geniculados, petroso e/ou nodoso até o núcleo do trato solidário no bulbo (tronco encefálico) (Bradley e Grabauskas, 1998). No núcleo do trato solitário, as células que analisam o sabor são agrupadas separadamente e integram-se a outras modalidades somestésicas da língua. Através da região parvocelular do núcleo ventroposteromedial do tálamo, a informação segue a uma porção do córtex que é rostral ao córtex somatossensitivo da língua (Buck, 2003).

No caso da percepção oral, há integração somestésica, gustativa e olfativa (Sherrington, 1947), o que pode ser evidenciado clinicamente como alterações gustativas e olfativas após traumatismo trigeminal (Ichida, de Almeida et al., 2015). Essas anormalidades sensitivas também são observadas em doentes com síndrome da ardência bucal e neuralgia pós-herpética trigeminal (Siviero, Teixeira et al., 2010; Siviero, Teixeira et al., 2011).

3.2 Morbidades odontológicas e a dor facial crônica

Dor crônica frequentemente se relaciona à presença de morbidades, e a região craniofacial não é exceção. A exemplo, cefaleia e dor generalizada são queixas comuns nesses doentes (de Siqueira, Teixeira et al., 2013), bem como queixas de xerostomia, dor dental, dor miofascial mastigatória secundária e outras anormalidades relacionadas à procedimentos dentários aos quais foram submetidos (Siqueira, Nóbrega et al., 2004; de Siqueira, da Nobrega et al., 2006; de Siqueira, da Nobrega et al., 2007; Ichida, Alvarenga da Silva et al., 2015). Muitas delas contam com mecanismos neuropáticos e/ou inflamatórios. No entanto, as alterações sensitivas que podem estar presentes ainda não foram estudadas ou bem compreendidas.

Doentes com neuralgia idiopática do trigêmeo apresentam mais queixas mastigatórias, maior período de uso de prótese, maior perda da dimensão vertical e sensação de má condição bucal quando comparados a indivíduos saudáveis (Ichida, Alvarenga da Silva et al., 2015). A dor miofascial secundária decorre de sensibilização central causada pela dor crônica e da postura antálgica (de Siqueira, da Nobrega et al., 2007). Pode haver maior prevalência de secura bucal, língua fissurada e bruxismo nos doentes com dor neuropática orofacial (de Siqueira, Teixeira et al., 2013), além de comprometimento da higiene oral devido à dor, o que facilita o aparecimento de infecções orais como doença periodontal e cáries (Nóbrega, Siqueira et al., 2007). Essas doenças promovem inflamação local, sensibilização periférica, hiperalgesia, aumento de citocinas circulantes, alodínia, e perda de dentes, o que compromete a nutrição e a mastigação (Fabri, Siqueira et al., 2009; de Souza Rolim, Fabri et al., 2014).

É importante ressaltar que a saúde bucal é considerada um fator fundamental da saúde geral (Kandelman, Petersen et al., 2008).

A prevalência de dor dentária e periodontal é alta; 35,6% dos adolescentes brasileiros queixaram-se desse sintoma (Borges, Cascaes et al., 2008), e infecção periodontal afeta 90% da população adulta (Ministério da Saúde, 2003).

A cárie é a principal causa de dor dentária. É uma doença infecciosa crônica que causa desmineralização dos tecidos dentários, cavitação, e inflamação pulpar (Haffajee e Socransky, 2005). É fator algico determinante em pacientes com dor neuropática pois contribui para a sensibilização periférica e central, especialmente quando associada a outras síndromes dolorosas orofaciais crônicas (Fabri, Siqueira et al., 2009; Siqueira e Teixeira, 2012). A dor é comumente referida e provoca intensa inflamação neurogênica.

A doença periodontal é uma condição infecto-inflamatória que afeta a gengiva e os tecidos ao redor dos dentes, também de alta prevalência (90%). É causa frequente de perdas dentárias e comprometimento subsequente da mastigação e nutrição (Wiebe e Putnins, 2000). Há evidências de sua relação com várias condições como a endocardite bacteriana, artrite reumatoide, doença coronariana, acidente vascular cerebral, *Diabetes mellitus*, parto prematuro, pneumonia bacteriana aguda e demências (Pussinen, Jousilahti et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Gatz, Mortimer et al., 2006; Lalla, Kaplan et al., 2007; Kamer, Craig et al., 2008; Watts, Crimmins et al., 2008; Chambrone, Pannuti et al., 2011; Savioli, Ribeiro et al., 2012; de Souza Rolim, Fabri et al., 2014; Fabri, Savioli et al., 2014; Baddour, Wilson et al., 2015; Cestari, Fabri et al., 2016). Há profunda relação entre a doença periodontal e a

inflamação sistêmica crônica desencadeada por ela, o que gera um estado pró-inflamatório e imunológico que pode contribuir para outras condições que o paciente apresenta, inclusive a dor crônica (Fabri, Siqueira et al., 2009). Trata-se de preocupação secular devido à presença do foco infeccioso periodontal que se caracteriza por bactérias anaeróbias e Gram negativas, além do aumento sérico de citocinas circulantes (Rolim, 2010; Cestari, 2013).

Outras infecções bucais também podem estar associadas à dor orofacial e ao processo inflamatório neurogênico e crônico (Siqueira e Teixeira, 2012). No geral, há ainda carência de estudos que tenham investigado as principais morbidades odontológicas associadas à dor, bem como sua prevalência e característica. Alterações sensitivas características da dor neuropática podem predispor anormalidades tróficas desse segmento, que merecem avaliação e inclusão na abordagem do doente complexo.

3.3 Morbidades sistêmicas e dor facial crônica

Com o aumento da expectativa de vida, a presença de morbidades associadas é cada vez mais comum na população de forma geral e, consequentemente, nos doentes com dor orofacial. Em estudo realizado por *Barros et al* em 2003, observou-se que 29,9% dos entrevistados apresentavam ao menos uma doença crônica (Barros, César; et al., 2006). No Brasil, em 2007, 72% das mortes foram atribuídas a doenças crônicas como as que afetam o sistema cardiovascular, respiratório, diabetes e câncer, dentre outras, enquanto que apenas 10% estiveram relacionadas a doenças infecciosas e

parasitárias (Silva-Junior, 2009). Fica claro que é cada vez mais importante estudar a implicação dessas condições nos doentes com dor crônica, uma vez que, ao menos em parte, essas doenças compartilham mecanismos e, portanto, podem apresentar algum impacto no diagnóstico, tratamento e abordagem do doente.

Das doenças cardiovasculares, a HAS é a mais prevalente. Ela afeta 24% das mulheres e 17,3% dos homens acima de 20 anos, e cerca de 50% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade. Seu tratamento se baseia no uso de medicamentos anti-hipertensivos e mudanças nos hábitos de vida. Trata-se da doença sistêmica mais comumente observada em doentes com neuralgia idiopática do trigêmeo (Jainkittivong, Aneksuk et al.; Siqueira, Teixeira et al., 2009). O tratamento farmacológico inclui medicamentos diuréticos (Craig e Stitzel, 2004), vasodilatadores (antagonistas de canais de cálcio voltagem-dependentes e agonistas de canais de potássio), bloqueadores adrenérgicos (α -bloqueadores e β -bloqueadores), entre outros (Craig e Stitzel, 2004). Além disso, destaca-se a doença cerebrovascular e a aterosclerose, que apresentam fundo inflamatório e aumento de citocinas circulantes (IL-1 e TNF- α), aumento da expressão de moléculas de adesão leucocitária, aumento de substâncias quimiotáticas (MCP-1 e M-CSF) que promovem a cascata inflamatória, entre outros (Gomes, Telo et al., 2010). Há uma relação direta com o nível de colesterol no sangue, sendo que, na população americana, 20% dos indivíduos adultos necessitam de tratamento (Collins, Peto et al., 2002). As estatinas são potentes inibidores competitivos da enzima HMG CoA redutase, enzima que limita a velocidade de biossíntese do colesterol (Craig e Stitzel, 2004).

Outro grupo de doenças frequentes e que podem relacionar-se tanto com morbidades psiquiátricas e o estresse, bem como apresentar-se como dor são as doenças gastrointestinais. É importante ressaltar que a boca é parte desse sistema, e que a inervação da parte alta digestiva se dá através de nervos cranianos. Dores da região torácica podem se referir à mandíbula, e mecanismos de sensibilização central podem estar envolvidos na associação dessas condições. As doenças gastrointestinais apresentam alta prevalência e estão associadas à hábitos de vida diária alimentares ou comportamentais. Doenças inflamatórias do intestino afetam 37-246/100.000 nos Estados Unidos (Loftus, 2004) e são responsáveis por 35:100.000 visitas médicas (Everhart e Ruhl, 2009). No Brasil, a prevalência de refluxo gastroesofágico (RGE) é de 48,2%, o que torna essa doença relevante (Nader, Costa et al., 2003). O RGE decorre do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando sintomas álgicos devido à lesão tecidual (Moraes-Filho, Cecconello et al., 2002). O tratamento inclui antiácidos, antagonistas de receptores de histamina e inibidores da bomba de próton (Craig e Stitzel, 2004).

Na região orofacial, as doenças infecciosas e inflamatórias mais comuns relacionam-se à boca e à região otorrinolaringológica. Doenças respiratórias agudas e crônicas são muito comuns, e ocupam o segundo lugar dentre as principais causas de internações pelo Sistema Único de Saúde (Toyoshina, Ito et al., 2005). O processo imunoinflamatório presente na rinite, sinusite e asma envolve mastócitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, monócitos, linfócitos T e B, neutrófilos, plaquetas, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais, bem como mediadores do tipo: citocinas, leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico, quimiocinas, moléculas de adesão, fator nuclear kapa B, entre outros. A

exposição aos alérgenos está associada a reações imediatas e tardias, e ao aumento da reatividade brônquica não específica à metacolina e à histamina. A resposta tardia inclui a liberação das citocinas pró-inflamatórias e a ativação das células endoteliais (Kaliner e Lemanske, 1992). O permanente remodelamento das vias aéreas pela ativação imunológica do tecido conjuntivo pode induzir um grau variável de obstrução brônquica irreversível. Na mucosa nasal, detecta-se um espessamento histopatológico progressivo associado ao aumento da resistência ao fluxo aéreo nasal (Togias, Naclerio et al., 1988). A mucosa nasal é inervada pelo complexo trigeminal, e é evidente que a infecção e a inflamação crônica dessas áreas causam hiperalgesia e sensibilização periférica e central (Lee, Naclerio et al., 1994; Baraniuk, 1997).

Alteração nos limiares olfativos e gustativos é observada em doentes com rinossinusite crônica (Raviv e Kern, 2006) e rinite alérgica (Rydzewski, Pruszewicz et al., 2000). O tratamento inclui anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, além de fármacos anti-histamínicos e vasoconstritores (Craig e Stitzel, 2004).

A *Diabetes mellitus* é uma doença endócrina que compromete o tecido nervoso, causando neuropatia periférica. Ela afeta 5,3% dos brasileiros com mais de 20 anos (Viacava, 2010), sendo que a mortalidade nesses indivíduos é 57% mais alta do que na população em geral. Ao lado da artrite, essa é uma das doenças sistêmicas mais comuns em doentes com neuralgia pós-herpética trigeminal (Opstelten, Mauritz et al., 2002; Johnston, Udall et al., 2014). Seu tratamento é baseado na associação entre mudanças de hábitos alimentares e comportamentais, e hipoglicemiantes orais, ou insulina, nos casos mais graves (Montal e Paulo, 2015).

Outra doença endócrina que pode associar-se à dor crônica é o hipotireoidismo, afetando de 0,5% a 1% da população. A tireoide é de grande importância para a regulação metabólica, e sua disfunção pode afetar a lipólise. O hormônio tireoestimulante insuficiente leva ao aumento sérico de PLA2-IIA que, por sua vez, metaboliza fosfolipídios. Em seguida, ocorre catalisação da hidrólise fosfolipídica, resultando em ácidos graxos (como o ácido araquidônico). Os eicosanoides derivados do ácido araquidônico incluem as prostaglandinas e têm papel no estresse oxidativo e na função imunoinflamatória (Zhang, Zhang et al., 2016). O tratamento do hipotireoidismo baseia-se na reposição hormonal (Craig e Stitzel, 2004).

As doenças psiquiátricas são importantes comorbidades em dor crônica, claramente documentadas em diversos estudos, destacando-se sua relação com fibromialgia (Bateman, Sarzi-Puttini et al., 2016), cefaleias primárias (Louter, Wilbrink et al., 2016), síndrome dolorosa miofascial (Simons, Travell et al., 2005), disfunção temporomandibular (Velly, Look et al., 2011) e DFIP (Takenoshita, Sato et al., 2010). Dentre elas, a depressão e a ansiedade são as mais comuns (Cassem, 1990). A prevalência de depressão foi de 18,8% no Brasil em 2003 (WHO, 2010), sendo que apresenta-se em 5%-10% dos adultos em geral (Andrade, Walters et al., 2002).

A fisiopatologia da depressão envolve alteração nos neurotransmissores serotonina e noradrenalina (Bair, Robinson et al., 2003; Han and Pae, 2015), acetilcolina e dopamina. Há anormalidades em várias regiões cerebrais, com destaque para o sistema límbico, amígdala, insula e substância cinzenta periaquedutal (Fields, 2000; Bair, Robinson et al., 2003). Essas alterações também são observadas em doentes com dor crônica em geral. Doentes com neuralgia idiopática do trigêmeo e disfunção temporomandibular apresentam

escores mais altos de ansiedade e depressão quando comparados a doentes com outras enfermidades não dolorosas (Castro, Siqueira et al., 2008), sendo que há maior prevalência de dor por estímulo isquêmico nesses indivíduos (Thompson, Correll et al., 2016). Diversos medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos do humor são também utilizados em dor crônica, como anticonvulsivantes e antidepressivos, entre outros (Craig e Stitzel, 2004).

A presença de morbididades locais e sistêmicas influencia na sensibilização trigeminal periférica e/ou central, o que altera limiares sensitivos e tem implicações diagnósticas e de tratamento no doente com dor neuropática orofacial (Koutris, Visscher et al., 2013). O tratamento medicamentoso para a dor parece ser influenciado negativamente quando há morbididades associadas, o que as torna relevantes. Indivíduos com cefaleia ou dor facial apresentaram mais morbididades do que pessoas sem dor em um estudo do nosso grupo (de Siqueira, Vilela et al., 2015).

Diversos estudos identificaram alterações sensitivas associadas a doenças sistêmicas, embora a implicação dessas alterações quando há comorbidade dolorosa associada não é conhecida. Pacientes com HAS apresentam hipoestesia e hipoalgesia (Guasti, Zanotta et al., 1999; Viggiano, Zagaria et al., 2009). No caso dos diabéticos, esses podem apresentar alterações sensitivas térmicas ou algicas (Chao, Hsieh et al., 2007; Arap, Siqueira et al., 2010), enquanto que o hipotireoidismo pode contribuir para neuropatia de fibras finas e grossas (Nebuchennykh, Loseth et al., 2010).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Neste estudo transversal caso-controle, foram incluídos 164 doentes com dor facial crônica acompanhados no Ambulatório de Dor Neuropática Orofacial da Equipe de Dor Orofacial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, juntamente com 133 pacientes-controles. Todos foram avaliados entre 2002 e 2012 através de um protocolo sistematizado e completo. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 0751/10 (ANEXO 1). Todos os sujeitos da pesquisa concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A média de idade dos doentes foi de $57,7 \pm 15,75$ (18-88) anos, sendo que 138 (84,1%) eram mulheres. A média de idade dos controles foi de $49,8 \pm 22,5$ (18-89) anos, sendo que 70 (52,6%) eram mulheres. As características demográficas dos sujeitos avaliados foram comparadas utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste T de Student, sendo que houve diferença estatística ($p < 0,001$ e $p < 0,001$ respectivamente) (SPSS 20.0; SPSS Inc., Illinois, EUA).

Critérios de inclusão dos doentes

Os doentes deveriam apresentar dor na face por período maior do que seis meses anterior à avaliação e ter idade maior ou igual a 18 anos. O diagnóstico das condições álgicas faciais (neuralgia idiopática do trigêmeo, neuralgia pós-herpética trigeminal, neuropatia pós-traumática trigeminal, síndrome da ardência bucal, dor facial idiopática persistente, síndrome

complexa de dor regional facial e disfunção temporomandibular) foi realizado segundo critérios da IASP (Merskey e Bogduk, 1994) e da *International Headache Society* (IHS) (Olesen e Steiner, 2004).

Critérios de inclusão dos controles

Os controles não deveriam apresentar qualquer queixa de dor facial ou generalizada nos últimos seis meses e ter idade maior ou igual a 18 anos.

Critérios de exclusão dos doentes e controles

Tanto doentes quanto controles não deveriam apresentar qualquer queixa de dor generalizada a esclarecer, tampouco deveriam estar em investigação médica sem diagnóstico determinado. Também foram excluídos indivíduos que não estivessem em acompanhamento médico periódico preventivo ou de controle.

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos doentes segundo o diagnóstico. Os doentes foram alocados em dois subgrupos de acordo com o padrão da dor (neuropático puro ou síndrome complexa):

1. Grupo de dor facial neuropática (N=61): foram incluídos neste subgrupo doentes diagnosticados com neuralgia idiopática do trigêmeo (N=42), neuralgia pós-herpética trigeminal (N=7), neuropatia pós-traumática trigeminal (N=12). A média de idade foi de $59.0 \pm 16,0$ anos, sendo que 46 (75,4%) eram mulheres.
2. Grupo de dor facial complexa (N=103): foram incluídos neste grupo doentes diagnosticados com síndrome da ardência bucal (N=62), dor facial idiopática persistente (N=23), disfunção temporomandibular (N=13) e síndrome complexa de dor regional facial (N=5). A média de idade foi de $57,0 \pm 15,6$ anos, sendo que 92 (89,3%) eram mulheres.

Entre esses dois subgrupos estudados, não houve diferença estatística quanto à idade ($p=0,443$), embora tenha havido quanto ao sexo ($p<0,001$).

Tabela 1. Diagnósticos, idades e sexo dos doentes de acordo com o diagnóstico de dor orofacial (N=164)

	Idade (anos) média±DP (mínimo-máximo)	Sexo N (%)	Ramo afetado N (%)
Síndrome da ardência bucal (N=62)	62,3±13,2 (37-88)***	58 (93,5) mulheres	-
Neuralgia idiopática do trigêmeo (N=42)	61,5±12,5 (29-87)	30 (71,4) mulheres	1 (2,4) V1 10 (23,8) V2 16 (38,1) V3 1 (2,4) V1-2 12 (28,6) V2-3 2 (4,8) V1-2-3
Dor facial idiopática persistente (N=23)	50,5±13,1 (28-73)	16 (69,5) mulheres	6 (26,1) V2 3 (13,0) V3 3 (13,0) V2-3 11 (47,9) outro#
Neuralgia pós-traumática trigeminal (N=12)	42,4±17,9 (15-70)	12 (100) mulheres	1 (8,3) V2 5 (41,7) V3 2 (16,7) V2-3 4 (33,3) outro
Síndrome complexa de dor regional (N=5)	39,00±19,4 (14-61)	5 (100) mulheres	5 (100) outro
Disfunção temporomandibular (N=13)	49,6±18,2 (24-83)	13 (100) mulheres	-
Neuralgia pós-herpética trigeminal (N=7)	72,1 ±9,8 (56-84)	4 (57,1) mulheres	4 (57,1) V1 2 (28,6) V1-2 1 (14,3) outro
P*	<0,001**	<0,001****	

*Dados em média, desvio padrão (DP), frequências e porcentagens
 ** ANOVA um fator
 ***Testes T (idade) / diferenças: neuralgia pós-herpética e idiopática ($p=0,040$); neuralgia pós-herpética e pós-traumática ($p<0,001$); neuralgia pós-herpética e síndromes ($p=0,003$); neuralgia pós-herpética e dor facial idiopática ($p<0,001$); neuralgia pós-herpética e disfunção ($p=0,008$); neuralgia idiopática e pós-traumática ($p<0,001$); neuralgia idiopática e síndrome complexa ($p<0,001$); neuralgia idiopática e dor facial idiopática ($p<0,001$); neuralgia idiopática e disfunção ($p=0,010$); ardência e neuralgia pós-traumática ($p<0,001$); ardência e síndrome complexa ($p<0,001$); ardência e dor facial idiopática ($p<0,001$); ardência e disfunção ($p=0,004$);
 ****Teste Qui-quadrado de Pearson
 #outro: não respondeu ou não corresponde ao território de inervação trigeminal

4.2 Protocolo de avaliação

Os doentes e controles foram avaliados por um mesmo protocolo, que incluiu:

1. Ficha clínica EDOF-HC (Equipe de Dor Orofacial do Hospital das Clínicas da FMUSP), para o diagnóstico de dor orofacial, que inclui: queixa principal, características principais de dor (localização, qualidade, duração, fatores de alívio, fatores de piora, intensidade pela escala visual analógica), cefaleia, dor generalizada, morbidades e história médica (Siqueira e Teixeira, 2001; Siqueira, Nóbrega et al., 2004) (Anexo 2);
2. Protocolo de avaliação sensitiva superficial (dor, tato, frio, calor), aplicado bilateralmente em pontos distintos da face (correspondentes aos três ramos trigeminais: 2 cm acima da pálpebra superior, 2 cm acima da comissura labial, 1 cm abaixo da comissura labial), músculos masseter e temporal (algiometria de profundidade) e dentes (sensibilidade elétrica) (Siqueira, Okada et al., 2006; Alvarez, de Siqueira et al., 2007). Os sujeitos foram avaliados na posição sentada, com a cabeça repousando em uma superfície lisa, em uma sala silenciosa com proteção acústica nas paredes e a porta fechada. Apenas o sujeito e o pesquisador estiveram na sala. Os indivíduos foram orientados a permanecer concentrados, com os olhos fechados durante todo o exame, devendo informar quando percebiam o estímulo e qual o estímulo aplicado. Apenas o pesquisador tinha conhecimento da ordem dos estímulos.

(1) Limiares gustativos (Siqueira et al., 2006a; Siviero et al., 2010): as seguintes quatro substâncias, correspondentes aos quatro sabores básicos, foram testadas. Para cada teste, uma gota da substância foi aplicada à língua, iniciando-se pela menor concentração, intercalada com uma gota de água destilada; as concentrações foram aumentadas até que o sujeito identificasse o estímulo.

- Doce: glicose: 0,01M; 0,032M; 0,1M; 0,32M; 1,0M;
- Salgado: cloreto de sódio: 0,01M; 0,032M; 0,1M; 0,32M; 1,0M;
- Azedo: ácido cítrico: 0,00032M; 0,001M; 0,0032M; 0,01M; 0,032M;
- Amargo: ureia: 0,1M; 0,32M; 1,0M; 3,2M; 10,0M;

(2) Limiares olfativos (Siqueira et al., 2006a; Siviero et al., 2010): os sujeitos foram avaliados através de solução de isopropanol em garrafas de polietileno intercaladas com garrafas de água destilada, iniciando-se pela menor concentração até o indivíduo detectar o estímulo: 0,09%, 13,0%, 23,0%, 35,0%, 53,0%, 70,0%;

(3) Percepção térmica (frio e calor): testes térmicos foram realizados utilizando-se o equipamento MSA (Somedic, Suécia). A temperatura de base foi 32°C e a área de contato do termômetro era de 9 X 9 mm. Os limiares de detecção de frio e calor foram obtidos através da variação de temperatura em uma velocidade de 1°C/s. Foram realizadas três medidas para cada limiar e as médias e desvios padrões foram considerados na análise;

- (4) Percepção mecânica tátil: limiares tácteis foram obtidos através de um conjunto padronizado de filamentos de vonFrey com pontas arredondadas de 0,5 mm de diâmetro aplicados através de um equipamento eletrônico (IITC, WoodlandHills, EUA). As medidas foram realizadas em g/mm^2 ;
- (5) Percepção mecânica vibratória: limiares vibratórios foram testados através do equipamento eletrônico Vibrometer (Somedic, Suécia) com um vibrador pesando 650g e uma área redonda de contato de 1 cm^2 utilizada perpendicularmente aos pontos avaliados, com uma variação de estímulo de 1Hz/s. O método de cálculo consiste na média entre os limiares de aparecimento e desaparecimento detectados pelo sujeito;
- (6) Percepção dolorosa (algiometria de superfície): limiares de dor de superfície foram testados com agulhas descartáveis de 30 mm de comprimento por 0,7 mm de diâmetro aplicadas através de um equipamento eletrônico (IITC, WoodlandHills, EUA), sendo as medidas coletadas em g/mm^2 ;
- (7) Percepção dolorosa (algiometria de profundidade): limiares de dor de profundidade foram testados através do algiômetro eletrônico Somedic (Suécia), aplicado perpendicularmente à área avaliada (músculos masseteres e temporais). As medidas foram obtidas em kPa;
- (8) Percepção mecânica elétrica dolorosa (dentes): limiares dolorosos ao estímulo elétrico foram obtidos através do sistema Pulpotest (Sybronendo, EUA) que apresenta uma área de contato de 1cm^2 para o estímulo e uma superfície metálica posicionada a

2 cm de distância para o fechamento do circuito elétrico. O estímulo iniciava em 0A e era aumentado em uma velocidade de 1A/s até a percepção mecânica elétrica pelo sujeito.

4.3 Análise estatística

Os dados foram descritos através de médias, desvios padrão, medianas, variações, frequências e porcentagens; as variáveis quantitativas foram testadas quanto à distribuição normal através dos testes Kolmogorov-Smirnoff e gráficos Q-Q. Para a análise dos resultados do TSQ, os valores *outliers* foram insurizados.¹ Foram calculadas as médias de cada modalidade sensitiva e realizadas comparações entre as regiões faciais. Para doentes com diagnósticos bilaterais, o lado doente foi considerado na análise no lugar dos lados direito e esquerdo. Inicialmente, foram utilizados os testes ANOVA um fator (paramétrico) e Mann-Whitney (não paramétrico). O teste Qui-quadrado foi utilizado para as variáveis qualitativas nominais e ordinais. Para a análise de interação entre variáveis de morbididades, medicamentos, tratamentos prévios e sensibilidade, foi realizado teste de análise de variância múltipla (MANOVA). O nível de significância foi de 5%. Todas as análises foram realizadas com SPSS 20.0 (SPSS inc., Chicago IL®).

¹ Os valores *outliers* são substituídos pelo valor extremo ± 3 desvios-padrões.

5.1 Características gerais dos grupos de estudo e grupo controle

O tempo médio de duração da dor no grupo de dor facial neuropática foi de $5,36 \pm 5,76$ anos e a média de intensidade pela escala visual analógica foi de $8,0 \pm 2,9$. A dor era diária em 49 (80,3%), de duas a três vezes por semana em cinco (8,2%), de semanal a mensal em três (4,9%) e constante em apenas um (1,6%) doente. Por outro lado, no grupo de dor facial complexa, a média de duração da dor foi de $7,74 \pm 2,19$ anos e a média de intensidade foi de $6,0 \pm 5,9$. A dor foi descrita como diária por 82 (79,6%), de duas a três vezes por semana em oito (7,8%) e de semanal a mensal em um (1,0%) doente. Em dois (1,9%) casos, não houve regularidade de periodicidade. Nessa comparação, houve diferença estatística entre os grupos quanto à intensidade de dor ($p=0,034$), mas não com relação à duração ($p=0,564$) e periodicidade ($p=0,208$).

No grupo de dor facial neuropática, a dor era espontânea em 42 (68,9%) doentes, provocada em 11 (18%), ambos padrões em cinco (8,2%) e sem padrão definido em um (1,6%), enquanto que no grupo de dor facial complexa, 82 (79,6%) doentes descreveram a dor como espontânea, oito (7,8%) como provocada, quatro (3,9%) reportaram ambos os padrões e um (1,0%) não apresentava padrão definido. Quanto à periodicidade, não houve diferença entre os grupos ($p=0,148$).

Os doentes do grupo de dor facial neuropática descreveram a dor principalmente como choque (65,5%) e latejante (26,2%), enquanto que no grupo de dor facial complexa as descrições mais comuns foram de dor latejante (28,1%) e em pontadas (17,4%) ($p<0,001$). Além dos descritores, a comparação entre os grupos de estudo quanto a fatores de melhora e piora e período de dor pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2. Descritores, fatores de melhora, fatores de piora e período de dor de acordo com o grupo (dor facial neuropática e dor facial complexa) (N=164)

		Grupos de estudo		P*
		Dor neuropática (N=61)	Dor complexa (N=103)	
Descritores	Choque	40 (65,5%)	8 (7,7%)	<0,001
	Latejante	16 (26,2%)	29 (28,1%)	
	Pontada	16 (26,2%)	18 (17,4%)	
	Queimação	13 (21,3%)	14 (13,6%)	
	Contínua	6 (9,8%)	11 (18%)	
	Peso	3 (4,9%)	11 (18%)	
	Coceira	1 (1,6%)	1 (0,9%)	
	Dormência	2 (3,2%)	0	
	Outros	2 (3,2%)	0	
Fatores de melhora	Medicação	23 (37,7%)	30 (29,1%)	0,039
	Atividades de lazer, de descanso e espirituais	9 (14,7%)	6 (5,8%)	
	Tratamentos bucais e movimentos mandibulares	0	12 (11,6%)	
	Toque na face	3 (4,9%)	3 (2,9%)	
	Temperatura	3 (4,9%)	3 (2,9%)	
	Alimentos	0	6 (5,8%)	
	Tratamentos fisioterápicos	1 (1,6%)	2 (1,9%)	
	Nenhum	20 (32,7%)	36 (34,9%)	
Fatores de piora	Estresse	12 (19,6%)	14 (13,6%)	0,014
	Temperatura	17 (27,8%)	14 (13,6%)	
	Movimentação orofacial ou fatores relacionados à boca	11 (18%)	17 (16,5%)	
	Sabor dos alimentos	3 (4,9%)	9 (8,7%)	
	Toque na face	4 (6,5%)	4 (3,8%)	
	Movimentação corporal	1 (1,6%)	5 (4,8%)	
	Qualquer atividade	6 (9,8%)	0	
	Atividades cotidianas	0	4 (3,8%)	
	Nenhum	10 (16,4%)	38 (36,8%)	
Período da dor	Variável	31 (50,8%)	63 (61,1%)	0,329

Durante o sono	0	1 (0,9%)
Noite	7 (11,4%)	12 (11,6%)
Manhã	5 (8,2%)	7 (6,7%)
Tarde	5 (8,2%)	4 (3,8%)
Durante as refeições	1 (1,6%)	1 (0,9%)
Nenhum	10 (16,4%)	7 (6,7%)

*Dados em frequências e porcentagens

**Teste Qui-quadrado

As diferenças estatísticas na prevalência de doenças sistêmicas podem ser observadas na Tabela 3. Houve maior prevalência de doenças gastrointestinais, respiratórias e psiquiátricas no grupo de dor facial complexa quando comparado aos outros dois grupos estudados (dor facial neuropática e controle) ($p < 0,033$; $p < 0,014$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Tabela 3. Prevalência de morbididades sistêmicas de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Morbidades	Grupos			P**
	Dor Neuropática (N=61)	Dor Complexa (N=103)	Controle (N=133)	
Cardiovasculares	28 (45,9%)	38 (36,9%)	51 (38,3%)	0,496
Respiratórias	7 (11,5%)	31 (30,1%)	22 (16,5%)	0,006
Psiquiátricas	3 (4,9%)	29 (28,2%)	9 (6,7%)	>0,001
Gastrointestinais	6 (9,8%)	27 (26,2%)	20 (15,1%)	0,015
Endocrinológicas	8 (13,1%)	15 (14,6%)	8 (6%)	0,077
Outras**	11 (18%)	11 (10,7%)	8 (6%)	0,035

*Dados em frequências e porcentagens.

**Teste Kruskal-Wallis

***Diferença entre grupos verificados dois a dois pelo Teste Mann-Whitney:

-Diferença entre controle e dor neuropática: outras ($p=0,009$);

-Diferença entre controle e dor complexa: respiratórias ($p=0,014$), psiquiátricas ($p < 0,001$), gastrointestinais ($p=0,033$);

-Diferença entre neuropática e complexa: respiratórias ($p=0,006$), psiquiátricas ($p < 0,001$), gastrointestinais ($p=0,012$).

Na Tabela 4, pode-se observar a comparação entre os grupos avaliados quanto aos limiares de sensibilidade somestésica. No lado afetado, o grupo de dor facial neuropática apresentou limiares maiores de algimetria profunda ($p=0,035$; Tabela 4 e Figura 1), sensibilidade térmica ao frio ($p=0,013$; Tabela 4 e Figura 2) e sensibilidade vibratória (Tabela 4; Figura 3). O grupo de dor facial complexa apresentou maiores limiares sensitivos ao frio ($p<0,015$; Tabela 4 e Figura 2), à vibração mecânica ($p<0,026$; Tabela 4 e Figura 3), à dor superficial ($p=0,037$; Tabela 4 e Figura 4) e ao estímulo elétrico ($p<0,007$; Tabela 4 e Figura 5). Não houve diferenças na avaliação térmica ao calor e tátil (Tabela 4 e Figuras 6 e 7).

Tabela 4. Média de limiares somestésicos (algimetria profunda e superficial, sensibilidade térmica ao frio e calor, limiares mecânicos vibratórios e táteis e estimulação elétrica) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

	Região	Grupo			P**
		Dor neuropática (n=61)	Dor complexa (n=103)	Controle (N=133)	
Algimetria profunda (kPa)	Lado afetado	236,08±91,14	209,22±99,54	198,84±92,44	0,041*
	Lado controle	235,21±101,54	211,59±105,33	206,51±89,04	0,157
Algimetria superficial (g/mm²)	Lado afetado	11,13±8,81	11,33±8,10	8,83±6,42	0,024*
	Lado controle	11,36±9,16	10,65±8,04	9,24±6,69	0,156
Frio (°C)	Lado afetado	6,54±3,23	6,55±3,53	5,14±2,78	0,001*
	Lado controle	6,85±3,57	6,83±4,08	5,51±2,84	0,006*
Calor (°C)	Lado afetado	11,70±5,17	10,18±5,53	9,91±4,41	0,063
	Lado controle	11,28±5,62	11,18±5,94	10,21±5,08	0,302
Limiar vibratório (Hz)	Lado afetado	35,71±37,73	35,65±34,10	21,57±21,12	<0,001*
	Lado controle	27,69±24,24	28,03±28,51	19,57±20,64	0,015*
Limiar tátil (g/mm²)	Lado afetado	1,16±1,75	1,14±2,78	0,613±0,387	0,047*
	Lado controle	0,96±0,93	1,24±3,66	0,633±0,452	0,111
Elétrico (A)	Lado afetado	80,49±31,07	97,28±24,50	81,06±28,78	<0,001*
	Lado controle	74,51±31,03	89,95±28,24	80,91±28,83	0,006*

*Dados em médias e desvio padrão.

**ANOVA com um fator e correção por Teste de Bonferroni:

-Diferenças entre dor neuropática e grupo controle: algimetria profunda (lado afetado $p=0,035$), frio (lado afetado $p=0,013$), limiar vibratório (lado afetado $p=0,008$);

-Diferenças entre dor complexa e grupo controle: frio (lado afetado $p=0,003$ e lado controle $p=0,015$), vibratório (lado afetado $p<0,001$ e lado controle $p=0,026$), algimetria superficial (lado afetado $p=0,037$), elétrico (lado afetado $p=0,002$ e lado controle $p=0,007$);

-Diferença entre dor neuropática e dor complexa: elétrico (lado afetado $p=0,002$ e lado controle $p=0,007$).

Figura 1. Média de limiares algícos profundos de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. * $p=0,035$.

Figura 2. Média de limiares térmicos ao frio de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. * $p=0,013$; ** $p=0,003$; *** $p=0,015$.

Figura 3. Média de limiares mecânicos vibratórios de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. *p=0,008; **p<0,001; ***p=0,026.

Figura 4. Média de limiares álgicos superficiais de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. *p=0,037.

Figura 5. Média de limiares à estimulação elétrica de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. * $p=0,002$; ** $p=0,007$.

Figura 6. Média de limiares térmicos ao calor de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Figura 7. Média de limiares mecânicos tácteis de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: D=lado direito/afetado; E=lado esquerdo/controle. ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

A análise multifatorial (MANOVA) foi realizada para o efeito simultâneo do sexo e idade, sendo que houve associação entre sexo e idade nas avaliações. Na análise entre sexo, dor espontânea e dor provocada, houve diferença em relação aos limiares algícos de profundidade (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p < 0,001$) e de superfície (lado afetado, $p = 0,008$, e lado controle, $p = 0,010$), vibratórios (ambos os lados, $p = 0,001$), ao frio (lado afetado, $p = 0,002$, e controle, $p = 0,005$), ao calor (lado afetado, $p = 0,001$, e lado controle, $p = 0,015$) e ao estímulo elétrico (ambos os lados, $p < 0,001$).

Os limiares olfativos foram maiores nos grupos de dor facial quando comparados aos controles (Tabela 5 e Figura 8). Embora houve diferença quantitativa nos limiares sensitivos gustativos, não houve significância estatística (Tabela 5 e Figuras 9 a 12).

Tabela 5. Média de limiares olfativos e gustativos (doce, salgado, azedo e amargo) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

	Grupo			P**
	Dor Neuropática (N=61)	Dor Complexa (N=103)	Controle (N=133)	
Olfato (%)	12,36±14,41	10,37±12,73	6,79±5,29	0,001*
Doce (M)	0,43±0,35	2,71±14,00	0,67±1,68	0,115
Salgado (M)	2,09±12,81	2,26±13,85	1,30±8,82	0,800
Azedo (M)	1,90±12,83	2,49±13,95	1,67±9,13	0,866
Amargo (M)	2,57±12,75	1,72±9,84	3,12±14,97	0,723

*Dados em médias e desvio padrão

**Teste ANOVA com um fator e correção pelo teste de Bonferroni: diferença no limiar olfativo entre dor neuropática e controle, $p=0,002$ e entre dor complexa e controle, $p=0,031$

Figura 8. Média de limiares olfativos de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%. * $p=0,002$; ** $p=0,031$.

Figura 9. Média de limiares gustativos (doce) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Figura 10. Média de limiares gustativos (salgado) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Figura 11. Média de limiares gustativos (azedo) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Figura 12. Média de limiares gustativos (amargo) de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Legenda: ANOVA de uma via com correção pelo teste de Bonferroni. As barras correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

5.2 Morbidades odontológicas e limiares sensitivos associados

Pode-se observar na Tabela 6 que houve diferença entre os grupos (dor facial neuropática, dor complexa e controle) quanto aos aspectos dentários, ausências dentárias e anormalidades na língua. Perda de mais de vinte dentes foi observada em 49,2% dos doentes com dor neuropática, 37,9% dos doentes com dor complexa e 30,1% dos controles. Houve mais cáries entre os controles, sendo que o bruxismo foi mais prevalente no grupo de dor facial neuropática ($p=0,005$).

Pacientes edêntulos apresentavam maior intensidade de dor nos dois grupos de estudo (Tabela 7). Embora não tenha sido observada significância estatística quanto à intensidade de dor e aspectos periodontais, dentre os pacientes com dentes, a intensidade de dor associou-se à doença periodontal grave no grupo de dor neuropática e à doença periodontal leve a moderada no grupo de dor complexa.

No grupo de dor neuropática, 24 (39,3%) doentes classificaram a mastigação como boa, 21 (34,4%) como ruim, 11 (18%) como péssima e três (4,9%) como dolorosa; no grupo de dor complexa, 43 (41,7%) referiram a mastigação como boa, 23 (22,3%) como ruim, 22 (21,4%) como péssima e três (2,9%) como dolorosa.

Tabela 6. Prevalência de morbidades odontológicas de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

		Grupo			P**
		Dor neuropática (N=61)	Dor complexa (N=103)	Controle (N=133)	
Dentes	Sem alterações	29 (47,5%)	65 (63,1%)	75 (56,4%)	0,005*
	Implantação comprometida	0	0	1 (0,8)	
	Implantes	1 (1,6%)	0	25 (18,8%)	
	Cáries	4 (6,6%)	6 (5,8%)	25 (18,8%)	
	Fraturas	1 (1,6%)	1 (1%)	2 (1,5%)	
	Desdentados	0	22 (21,4%)	18 (13,5%)	
	Desgastes relacionados ao bruxismo	8 (13,1%)	7 (6,8%)	10 (7,5%)	
	Aparelho ortodôntico	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	
	Sensibilidade	1 (1,6%)	0	0	
	Raízes residuais	0	1 (1%)	1 (0,8%)	
Alterações Oclusais	Nenhuma	24 (39,3%)	45 (43,7%)	80 (60,1%)	0,023*
	Uma ou mais	37 (60,6%)	58 (56,3%)	53 (19,9%)	
Uso de prótese total	PT nas duas arcadas	21 (50,8%)	28 (27,2%)	31 (23,3%)	0,061
	PT uma arcada	1 (1,6%)	1 (1%)	5 (3,8%)	
	Edêntulo em um arco sem PT	3 (4,9%)	3 (2,9%)	0	
	Edêntulo em dois arcos sem PT	3 (4,9%)	5 (4,9%)	2 (1,5%)	
	Não é edêntulo	33 (54,1%)	63 (61,2%)	95 (71,4%)	
Ausências dentárias	Nenhum	0	2 (1,9%)	24 (18%)	<0,001*
	Terceiros molares	7 (11,5%)	10 (9,7%)	10 (7,5%)	
	Até 6 dentes ausentes	11 (18%)	24 (23,3%)	25 (18,8%)	
	7 a 12 dentes ausentes	5 (8,2%)	17 (16,5%)	23 (17,3%)	
	13 a 20 dentes ausentes	8 (13,1%)	10 (9,7%)	11 (8,3%)	
	Mais de 20 dentes ausentes	30 (49,2%)	39 (37,9%)	40 (30,1%)	
Língua	Normal	36 (59%)	45 (43,7%)	75 (56,4%)	0,025*
	Fissurada	6 (9,8%)	24 (23,3%)	32 (24,1%)	
	Saburra	9 (14,8%)	22 (21,4%)	15 (11,3%)	
	Eritematosa	1 (1,6%)	2 (1,9%)	0	
	Ressecada	2 (3,3%)	3 (2,9%)	0	
	Fissuras e Saburra	7 (11,5%)	4 (3,9%)	11 (8,3%)	
	Despapelada	0	1 (1%)	0	
Periodonto	Saudável	25(41%)	55 (53,4%)	88 (66,2%)	0,123
	Edêntulo	16(26,2%)	21 (20,4%)	20 (15%)	
	Periodontite Leve	2(3,3%)	7 (6,8%)	5 (3,8%)	
	Periodontite Moderada	6(9,8%)	8 (7,8%)	9 (6,8%)	
	Periodontite Grave	5(8,2%)	5 (4,9%)	7 (5,3%)	
	Gengivite	7(11,5%)	6 (5,8%)	4 (3%)	
Mucosa bucal	Saudável	25 (41%)	90 (87,9%)	125 (94%)	0,157
	Hiperplasia inflamatória	2 (3,2%)	0	1 (0,8%)	
	Líquen plano	0	2(2%)	0	
	Leucoplasia	0	1 (1%)	0	
	Boca seca	1 (1,6%)	1(1%)	0	
	Candidíase	2 (3,3%)	1 (1%)	1 (0,8%)	
	Úlcera	1 (1,6%)	3 (2,9%)	3 (2,25%)	
	Outras	3 (4,8%)	3(2,9%)	3 (2,25%)	

*Dados em frequências e porcentagens

**Teste Qui-quadrado

***PT: prótese total

Tabela 7. Prevalência de doença periodontal de acordo com o grupo de estudo (dor facial neuropática e dor facial complexa) (N=170)

	Grupo				P**
	Dor neuropática (N=61)		Dor complexa (N=103)		
Condição Periodontal	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	0,628
Saudável	7,54	3,40	7,70	2,12	
Gengivite	7,85	2,26	8,83	1,94	
Periodontite leve	5,00	2,82	7,42	1,90	
Periodontite moderada	7,33	3,44	8,25	1,75	
Periodontite grave	9,00	1,41	6,25	2,21	
Edêntulo	9,06	2,61	8,00	2,38	

**ANOVA um fator

Houve maior prevalência de limitação de abertura bucal, dor na abertura bucal e dor na articulação temporomandibular nos grupos de estudo quando comparados aos controles ($p < 0,050$) (Tabela 8). Os doentes com dor facial neuropática apresentaram mais ausências dentárias quando comparados separadamente (de acordo com as doenças sistêmicas que eles apresentavam) (Tabela 9).

Tabela 8. Características mastigatórias funcionais de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

		Grupo			P**
		Dor Neuropática (N=61)	Dor Complexa (N=103)	Controle (N=133)	
Amplitude de movimentos mandibulares (mm)	Abertura Bucal	44,49±8,5	44,7 ±8,31	48,86±8,50	0,050*
	Protrusão	12±6,28	14±6,78	6,31± 3,07	0,283
	Lateralidade E	19±7,61	29±8,10	8,42± 3,25	0,227
	Lateralidade D	18±7,89	28±7,88	8,38± 3,17	0,195
Dor em abertura bucal máxima	Sim	18 (29,5%)	28 (27,2%)	7 (5,2%)	<0,001*
	Não	43(70,4%)	75 (72,8%)	126 (94,8%)	
Ruído na ATM	Nenhum	40 (65,6%)	55 (53,4%)	91 (68,4%)	0,027*
	Crepitação D	2(3,27%)	2 (1,9%)	4 (3%)	
	Crepitação E	1(1,6%)	6 (5,8%)	2 (1,5%)	
	Crepitação Bilateral	1 (1,6%)	7(6,8%)	7 (5,3%)	
	Estalo D	5(8,2%)	4 (3,8%)	6 (4,5%)	
	Estalo E	9(14,7%)	8 (7,8%)	8 (6%)	
	Estalo Bilateral	3 (4,9%)	14 (13,5%)	14 (10,5%)	
	Estalo e crepitação	0	1 (0,9%)	0	
	Outros	0	0	1(0,8%)	
Dor na ATM	Nenhuma	48 (78,6%)	69 (67%)	129 (97%)	<0,001*
	ATM D	3 (2,9%)	8 (7,7%)	1 (0,8%)	
	ATM E	6(5,8%)	10 (9,7%)	2 (1,5%)	
	Bilateral	4 (6,55%)	14 (13,6%)	1 (0,8%)	

*Dados em médias, desvio padrão, frequências e porcentagens; ATM: articulação temporomandibular; D: direita; E: esquerda;

**Teste do Qui-quadrado

Tabela 9. Prevalência de ausências dentárias de acordo com as doenças sistêmicas e o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Doenças sistêmicas		Nenhum	Terceiros Molares	Até 6 dentes ausente	7 a 12 dentes ausentes	13 a 20 dentes ausentes	Mais de 20 dentes ausentes	P**
Cardiovasculares (n=117)	Neuropática (n=28)	0	0	5 (17,8%)	3 (10,7%)	3 (10,7%)	17 (60,7%)	0,033*
	Complexa (n=38)	1(2,6%)	4(10,5%)	5(13,1%)	7(18,4%)	1(2,6%)	20(52,6%)	
	Controle (n=51)	0	0	6(11,7%)	12(23,5%)	5(9,8%)	28(55%)	
Gastrointestinais (n=53)	Neuropática (n=6)	0	0	1(16,6%)	0	1(16,6%)	4(66,6%)	0,002*
	Complexa (n=27)	0	4(14,8%)	6(22,2%)	8(29,6%)	1(3,7%)	8(29,6%)	
	Controle (n=20)	1(5%)	2(10%)	7(35%)	4(20%)	1(5%)	5(25%)	
Respiratórias (n=60)	Neuropática (n=7)	0	2(28,5%)	1(14,3%)	0	1(14,3%)	3(42,8%)	0,001*
	Complexa (n=31)	1(3,22%)	4(12,9%)	9(29%)	6(19,3%)	3(9,6%)	8(25,8%)	
	Controle (n=22)	3(12,6%)	2(9%)	7(31,8%)	4(18,2%)	0	6(27,3%)	
Endócrino metabólicas (n=31)	Neuropática (n=8)	0	0	0	1(12,5%)	2(25%)	5(62,5%)	0,206
	Complexa (n=15)	1(6,6%)	1(6,6%)	4(26,6%)	1(6,6%)	2(13,3%)	6(40%)	
	Controle (n=8)	0	0	1(12,5%)	0	1(12,5%)	6(75%)	
Psiquiátricas (n=41)	Neuropática (n=3)	0	0	1(33,3%)	0	1(33,3%)	1(33,3%)	<0,001*
	Complexa (n=29)	1(3,44%)	1(3,44%)	5(17,2%)	4(13,79%)	3(10,3%)	15(51,72%)	
	Controle (n=9)	0	0	2(22,2%)	3(33,3%)	1(11,1%)	3(33,3%)	
Outras (n=30)	Neuropática (n=11)	0	0	3(27,2%)	1(9%)	2(18,2%)	5(45,4%)	0,741
	Complexa (n=11)	0	0	2(18,2%)	3(27,2%)	3(27,2%)	3(27,2%)	
	Controle (n=8)	0	0	1(12,5%)	1(12,5%)	2(25%)	4(50%)	

*Dados em frequências e porcentagens

** Teste Qui-quadrado

Foi utilizada a análise multifatorial para verificar a associação dos tratamentos prévios odontológicos com as anormalidades sensitivas, sendo que diferenças foram encontradas na algimetria profunda (lado afetado, $p=0,042$), limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,002$), ao frio (lado afetado, $p=0,003$, e lado controle, $p=0,010$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,009$) e no limiar olfativo ($p=0,005$). A significância foi mantida após contraste de matriz em algimetria profunda (lado afetado, $p=0,015$, e lado controle, $p=0,043$), limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,021$), ao frio (lado afetado, $p=0,027$) e ao calor (lado afetado, $p=0,029$). Na análise de contraste entre os grupos de estudo e controle, observou-se as seguintes diferenças: limiar vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,023$), ao frio (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,002$), tátil (lado afetado, $p=0,040$, e lado controle, $p=0,046$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,013$) e estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,013$).

Quando foram avaliados somente procedimentos cirúrgicos odontológicos prévios, observou-se uma associação destes com limiares

vibratórios (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p < 0,001$), ao frio (ambos os lados, $p = 0,001$), estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,012$), gustativo doce ($p = 0,034$) e olfativo ($p = 0,001$). Quando contrastados entre si, os grupos controle e de dor complexa apresentaram diferença entre si nos limiares vibratórios (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,004$), ao frio (ambos os lados, $p < 0,001$), estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,017$) e olfativo ($p = 0,005$). Na comparação entre os grupos de estudo, havia diferença no limiar ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,002$) e gustativo doce ($p = 0,044$).

Os procedimentos fisioterápicos prévios apresentaram associação com os seguintes limiares sensitivos: vibratório (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,025$), ao frio (lado afetado, $p = 0,001$, e lado controle, $p = 0,011$), tátil (lado afetado, $p = 0,008$, e lado controle, $p = 0,001$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,012$) e olfativo ($p = 0,002$). Quando contrastados entre si, os grupos de estudo só se mantiveram significativos ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,002$), e entre o grupo de dor complexa e os controles somente o limiar olfativo permaneceu diferente ($p = 0,033$).

Tratamentos cirúrgicos anteriores envolvendo a face se associaram com anormalidades nos seguintes limiares: algimetria profunda (lado controle, $p = 0,031$), vibratório (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,025$), ao frio (lado afetado, $p = 0,004$, e lado controle, $p = 0,013$), tátil (lado afetado, $p = 0,047$), algimetria superficial (lado afetado, $p = 0,001$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,008$) e olfativo ($p = 0,003$). Quando contrastados entre si, os grupos de estudo mantiveram apenas a diferença em limiar elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,001$), e o grupo de

dor complexa diferenciou-se do controle nos seguintes limiares: vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,015$), ao frio (ambos os lados, $p=0,001$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,017$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,016$) e olfativo ($p=0,009$).

A associação entre tratamento neurocirúrgico prévio e limiares sensitivos ocorreu ao frio (lado afetado, $p=0,004$, e lado controle, $p=0,014$), ao calor (lado afetado, $p=0,039$), no limiar vibratório (lado afetado, $p<0,01$, e lado controle, $p=0,021$), tátil (lado afetado, $p=0,009$), na algimetria superficial (lado afetado, $p<0,001$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,010$) e no limiar olfativo ($p=0,004$). O contraste entre os grupos de estudo resultou na diferença significativa ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,001$) e o contraste entre o grupo de dor complexa e controles foi significativo no limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,014$), ao frio (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,002$), limiar tátil (lado afetado, $p=0,040$, e lado controle, $p=0,044$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,012$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,015$) e olfativo ($p=0,010$).

Uso anterior de fármacos para a dor associou-se aos limiares vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,007$), ao frio (ambos os lados, $p<0,001$), ao calor (lado afetado, $p=0,022$) e ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,005$). O contraste entre os grupos revelou diferença apenas no limiar elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,001$) e nos limiares ao frio (lado afetado, $p=0,032$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p=0,001$) e na algimetria superficial (lado afetado, $p=0,046$) entre o grupo de dor complexa e os controles.

5.3 Morbidades sistêmicas e limiares sensitivos associados

Houve maior prevalência de doenças cardiovasculares exceto no grupo de dor complexa, embora este tenha apresentado mais morbididades do que os grupos dor neuropática e controle (Tabela 10).

Tabela 10. Prevalência de morbididades sistêmicas de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

	Cardiovasculares (N=117)	Gastrointestinais (N=53)	Respiratórias (N=60)	Endócrino metabólicas (N=31)	Psiquiátrica s (N=41)	Outras (N=30)
Dor Complexa (N=61)	38 (32,5%)	27 (50,9%)	31(51,7%)	15(48,4%)	29(70,7%)	11(36,7%)
Dor Neuropática (N=61)	28 (23,9%)	6(11,3%)	7(11,7%)	8(25,8%)	3(7,3%)	11(36,7%)
Controles (N=133)	51 (43,6%)	20(37,7%)	22(36,7%)	8(25,8%)	9(22%)	8(26,7%)
P	0,493	0,016*	0,006*	0,077*	<0,001*	0,035*

*Dados em frequências e porcentagens

*Teste Qui-quadrado

A análise multivariada apresentou associação entre doenças cardiovasculares e limiares vibratórios (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,005$), ao frio (ambos os lados, $p < 0,001$), ao calor (lado afetado, $p = 0,018$) e ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,007$). Houve interação entre o grupo de dor facial complexa e os controles nos limiares vibratório (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,012$), ao frio (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,001$), tátil (lado afetado, $p = 0,043$, e lado controle, $p = 0,049$), em algimetria superficial (lado afetado, $p = 0,015$) e ao estímulo elétrico (lado afetado, $p < 0,001$, e lado controle, $p = 0,016$). Entretanto, apenas o limiar elétrico permaneceu significativo entre os grupos de dor estudados (lado afetado, $p = 0,001$, e lado controle, $p = 0,002$).

Houve associação entre as doenças respiratórias e a algimetria profunda (lado afetado, $p=0,005$, e lado controle, $p=0,005$), limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,020$), ao frio (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,003$), ao calor (lado afetado, $p=0,003$, e lado controle, $p=0,002$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,039$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,012$) e limiar olfatório ($p=0,011$). Na interação entre o grupo de dor complexa e os controles houve associação no limiar vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,011$), ao frio (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,001$), ao calor (lado controle, $p=0,029$), no limiar tátil (lado afetado, $p=0,031$, e lado controle, $p=0,033$), na algimetria superficial (lado afetado, $p=0,010$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,017$) e no limiar olfatório ($p=0,036$). Da mesma forma que nos resultados anteriores, somente o limiar elétrico permaneceu como diferença entre os grupos estudados (lado afetado, $p=0,001$, e controle, $p=0,002$).

As doenças gastrointestinais se associaram aos seguintes limiares: algimetria profunda (lado afetado $p=0,032$), limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,026$), ao frio (lado afetado, $p=0,003$, e lado controle, $p=0,011$), tátil (lado afetado, $p=0,013$, e lado controle, $p=0,076$), na algimetria superficial (lado afetado, $p=0,065$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,007$) e no limiar olfatório ($p=0,010$). A diferença permaneceu na avaliação entre os grupos de dor facial complexa e controle nos limiares vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,015$), ao frio (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,001$), na algimetria superficial (lado controle, $p=0,019$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,023$), no limiar olfatório ($p=0,022$) e

gustativo doce ($p=0,029$). Apenas o limiar elétrico entre os grupos de estudo foi significativo (lado afetado, $p=0,001$, lado controle, $p=0,003$).

Houve associação entre as doenças psiquiátricas e os limiares vibratórios (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,025$), ao frio (lado afetado, $p=0,05$, e lado controle, $p=0,015$), na algimetria superficial (lado afetado, $p=0,0046$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,007$) e no limiar olfatório ($p=0,010$). Entre os grupos de dor complexa e os controles, houve diferença nos limiares vibratórios (lado afetado, $p=0,004$, e lado controle, $p=0,002$), ao frio (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,004$), tátil (lado afetado, $p=0,036$, e lado controle, $p=0,029$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,009$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,019$), no limiar olfatório ($p=0,042$) e gustativo doce ($p=0,018$). Apenas o limiar elétrico foi diferente entre os grupos de estudo (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,001$) e o doce ($p=0,044$).

Houve associação entre as doenças endocrinometabólicas e os limiares vibratórios (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,015$), ao frio (lado afetado, $p=0,015$, e lado controle, $p=0,005$), ao calor (lado afetado, $p=0,015$, e lado controle, $p=0,037$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,009$), no limiar olfatório ($p=0,013$). Na interação entre os grupos dor complexa e controle, houve diferenças nos limiares vibratórios (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,010$), ao frio (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,002$), tátil (lado afetado, $p=0,037$, e lado controle, $p=0,041$), algimetria superficial (lado afetado $p=0,020$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,022$), no limiar olfatório ($p=0,029$) e gustativo doce ($p=0,030$). Entretanto, somente o limiar elétrico foi diferente entre os grupos de estudo (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,002$).

Também houve diferenças no grupo de outras doenças em alguns limiares: vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,010$), ao frio (lado afetado, $p=0,005$, e lado controle, $p=0,014$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,014$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,006$) e limiar olfatório ($p=0,009$). Houve diferença na interação entre os grupos de dor facial complexa e controles nos limiares vibratórios (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,010$), ao frio (ambos os lados, $p=0,001$), tátil (lado afetado, $p=0,039$, e lado controle, $p=0,043$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,021$) e limiares elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,020$), olfatório ($p=0,032$) e gustativo doce ($p=0,036$). Novamente, somente o limiar elétrico permaneceu diferente entre os grupos de estudo (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,001$).

Também foram observadas as quantidades de fármacos utilizadas pelos doentes de acordo com os grupos estudados (Tabela 11), bem como o tipo de fármaco em uso no grupo de estudo e sua relação com a morbidade sistêmica associada (Tabela 12).

Tabela 11. Prevalência de morbidades sistêmicas de acordo com o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

	Nenhum	De 1 a 5 fármacos	De 6 a 10 fármacos	11 ou mais fármacos
Dor facial neuropática (n=61)	11 (18,03%)	47 (77%)	3 (4,9%)	0
Dor facial complexa (n=103)	19 (18,5%)	70 (68%)	11 (10,6%)	3 (2,9%)
Controle (n=133)	75 (56,4%)	50 (37,6%)	8 (6%)	1 (0,75%)
P**			<0,001	

*Dados em frequências e porcentagens

**Teste Qui-quadrado

Tabela 12. Classificação dos fármacos utilizados de acordo com as doenças sistêmicas e o grupo (dor facial neuropática, dor facial complexa e controle) (N=297)

Doenças sistêmicas		Antidepr.	Neurolep.	Anticonv.	Benzod.	Anti-hipert.	Tireoid.	Relax.	Anti-infl.	Analgés.	P**
Cardiovasculares (n=117)	Neuropática (n=28)	4(6,5%)	1(1,6%)	14(23%)	2(3,2%)	19	0	1(1,6%)	2(3,2%)	0	0,562
	Complexa (n=38)	12(11,6%)	6(5,8%)	6(5,8%)	11(10,6%)	27(26,2%)	10(9,7%)	3(2,9%)	4(3,8%)	6(5,8%)	
	Controle (n=51)	1(0,75%)	1(0,75%)	3(2,2%)	0	39(19,3%)	8(6%)	0	3(2,2%)	4(3%)	
Gastrointestinais (n=53)	Neuropática (n=6)	1(1,6%)	0	5(8,1%)	1(1,6%)	3 (4,8%)	1(1,6%)	0	0	0	0,001** 0,001***
	Complexa (n=27)	12(11,6%)	7(6,7%)	3(2,9%)	7(6,7%)	7(6,7%)	8(7,7%)	2(1,9%)	3(2,9%)	3(2,9%)	
	Controle (n=20)	1(1,6%)	1(1,6%)	1(1,6%)	0	8(6%)	2(3,2%)	1(1,6%)	1(1,6%)	1(1,6%)	
Respiratórias (n=60)	Neuropática (n=7)	2(3,2%)	0	3(4,9%)	0	7(11,4%)	0	0	0	0	0,013** 0,009***
	Complexa (n=31)	12(11,6%)	7(6,7%)	5(4,8%)	5(4,8%)	3(2,9%)	10(9,7%)	1(0,9%)	3(2,9%)	4(3,8%)	
	Controle (n=22)	1(0,75%)	0	0	0	10(7,5%)	2(3,2%)	0	1(0,75%)	1(0,75%)	
Endócrino metabólicas (n=31)	Neuropática (n=8)	0	0	4(6,5%)	1(0,97%)	5(8,2%)	0	1(1,6%)	0	0	0,302
	Complexa (n=15)	0	1(0,97%)	2(1,9%)	4(3,8%)	6(5,8%)	9(8,7%)	1(0,97%)	2(1,9%)	3 (5,7%)	
	Controle (n=8)	6(4,5%)	0	1(0,75%)	0	6(4,5%)	5(3,7%)	0	1(0,75%)	0	
Psiquiátricas (n=41)	Neuropática (n=3)	0	11(18%)	1(1,6%)	0	1(1,6%)	0	0	0	3(2,9%)	0,022** 0,055***
	Complexa (n=29)	15(14,5%)	0	7(6,7%)	8(7,7%)	12(11,6%)	4(3,8%)	2(1,9%)	2(1,9%)	4(3,8%)	
	Controle (n=9)	1(0,75%)	1(0,75%)	1(0,75%)	0	6(4,5%)	1(0,75%)	0	1(0,75%)	0	
Outras (n=30)	Neuropática (n=11)	6(9,8%)	2(3,2%)	5(8,2%)	1(1,6%)	1(1,6%)	0	0	0	0	0,684
	Complexa (n=11)	3(2,9%)	0	1(0,97%)	2(1,9%)	4(3,8%)	5(4,8%)	2(1,9%)	0	1 (0,97%)	
	Controle (n=8)	1(0,75%)	1(0,75%)	1(0,75%)	0	5(3,75%)	2(1,5%)	0	1(0,75%)	0	

*Dados em frequências e porcentagens.

**ANOVA de um fator

***ANOVA: diferença entre os grupos de dor neuropática e dor complexa

****Antidepr.: antidepressivos; Neurolep.: neurolépticos; Anticonv.: anticonvulsivantes; Benzod.: benzodiazepínicos; Anti-hiper.: anti-hipertensivos; Tireoid.: tireoidianos; Relax.: relaxantes musculares; Anti-infl.: anti-inflamatórios; Analgés.: analgésicos comuns.

Alguns doentes utilizavam mais de um fármaco.

A utilização conjunta de antidepressivos com benzodiazepínicos alterou os seguintes limiares: vibratório (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,016$), ao frio (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,003$), ao calor (lado controle, $p=0,020$), tátil (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p<0,001$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,041$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,047$), limiar olfatório ($p=0,001$) e gustativo doce ($p<0,001$). Na comparação entre os grupos de dor facial complexa e controles houve diferença no limiar vibratório (lado

afetado, $p=0,005$, e lado controle, $p=0,017$), ao frio (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,013$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,032$) e limiar olfatório ($p=0,010$). Entretanto, somente o limiar elétrico foi significativo na comparação entre os grupos de estudo (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,003$).

Na associação entre neurolépticos e anticonvulsivantes, houve alteração no limiar vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,022$), ao frio (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,001$), tátil (lado afetado, $p=0,023$, e lado controle, $p=0,006$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,021$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,003$), limiar olfatório ($p=0,003$) e gustativo doce ($p=0,001$), salgado ($p=0,014$) e amargo ($p=0,022$). Na comparação por contraste entre os grupos de dor complexa e controle, houve diferença no limiar vibratório (lado afetado, $p=0,002$, e lado controle, $p=0,043$), ao frio (lado afetado, $p=0,006$, e lado controle, $p=0,020$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,026$) e limiar olfatório ($p=0,030$), e entre os grupos de estudo, somente nos limiares elétrico e gustativo doce ($p<0,011$).

Houve interação na análise multifatorial entre analgésicos comuns, anti-inflamatórios e relaxantes musculares com os limiares de algimetria profunda (lado afetado, $p=0,045$), vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,008$), ao frio (ambos os lados, $p<0,001$), ao calor (lado afetado, $p=0,015$), tátil (ambos os lados, $p<0,001$), na algimetria superficial (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,011$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,008$) e limiar olfatório ($p=0,001$). Na interação entre os grupos de dor complexa e controle houve diferença no limiar vibratório (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,028$), ao frio (lado afetado, $p=0,001$, e

lado controle, $p=0,005$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,036$), limiar olfatório ($p=0,024$) e gustativo doce ($p=0,045$). Apenas o limiar elétrico foi diferente na comparação entre os grupos de estudo (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,003$).

A associação entre anti-hipertensivos e tireoidianos relacionou-se com os limiares vibratórios (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,004$), ao frio (lado afetado, $p=0,003$, e lado controle, $p=0,008$), ao calor (lado afetado, $p=0,034$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,017$) e limiar olfatório ($p=0,003$). Na interação entre os grupos de dor complexa e controle houve diferença no limiar vibratório (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,008$), ao frio (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,002$), tátil (lado afetado, $p=0,038$, e lado controle, $p=0,039$), algimetria superficial (lado afetado, $p=0,014$), ao estímulo elétrico (lado afetado, $p<0,001$, e lado controle, $p=0,023$), no limiar olfatório e gustativo doce ($p<0,050$). Apenas o limiar elétrico permaneceu diferente na comparação entre os grupos de estudo (lado afetado, $p=0,001$, e lado controle, $p=0,003$).

6.DISSCUSSÃO

A avaliação clínica cuidadosa do paciente com dor orofacial complexa demonstra que é necessária uma abordagem minuciosa para compreender o quadro clínico apresentado. Na prática, a presença de morbididades locais e sistêmicas, que levam a procedimentos e ao uso de medicamentos, interfere na apresentação dos sintomas relacionados à dor, e deve-se considerar os mecanismos inflamatórios e neurais dessas condições que se sobrepõem no mesmo paciente. Além disso, doenças odontológicas frequentemente levam a terapêuticas invasivas e não invasivas que podem gerar modificações neuroplásticas trigeminais, alterando a apresentação clínica. O tratamento da dor crônica orofacial mostra-se muitas vezes sem sucesso, sendo um desafio ao profissional devido ao entrelaçamento desses aspectos na realidade clínica. Assim, é emergente a necessidade de mais pesquisas que compreendam o paciente complexo, com todas as variáveis clínicas que o compõem e que podem auxiliar na elucidação das interações entre as condições primárias e secundárias.

Neste trabalho, as características demográficas e álgicas corresponderam aos estudos previamente publicados, inclusive artigos anteriores deste grupo de pesquisa. A dor foi mais frequente em mulheres (Locker e Miller, 1994; Macfarlane, Blinkhorn et al., 2002; Siqueira, Teixeira et al., 2009; Sanders e Slade, 2011), e os descritores, fatores de melhora, fatores de piora e períodos da dor correspondem ao previamente descrito na literatura nacional e internacional (Grushka, 1987; Bouhassira, Attal et al., 2004; Benoliel e Eliav, 2008; Siqueira, Teixeira et al., 2009; Leeuw, 2010; de Siqueira, Teixeira et al., 2013; de Siqueira, Teixeira et al., 2014). As diferenças etárias e de distribuição de acordo com o sexo são inerentes a fatores epidemiológicos de prevalência dos diagnósticos incluídos neste trabalho, o que impede um

pareamento adequado. Entretanto, a interação dessas variáveis foi contemplada pela análise multivariada.

Compreende-se cada vez melhor a dor neuropática através dos sintomas e sinais sensitivos que a acompanham, sendo clara a definição atual que engloba alterações sensitivas determinantes no seu diagnóstico; entretanto, há algumas entidades nosológicas, como a dor facial idiopática persistente, a disfunção temporomandibular, a síndrome complexa de dor regional e a síndrome da ardência bucal, que permanecem controversas. Por essa razão, optou-se em separar os doentes em dois grupos, comparando aqueles que possuem critérios de dor neuropática bem estabelecidos com os demais, cujos achados sensitivos variam na literatura e não são conclusivos.

Neste estudo, os doentes com dor facial neuropática apresentaram maior intensidade de dor, caracterizada por descritores típicos da dor neuropática, como choque, pontada e queimação (Bouhassira, Attal et al., 2004). Através da análise da diferença entre os grupos quanto aos fatores de melhora e de piora, observou-se que medicamentos e atividades de lazer, descanso e espirituais promoveram mais alívio no grupo de dor neuropática, e este teve mais fatores de piora do que os doentes com dor facial complexa. Esses achados corroboram com a variabilidade das observações clínicas em doentes complexos, o que dificulta a determinação de critérios de diagnósticos específicos, levando à sobreposição de características e à necessidade de amplo treinamento profissional para que o diagnóstico seja realizado. Por essas razões, esses pacientes podem se tornar vítimas de iatrogenias e erros, bastante documentados na literatura (Taha, Tew et al., 1995; Bowsher, 2000; Prado, 2002; Siqueira, Nóbrega et al., 2004; Nóbrega, Siqueira et al., 2007; Benoliel e Eliav, 2008).

Os pacientes com dor facial complexa também tiveram maior prevalência de morbidades sistêmicas gastrointestinais, respiratórias e psiquiátricas, além de maior uso de medicamentos simultâneos quando comparados aos doentes com dor neuropática. A dor complexa parece apresentar características sindrômicas e funcionais de forma semelhante à síndrome fibromiálgica, condição dolorosa sistêmica (Bazzichi, Giacomelli et al., 2016). Esta é frequentemente associada à depressão, ansiedade (Alves, Zakka et al., 2016; Klaus, Fischer et al., 2016) e condições como a síndrome do cólon irritável, uma doença gastrointestinal funcional (Hungin, Becher et al., 2015). Na literatura, há muitas evidências que estão de acordo com o observado nesta amostra, como a alta prevalência de sintomas psiquiátricos associada à disfunção temporomandibular, síndrome da ardência bucal e dor facial idiopática persistente (Manfredini, Landi et al., 2003; Macfarlane, Kenealy et al., 2009; Wirz, Ellerkmann et al., 2010; Ciaramella, Paroli et al., 2013; Galli, Lodi et al., 2016). As doenças funcionais parecem ativar o sistema neuroimune (Boeckxstaens e Wouters, 2016), o que promove alterações inflamatórias sistêmicas e neurais, promovendo sensibilização periférica e/ou central. Isso é evidenciado nesta pesquisa através da associação de diversos limiares sensitivos com morbidades sistêmicas e dor facial. Esses dados inéditos reforçam a necessidade de uma abordagem diferenciada dos pacientes com dor facial complexa, de forma que as condições associadas sejam consideradas nos critérios diagnósticos, e para que sejam tratadas concomitantemente.

A avaliação sensitiva comparativa entre os grupos de doentes e controles demonstrou que os limiares álgicos, térmicos, mecânicos e olfativos foram maiores nos doentes com dor neuropática do que nos controles, o que

está de acordo com as pesquisas anteriores, inclusive quanto à influência de idade e sexo nesses parâmetros (Sinay, Bonamico et al., 2003; Alvarez, de Siqueira et al., 2007; Siviero, Teixeira et al., 2010; Ichida, Alvarenga da Silva et al., 2015; Mo, Zhang et al., 2015). Isso também está de acordo com os critérios diagnósticos para a dor neuropática (Merskey e Bogduk, 1994). Entretanto, os doentes com dor complexa também apresentaram diferenças nos limiares sensitivos quando comparados aos controles, especialmente o limiar à estimulação elétrica, que se apresentou alterado somente nesse grupo de doentes. Os mecanismos de sensibilização periférica e central oriundos da cronificação da dor e da interação sensitiva devem estar relacionados (Sessle, 2005), além da ativação neuroimune proveniente da presença de morbididades, já discutida anteriormente.

Embora o grupo de dor facial complexo seja misto, foram incluídas condições algícas crônicas com padrão semelhante de dor e sintomas associados. É comum observar ausência de sinais clínicos periféricos e dor miofascial primária ou secundária nesses doentes, levando ao estabelecimento de uma fisiopatologia mais central (Forssell, Tenovuo et al., 2007; Sakamoto, Shiiba et al., 2010; Siviero, Teixeira et al., 2011; Carvalho, Chaves et al., 2016; Parkitny, Wand et al., 2016; Yang, Baad-Hansen et al., 2016). A sugestão de classificação utilizada neste estudo abre caminho a futuras investigações quanto aos mecanismos de sensibilização envolvidos nas dores neuropáticas e não neuropáticas crônicas, bem como no delineamento de critérios diagnósticos precisos que incluam condições locais e/ou sistêmicas associadas, que também alteram a percepção sensitiva e promovem outros sinais e sintomas clínicos. A sensibilidade altera-se de acordo com a disfunção neural (Sessle, 2005; Siviero, Teixeira et al., 2011), mas também na presença

de diversos mediadores químicos inflamatórios (bradicinina, prostaglandina, citocinas), resultando em dor. A redução dos limiares somestésicos nos doentes deve estar relacionada com a sensibilização neural, tanto por mecanismos neuropáticos, mas, principalmente, por mecanismos inflamatórios (p. ex., hiperalgesia periférica) (Sessle, 2000). Deve-se destacar ainda que, quanto maior a intensidade da dor, menores esses limiares, reforçando essa hipótese e indicando que há mecanismos inflamatórios também na dor neuropática crônica.

Quanto à avaliação de morbidades odontológicas, houve maior prevalência de perdas dentárias nos doentes com dor neuropática, seguidos daqueles com dor complexa e controles, enquanto que estes últimos tiveram maior prevalência de cáries (possivelmente por terem mais dentes presentes na dentição). É possível que a maior frequência de perdas dentárias no grupo de dor neuropática (49,2%) esteja relacionada a extrações comuns nesses pacientes devido a dificuldades no diagnóstico diferencial, especialmente entre aqueles que possuem neuralgia idiopática do trigêmeo (Siqueira, Nóbrega et al., 2004). Como a dor neuropática apresentou-se mais intensa, é provável que ela também conduza o doente à maior procura de tratamentos, levando-o a procedimentos invasivos e perda dentária precoce (de Siqueira, Nobrega et al., 2004). Por fim, as ausências dentárias levam a alterações oclusais, mais comuns nos doentes com dor neuropática, comprometendo a mastigação, a deglutição e a nutrição, e podem também se referir à história anterior de doenças infecto-inflamatórias odontológicas graves, o que repercute local e sistemicamente.

Sabe-se que a presença de comorbidades álgicas inflamatórias, como a dor pulpar e a doença periodontal, podem participar como perpetuadores ou

agravantes da dor crônica craniofacial (Fabri, Siqueira et al., 2009; Siqueira, Teixeira et al., 2010). Neste estudo, observamos que os doentes com dor neuropática parecem ter maior intensidade de dor quando a condição periodontal está grave (além do edentulismo), o que deve estar relacionado à dificuldade de higiene bucal durante as crises; por outro lado, os doentes com dor complexa apresentaram maior intensidade de dor nos quadros periodontais mais leves, o que pode indicar sensibilização periférica e associação da morbidade local com a dor como um todo. Doenças odontológicas em geral levam à necessidade de tratamentos diversos, o que também se associou a alterações sensitivas trigeminais. A investigação de procedimentos invasivos e não invasivos prévios deve ser levada em conta para que os sinais e sintomas presentes sejam compreendidos devidamente, de acordo com o quadro clínico observado.

Dentre características mastigatórias funcionais, a amplitude de abertura bucal apresentou-se limitada em ambos grupos de estudos comparados aos controles; estes também apresentaram mais dor em articulação temporomandibular e na abertura bucal máxima. Por outro lado, os doentes com dor neuropática apresentaram maior frequência de bruxismo, cujos mecanismos de interação são obscuros, mas devem envolver circuitos trigeminais centrais. Este estudo está de acordo com trabalhos anteriores que mostram sensibilização musculoesquelética das estruturas faciais secundária à dor crônica presente (de Siqueira, da Nobrega et al., 2007).

Pode-se observar que havia maior número de ausências dentárias nos indivíduos que apresentavam maior quantidade de morbidades sistêmicas. O comprometimento nutricional decorrente dos problemas dentários, somado à dificuldade de alimentação pela própria presença da dor, pode agravar doenças

que necessitam de controle de dieta, como doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais e a *Diabetes mellitus* (Montal e Paulo, 2015), tornando mais complexo o entrelaçamento entre a dor crônica orofacial e morbidades locais e sistêmicas. Havendo maior dificuldade de controle dessas doenças devido à inflamação crônica ou à dieta, maiores quantidades de fármacos podem se tornar necessárias, o que agrava as queixas relacionadas à boca, como é o caso da xerostomia.

Há intensa convergência sensitiva craniana proveniente dos diversos tecidos que compõem a face e parte do crânio, incluindo as mucosas nasal e bucal, seios paranasais, ossos e músculos da face, dentes, córnea, dura-máter (Sessle 2005) e até a parte alta do sistema digestivo (Machado, 2006). Doenças otorrinolaringológicas podem atuar – como as infecções e inflamações crônicas orais –, sensibilizando o sistema trigeminal e aumentando a frequência de dor orofacial (Kaliner e Lemanske, 1992), o que é corroborado com as alterações de limiares observadas nos doentes desta amostra. A correlação entre doenças endocrinometabólicas e a dor facial pode relacionar-se aos papéis neurotrófico e inflamatório dos hormônios envolvidos (Craig e Stitzel, 2004; Zhang, Zhang et al., 2016). As alterações sensitivas nos doentes com morbidades cardiovasculares já foi descrita na literatura, estando relacionada à sensibilização de mecanorreceptores e alteração na expressão de canais de sódio (Chapleau, Li et al., 2001; Viggiano, Zagaria et al., 2009; Schubert, Fischer et al., 2016).

É importante destacar que, para que houvesse a possibilidade de ampla análise de variáveis neste estudo, foi necessária a inclusão de doentes com diagnósticos distintos nos grupos estudados. Embora esta seja uma limitação do trabalho, o caráter inédito de avaliação dessa amostra complexa torna-a

válida e precursora de futuras pesquisas que investiguem os achados aqui reportados. Os resultados deste estudo mostram que tanto morbididades sistêmicas quanto odontológicas associaram-se às características de dor e aos sinais sensitivos avaliados. O perfil de morbididades avaliadas foi diferente de acordo com o tipo de dor crônica avaliada (neuropática ou complexa), o que precisa ser levado em conta no diagnóstico e no tratamento dessas condições faciais.

7.CONCLUSÕES

Através deste estudo, conclui-se que:

1. Houve maior prevalência de ausências dentárias, limitação de abertura bucal e dor em articulação temporomandibular e em abertura bucal máxima nos doentes quando comparados aos controles; as ausências dentárias foram mais frequentes nos indivíduos com morbididades sistêmicas e os tratamentos dentários implicaram em alterações sensitivas;
2. Houve maior prevalência de morbididades gastrointestinais, respiratórias e psiquiátricas nos doentes com dor facial complexa quando comparados aos doentes com dor facial neuropática e controles, sendo que as morbididades sistêmicas se associaram à presença de dor e alterações sensitivas somestésicas e olfativas.

ANEXO 1

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0751/10

Título: AVALIAÇÃO SENSITIVA QUANTITATIVA DE DOENTES COM DOR OROFACIAL

Pesquisador Responsável: Manoel Jacobsen Teixeira / Sílvia Regina Dowgan T. de Siqueira

Pesquisador Executante: Sílvia Regina Dowgan T. de Siqueira / Mariana Yumi Takahashi Puerta

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: NEUROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 17/07/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 27.06.13 - Solicitação de prorrogação do projeto até 2015 + inclusão de Mariana Yumi Takahashi Puerta como executante do estudo, sob orientação de Sílvia Regina D. P. de Oliveira e co-orientação de Ana Miriam Velly, em tese de doutorado

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 17 de Julho de 2013

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Órcio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 8º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
SS 11 2661-7585 - SS 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | maria.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO 2

Ficha Clínica da Equipe de Dor Orofacial /ATM
Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas – FMUSP

Nome: _____ RGHC: _____ Sexo: _____
 Dentista: _____ Tel: _____ Data: _____ Procedência: _____
 Idade: _____ Altura: _____ Peso: _____ Profissão: _____
 Cor: () B () N () Outra: _____
 Estado civil: _____ O paciente está: () Só () acompanhado por () cadeira de rodas
 I. ANAMNESE – CARACTERÍSTICAS DA DOR

1- QP (Qual é sua queixa?) _____

2- Há quanto tempo você tem essa dor?: () Dias () Meses () Anos 3- Periodicidade: () Diária () 2-3x sem () Sem () Quinze () Mensal.

4- Período do dia que tem dor: () M () T () N () Indiferente 5- Como ela aparece?: () Espontânea: () S () N; () Provocada: () N () S – Como? _____ 6- Quanto tempo dura a sua dor? () segs () min () horas () dias () Outro

7- Tipo (característica) da dor: () Pontada () Peso () Queimor () Choque () Latejante () Contínua () Outro: _____

8- Intensidade da dor: () fraca () moderada () forte 9- Nota de 0-10: ____ 10- Essa dor te acorda durante o sono? () N () S

11- Período do dia em que a dor é pior: () M () T () N () Sono () Indiferente () Outro: _____

13- Sabe o que iniciou a sua dor? () N () S – Como? _____

14- O que piora a sua dor? _____

15- O que acalma a sua dor? _____

16- Tratamentos realizados para a dor e melhora (M, PM, SM) _____

17- Possui o hábito de morder: () língua () bochecha () lábio () objetos: _____

18- Você mastiga do lado: () D () E () na frente () bil (dos 2 lados) 19- Você acha que sua mastigação é: () boa () ruim () péssima () não sabe () causa dor – Onde? _____

2

0- Ao acordar sente alguma dor em seu

corpo? () N () S: () rosto () ouvido () cabeça () dentes () pescoço () corpo () Outro

21- Sente o rosto cansado com frequência: () N () S: () ao acordar () ao mastigar () ao falar () ao sorrir () outro _____

22- Sabe se range os dentes: () à noite () de dia () não sabe () N () S: Quem disse? _____

23- Sente ruídos na: () face () cabeça () N () S – Lado? _____ Quando? () AB () fala () mastiga () outro _____

24- Tem dor provocada por algum movimento da boca? () N () S: () AB () Protrusão () LaterD () LaterE () Outro _____

25- Tem dor de ouvido? () N () S: Lado? () D () E Passou pelo médico (ORL)? () N () S –

O que ele disse _____

26- Tem dor de cabeça? (N) (S: Onde? _____)
 27- Passou pelo médico (Neuro)? (N) (S - O que ele disse ou receitou? _____)
 28- Tem dor no corpo: (N) (S: Onde? _____)
 29- Passou pelo médico? (N) (S - Qual? _____, O que ele disse ou receitou? _____)

30- Teve algum acidente, cirurgia ou doença grave? (N) (S - Qual, como e onde afetou seu corpo? _____)

12- Mostre onde é a sua dor: _____ (D) (E) (Bilateral); e as dores do seu corpo.

III. ANTECEDENTES MÉDICOS PESSOAIS:

(A) Artrite reumatóide

(S) Sinusite

(F) Fibromialgia

(C) Coração

(R) Rinite alérgica

(P) Parkinson

(H) Herpes zoster (cobreiro)

(B) Bronquite

(P) Pressão alta (HAS)

(A) Asma

(D) Doença renal (rins)

31- Tratou-se de alguma destas doenças:

(H) Hepatite

(O) Outra: _____

(D) Diabetes

(D) Demência (AVC)

(D) Depressão

(G) Gastrite

(A) Amigdalite

(E) Enxaqueca

(Ú) Úlcera

(I) Infecções

32- Está em tratamento médico atual? Doenças que tem e remédios que usa: _____

IV. ASPECTOS PSICOLÓGICOS

33- Comportamento durante a consulta: _____

V. EXAME FÍSICO:

34- Face: (A) Assimetria facial (P) Prognatismo (L) Laterognatismo - D E Hipertrófia: (M) Masseter (T) Temporal - (D) (E)

35- Pele da Face: _____

36- Linfonodos: _____

37- Mucosa oral: _____

38- Língua: _____

39- Alterações neurológicas: _____

40- Periodonto: _____

41- Dentes:

42- Percussão (Vert e Horiz) (0 a 3): 18 17 16 15 14 13 12 11 21 21 23 24 25 26 27 28

43- Ausências dentárias (I): 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

44- Interferências oclusais

45- Mordida aberta: (S) (N) 46- Mordida cruzada: (A) Ant (P) Post - (D) (E) 47- Sobremordida profunda: (N) (S - (A) (B) (C)

48- Desgates dentários: (N) (S - (I) Incisais (1/3 Incisal (1/3 médio (1/3 cervical 49- Angle: (CI) I (CI) II (CI) III

50- Desdentado Total: (S) Sup (I) Inf (D) Duplo 51- PPR: (N) (S - Qual: _____ 52- Perda de DV: (N) (S - ____mm 53- Tempo de uso de PT: ____; 54- Tempo da PT atual: ____; 55- Tempo de uso da PPR: ____

56- Movimentos mandibulares: AB: ____mm - (sem dor - (com dor - local: ____P: ____+____mm - (sem dor (com dor - local ____; LD: ____mm - (sem dor (com dor - local: ____; LE: ____mm - (sem dor (com dor - local

____ Linha Média: DUM: ____mm (E) (D) DUMa: ____mm - (E) (D)

57- Ruídos na ATM: (A) Ausentes (P) POP (C) Crepitação (D) (E) Estão D - (IA) (MA) (FA) (IF) (MF) (FF)

Estão E - (IA) (MA) (FA) (IF) (MF) (FF)

58- Palpação da ATM e dos músculos da mastigação e do pescoço:

ATM ou Músculos	Dir	Esq	Obs.
ATM –pólo lateral			
ATM – pólo posterior			
Masseter Inferior			
Masseter Médio			
Masseter Superior			
Masseter Intra-Oral			
Temporal Anterior			
Temporal Médio			
Temporal Posterior			
Temporal Intra-Oral			
Digástrico anterior			
Digástrico posterior			
ECM superior			
ECM médio			
ECM inferior			
Esplânio cervical			
Esplânio da cabeça			
Suboccipitais			
Trapézio ombro			
Trapézio pescoço			

59- Movimentos cervicais dolorosos? (N) (S – rotação E (extensão) (flexão obs: _____

60- Rx, exames ou interconsultas solicitadas: _____

61- Hipótese Diagnóstica para a dor (CID): _____

62- Diagnóstico secundário (CID): _____

63- Diagnóstico final (dor): _____

64- Tratamento sugerido para a dor: _____

9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarez FK, de Siqueira SR, Okada M, Teixeira MJ, de Siqueira JT. Evaluation of the sensation in patients with trigeminal post-herpetic neuralgia. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(6):347-50.

Alvarez FK. Neuralgia pós-herpética trigeminal: avaliações clínica e de sensibilidade orofacial [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

Alves B, Zakka TM, Teixeira MJ, Kaziyama HH, Siqueira JT, Siqueira SR. Depression, sexuality and fibromyalgia syndrome: clinical findings and correlation to hematological parameters. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(11):863-8.

Andersen SW-P, J. The prevalence of persistent pain in a Danish population. *Pain.* 1987;4(Suppl.):S332.

Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25.

Arap A, Siqueira SR, Silva CB, Teixeira MJ, Siqueira JT. Trigeminal pain and quantitative sensory testing in painful peripheral diabetic neuropathy. *Arch Oral Biol.* 2010;55(7):486-93.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86.

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-45.

Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):S763-72.

Barros; MBA, César; CLG, Carandina; L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Cienc Saude Coletiva.* 2006;11(4):911-26.

Bartoshuk LM, Beauchamp GK. Chemical senses. *Annu Rev Psychol.* 1994;45:419-49.

Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses.* 2005;30 Suppl 1:i218-9.

Bartoshuk LM. Clinical psychophysics of taste. *Gerodontology.* 1988;4(5):249-55.

Bateman L, Sarzi-Putini P, Burbridge CL, Landen JW, Masters ET, Bhadra Brown P, et al. Burden of illness in fibromyalgia patients with comorbid depression. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl 96):S106-13.

Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review 2016: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S145-9.

Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2089-100.

Benoliel R, Eliav E. Neuropathic orofacial pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20(2):237-54.

Benoliel R, Kahn J, Eliav E. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Dis*. 2012;18(4):317-32.

Benoliel R, Wilensky A, Tal M, Eliav E. Application of a pro-inflammatory agent to the orbital portion of the rat infraorbital nerve induces changes indicative of ongoing trigeminal pain. *Pain*. 2002;99(3):567-78.

Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett*. 2008;443(1):41-5.

Boeckxstaens GE, Wouters MM. Neuroimmune factors in functional gastrointestinal disorders: a focus on irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Dec 27. doi: 10.1111/nmo.13007. [Epub ahead of print].

Borges CM, Cascaes AM, Fischer TK, Boing AF, Peres MA, Peres KG. [Dental and gingival pain and associated factors among Brazilian adolescents: an analysis of the Brazilian Oral Health Survey 2002-2003]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(8):1825-34.

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-57.

Bowsher D. Trigeminal neuralgia: a symptomatic study of 126 successive patients with and without previous interventions. *PainClinic*. 2000;12(2):93-101.

Bradley RM, Grabauskas G. Neural circuits for taste. Excitation, inhibition, and synaptic plasticity in the rostral gustatory zone of the nucleus of the solitary tract. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;855:467-74.

Brand G. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(7):908-17.

Brasil. Ministério da Saúde. Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Brasília; 2004.

Buck LB. Olfacção e gustação: os sentidos químicos. In: Kandel ER, Schwartz JH, Thomas J, editors. *Princípios da Neurociência*. 4^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p. 245-366.

Carvalho GF, Chaves TC, Florencio LL, Dach F, Bigal ME, Bevilacqua-Grossi D. Reduced thermal threshold in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2016;43(6):401-8.

Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am.* 1990;13(4):597-612.

Castro AR, Siqueira SR, Perissinotti DM, Siqueira JT. Psychological evaluation and cope with trigeminal neuralgia and temporomandibular disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3B):716-9.

Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JT, et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1479-85.

Cestari JAF. Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer: prevalência de infecção bucal e níveis séricos de parâmetros inflamatórios [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):902-14.

Changsu Han, Chi-In Pae. Pain and depression: a neurobiological perspective of their relationship. *Psychiatry Investig.* 2015;12(1):1-8.

Chao CC, Hsieh SC, Yang WS, Lin YH, Lin WM, Tai TY, et al. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(8):612-20.

Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:1-19.

Ciaramella A, Paroli M, Lonia L, Bosco M, Poli P. Biopsychosocial aspects of atypical odontalgia. *ISRN Neurosci.* 2013;2013:413515. doi: 10.1155/2013/413515.

Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract.* 2002;56(1):53-6.

Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:1-32.

Craig CR, Stitzel RE, editors. *Farmacologia moderna com aplicações clínicas.* 6a ed Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005.

De Seta D, Mancini P, Minni A, Prosperini L, De Seta E, Attanasio G, et al. Bell's palsy: symptoms preceding and accompanying the facial paresis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:801971. doi: 10.1155/2014/801971.

- de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JT, et al. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(4):823-9.
- Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med.* 2009;10(7):1260-9.
- Doretto D. Fisiopatologia Clínica do Sistema Nervoso: fundamentos da semiologia. 2ª. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Doty RL. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol.* 2009;29(1):74-81.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain.* 1996;67(2-3):241-51.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(2):376-86.
- Fabri GM, Savioli C, Siqueira JT, Campos LM, Bonfa E, Silva CA. [Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases]. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(4):311-7.
- Fabri GM, Siqueira SR, Simione C, Nasri C, Teixeira MJ, Siqueira JT. Refractory craniofacial pain: is there a role of periodontal disease as a comorbidity? *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2B):474-9.
- Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res.* 2000;122:245-53.
- Forssell H, Tenovuo O, Silvoniemi P, Jaaskelainen SK. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology.* 2007;69(14):1451-9.
- Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4 Suppl):S156-72.
- Galhardoni R. Avaliação e tratamento de pacientes com dor facial atípica através da estimulação magnética transcraniana repetitiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
- Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2016 Apr 27. pii: 0333102416646769. [Epub ahead of print].
- Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement.* 2006;2(2):110-7.
- Goenka A, Aziz M, Riley P, Vassallo G. Complex regional pain syndrome involving the face following snowball injury. *Eur J Pediatr.* 2014;173(3):397-400.

- Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma*. 2017;5:2.doi: 10.1186/s41038-016-006604.
- Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. [Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):255-61.
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag*. 2003;8(3):133-5.
- Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63(1):30-6.
- Guangju Yang , Baad-Hansen L, Kelun Wang, Kaiyuan Fu, Qiu-Fei Xie, Svensson P. Somatosensory abnormalities in Chinese patients with painful temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2016;17:31. doi: 10.1186/s10194-016-0632-y.
- Guasti L, Zanotta D, Petrozzino MR, Grimoldi P, Diolisi A, Garganico D, et al. Relationship between dental pain perception and 24 hour ambulatory blood pressure: a study on 181 subjects. *J Hypertens*. 1999;17(12 Pt 2):1799-804.
- Haanpaa M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(1):50-8.
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontol 2000*. 2005;38:9-12.
- Handwerker HO. Chapter 3 Nociceptors: neurogenic inflammation. *Handb Clin Neurol*. 2006;81:23-33.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- Heikinheimo K, Salmi K, Myllarniemi S, Kirveskari P. Symptoms of craniomandibular disorder in a sample of Finnish adolescents at the ages of 12 and 15 years. *Eur J Orthod*. 1989;11(4):325-31.
- Heir GM, Nasri-Heir C, Thomas D, Puchimada BP, Khan J, Eliav E, et al. Complex regional pain syndrome following trigeminal nerve injury: report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(6):733-9.
- Hungin AP, Becher A, Cayley B, Heidelbaugh JJ, Muris JW, Rubin G, et al. Irritable bowel syndrome: an integrated explanatory model for clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(6):750-63.
- Ichida MC, Alvarenga da Silva L, Teixeira MJ, de Siqueira JT, de Siqueira SR. Functional and sensory evaluation of patients with idiopathic trigeminal neuralgia: comparison with controls. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;130:114-21. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.12.024.
- Ichida MC, de Almeida AN, da Nobrega JC, Teixeira MJ, de Siqueira JT, de Siqueira SR. Sensory abnormalities and masticatory function after

- microvascular decompression or balloon compression for trigeminal neuralgia compared with carbamazepine and healthy controls. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1315-23.
- Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovuo O, Forssell H. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology*. 2004;62(11):1951-7.
- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967;26(1):Suppl:159-62.
- Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):1-11.
- Johnston SS, Udall M, Alvir J, McMorrow D, Fowler R, Mullins D. Characteristics, treatment, and health care expenditures of Medicare supplemental-insured patients with painful diabetic peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia, or fibromyalgia. *Pain Med*. 2014;15(4):562-76.
- Kaliner M, Lemanske R. Rhinitis and asthma. *JAMA*. 1992;268(20):2807-29.
- Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-50.
- Kandelman D, Petersen PE, Ueda H. Oral health, general health, and quality of life in older people. *Spec Care Dentist*. 2008;28(6):224-36.
- Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol*. 1990;27(1):89-95.
- Kitai N, Takada K, Yasuda Y, Verdonck A, Carels C. Pain and other cardinal TMJ dysfunction symptoms: a longitudinal survey of Japanese female adolescents. *J Oral Rehabil*. 1997;24(10):741-8.
- Klaus K, Fischer S, Doerr JM, Nater UM, Mewes R. Classifying Fibromyalgia Syndrome as a Mental Disorder?-An Ambulatory Assessment Study. *Int J Behav Med*. 2016 Oct 18 [Epub ahead of print].
- Koutris M, Visscher CM, Lobbezoo F, Naeije M. Comorbidity negatively influences the outcomes of diagnostic tests for musculoskeletal pain in the orofacial region. *Pain*. 2013;154(6):927-32.
- Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res*. 2007;42(3):274-82.
- Lee BJ, Naclerio RM, Bochner BS, Taylor RM, Lim MC, Baroody FM. Nasal challenge with allergen upregulates the local expression of vascular endothelial adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6 Pt 1):1006-16.
- Leeuw Rd. Orofacial Pain: guidelines for assesment, diagnosis and management. 5nd. São Paulo: Quintessence; 2010.

- Locker D, Miller Y. Subjectively reported oral health status in an adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22(6):425-30.
- Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-17.
- Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WP, Zitman FG, et al. Cluster headache and depression. *Neurology.* 2016;87(18):1899-906.
- Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and Neurogenic Mechanisms in Oral and Periodontal Inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(2):82-98.
- Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain.* 2005;113(3):386-94.
- Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Association between female hormonal factors and oro-facial pain: study in the community. *Pain.* 2002;97(1-2):5-10.
- Macfarlane TV, Kenealy P, Kingdon HA, Mohlin B, Pilley JR, Mwangi CW, et al. Orofacial pain in young adults and associated childhood and adulthood factors: results of the population study, Wales, United Kingdom. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(5):438-50.
- Machado ABM. *Neuroanatomia Funcional.* São Paulo: Atheneu; 2006.
- Madeira MC. *Anatomia da face: bases anatomofuncionais para a prática odontológica.* 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 2013.
- Manfredini D, Landi N, Bandettini Di Poggio A, Dell'Osso L, Bosco M. A critical review on the importance of psychological factors in temporomandibular disorders. *Minerva Stomatol.* 2003;52(6):321-6.
- Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* 2nd. Seattle: IASP; 1994.
- Mo X, Zhang J, Fan Y, Svensson P, Wang K. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome--a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain.* 2015;16:84. doi: 10.1186/s10194-015-0565-x
- Montal AC, Paulo RB. Doenças endocrinológicas. In: Martins MA, editor. *Manual de residente de Clínica Médica.* Barueri: Manole; 2015.
- Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(2):241-8.
- Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia.* 2011;31(15):1542-8.

- Munhoz WC, Teixeira MJ, Siqueira JTT. Complexo sensitivo trigeminal. Dor é coisa séria. 2008;4(1):2-19.
- Nader F, Costa JSD, Nader GA, Motta GLCZ. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil: estudo de base populacional. Arq Gastroenterol. 2003(40):31-4.
- Nebuchennykh M, Loseth S, Mellgren SI. Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. Eur J Neurol. 2010;17(1):67-72.
- Nóbrega JCM, Siqueira SRDT, Siqueira JTT, Teixeira MJ. Differential Diagnosis in Atypical Facial Pain. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(2-A):256-61.
- Okeson JP. Bell's Orofacial Pains: the clinical management of orofacial pain. 6th ed. Illinois: Quintessence; 2006.
- Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(6):808-11.
- Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract. 2002;19(5):471-5.
- Parkitny L, Wand BM, Graham C, Quintner J, Moseley GL. Interdisciplinary Management of Complex Regional Pain Syndrome of the Face. Phys Ther. 2016;96(7):1067-73.
- Prado EFGB. Dor facial atípica: caracterização de uma amostra baseada na avaliação multidisciplinar: proposta de classificação baseada em estudo clínico e em exames complementares [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
- Puerta MYTG, Fajarra FJC, Savioli C, Siqueira JTT. Profile of orofacial pain patients evaluated at Brazilian tertiary hospital. 14th Congress on Pain; Milan 2012.
- Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Roytta M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome--results of a pilot study. Oral Dis. 2016;22(4):338-44.
- Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(7):1250-4.
- Rasmussen OC. Painful traumatic neuromas in the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980;49(3):191-5.
- Raviv JR, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and olfactory dysfunction. Adv Otorhinolaryngol. 2006;63:108-24.
- Rawson NE. Olfactory loss in aging. Sci Aging Knowledge Environ. 2006;2006(5):pe6.

- Reznik M. [Structure and functions of the cutaneous nervous system]. *Pathol Biol (Paris)*. 1996;44(10):831-7.
- Rolim TS. A infecção odontogênica e sua associação com a doença de Alzheimer [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.
- Rydzewski B, Pruszeicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):323-6.
- Sakamoto E, Shiiba S, Noma N, Okada-Ogawa A, Shinozaki T, Kobayashi A, et al. A possible case of complex regional pain syndrome in the orofacial region. *Pain Med*. 2010;11(2):274-80.
- Sakata RK, Gozzani JL, Geretto P. Distrofia simpática reflexa: estudo clínico. *Rev Bras Med*. 1990;47(9):419-21.
- Sanders AE, Slade GD. Gender modifies effect of perceived stress on orofacial pain symptoms: National Survey of Adult Oral Health. *J Orofac Pain*. 2011;25(4):317-26.
- Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003;103(1-2):199-207.
- Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(4):180-4.
- Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, Klein BE, Klein R, Tweed TS, et al. Sensory Impairments and Risk of Mortality in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Mar 4. pii: glw036. [Epub ahead of print].
- Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(1):57-91.
- Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(4):117-36.
- Sherrington C. The integrative action of the nervous system. 2nd. New Haven: Yale; 1947.
- Silva LA. Avaliação trigeminal somestésica, gustativa, olfativa e salivar em diferentes faixas etárias [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
- Silva-Junior JB. As doenças transmissíveis no Brasil: tendências e novos desafios para o Sistema Único de Saúde. In: Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília; 2009.
- Simons DG, Travell JG, Simons LS. Dor e disfunção miofascial. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Sinay VJ, Bonamico LH, Dubrovsky A. Subclinical sensory abnormalities in trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2003;23(7):541-4.

Siqueira J, Teixeira M. *Dores orofaciais: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Artes Médicas; 2012.

Siqueira JTT, Dias PV, Siqueira SRDT. Nerve injury, sensorial abnormality, and persistent pain after dental implant procedures: should I remove the implant? *Implantnews*. 2011;8(5):619-24.

Siqueira JTT, Marcolin MA, Teixeira MA, Siqueira SRDT. Persistent atypical odontalgia treated with transcranial magnetic stimulation: case report. *Rev Dor*. 2010;11(3):259-61.

Siqueira JTT. Dores dentárias difusas/Odontalgia atípica. In: Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor orofacial: diagnóstico, terapêutica e qualidade de Vida*. Curitiba: Maio; 2001. p. 243-53.

Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience*. 2009;164(2):573-7.

Siqueira SR, Nobrega JC, Siqueira JT, Teixeira MJ. Frequency of postoperative complications after balloon compression for idiopathic trigeminal neuralgia: prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(5):e39-45.

Siqueira SR, Nobrega JC, Teixeira MJ, Siqueira JT. Masticatory problems after balloon compression for trigeminal neuralgia: a longitudinal study. *J Oral Rehabil*. 2007;34(2):88-96.

Siqueira SR, Nobrega JC, Valle LB, Teixeira MJ, Siqueira JT. Idiopathic trigeminal neuralgia: clinical aspects and dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(3):311-5.

Siqueira SR, Okada M, Lino AM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Proposal for a standardized protocol for the systematic orofacial examination of patients with Hereditary Sensory Radicular Neuropathy. *Int Endod J*. 2006;39(11):905-15.

Siqueira SR, Siviero M, Alvarez FK, Teixeira MJ, Siqueira JT. Quantitative sensory testing in trigeminal traumatic neuropathic pain and persistent idiopathic facial pain. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(3):174-9.

Siqueira SR, Teixeira MJ, de Siqueira JT. Severe psychosocial compromise in idiopathic trigeminal neuralgia: case report. *Pain Med*. 2010;11(3):453-5.

Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery. *Eur J Dent*. 2009;3(3):207-12.

Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Orofacial pain and sensory characteristics of chronic patients compared with controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(6):e37-45.

- Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Somatosensory investigation of patients with orofacial pain compared with controls. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(4):376-81.
- Siqueira SR, Vilela TT, Florindo AA. Prevalence of headache and orofacial pain in adults and elders in a brazilian community: an epidemiological study. *Gerodontology*. 2015;32(2):123-31.
- Siqueira SRDT, Nóbrega J, Valles LBS, Teixeira MJ, Siqueira JTT. Idiopathic Trigeminal Neuralgia: Clinical aspects and dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*. 2004;98(3):311-5.
- Siviero M, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Siqueira SR. Somesthetic, gustatory, olfactory function and salivary flow in patients with neuropathic trigeminal pain. *Oral Dis*. 2010;16(5):482-7.
- Siviero M, Teixeira MJ, Siqueira JT, Siqueira SR. Central mechanisms in burning mouth syndrome involving the olfactory nerve: a preliminary study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):509-12.
- Spencer CJ, Gremillion HA. Neuropathic orofacial pain: proposed mechanisms, diagnosis, and treatment considerations. *Dent Clin North Am*. 2007;51(1):209-24.
- Taha JM, Tew Jr JM, Buncher CR. A prospective 15-year follow up of 154 consecutive patients with trigeminal neuralgia treated by percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy. *J Neurosurg*. 1995;83(6):989-93.
- Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155-60.
- Takenoshita M, Sato T, Kato Y, Katagiri A, Yoshikawa T, Sato Y, et al. Psychiatric diagnoses in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia referred from psychiatric to dental facilities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:699-705.
- Teixeira MJ, Braun-Filho JL, Márquez JO, Lin TY, editores. *Dor - Contexto Interdisciplinar*. Curitiba: Maio; 2003.
- Teixeira MJ, Siqueira SR, Almeida GM. Percutaneous radiofrequency rhizotomy and neurovascular decompression of the trigeminal nerve for the treatment of facial pain. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(4):983-9.
- Thompson T, Correll CU, Gallop K, Vancampfort D, Stubbs B. Is Pain Perception Altered in People With Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis of Experimental Pain Research. *J Pain*. 2016;17(12):1257-72.
- Togias A, Naclerio RM, Proud D, Pipkorn U, Bascom R, Iliopoulos O, et al. Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(5 Pt 1):782-90.
- Toyoshina M, Ito G, Gouveia N. Morbidade por doenças respiratórias em pacientes hospitalizados em São Paulo/SP. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51:209-13.

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
- Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2008;140(3):405-10.
- Truini A, Haanpaa M, Provitera V, Biasiotta A, Stancanelli A, Caporaso G, et al. Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Front Neuroanat*. 2015;9:105. doi: 10.3389/fnana.2015.00105.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*. 1994;79(6):981-91.
- Velly AM, Look JO, Carlson C, Lenton PA, Kang W, Holcroft CA, et al. The effect of catastrophizing and depression on chronic pain-a prospective cohort study of temporomandibular muscle and joint pain disorders. *Pain*. 2011;152(10):2377-83.
- Viacava F. Acesso e uso de serviços de saúde pelos brasileiros. *Radis*. 2010;96:12-19.
- Viggiano A, Zagaria N, Passavanti MB, Pace MC, Paladini A, Aurilio C, et al. New and low-cost auto-algometry for screening hypertension-associated hypoalgesia. *Pain Pract*. 2009;9(4):260-5.
- Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1988;32(2):173-83.
- Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(5):865-76.
- WHO. World Health Survey Results. Geneva: Who; 2010.
- Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc*. 2000;66(11):594-7.
- Willis WD, Jr. The role of TRPV1 receptors in pain evoked by noxious thermal and chemical stimuli. *Exp Brain Res*. 2009;196(1):5-11.
- Wirz S, Ellerkmann RK, Buecheler M, Putensen C, Nadstawek J, Wartenberg HC. Management of chronic orofacial pain: a survey of general dentists in german university hospitals. *Pain Med*. 2010;11(3):416-24.
- Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, Weerahandi HM, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci*. 2002;22(17):7746-53.
- Yan Zhang, Bing-Chang Zhang, Jin Xu, Meng Zhao, Zhe Wang, Yong-Feng Song, et al. Thyroxine therapy ameliorates serum levels of eicosanoids in

Chinese subclinical hypothyroidism patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(5):656-63.

Yilmaz Z, Egbuniwe O, Renton T. The Detection of Small-Fiber Neuropathies in Burning Mouth Syndrome and Iatrogenic Lingual Nerve Injuries: use of quantitative sensory testing. *J Oral Facial Pain Headache.* 2016;30(2):87-98.

Zakrewska J, Hamlyn P. *Facial Pain.* Seattle: IASP; 1999.

Zelenka M, Schafers M, Sommer C. Intraneural injection of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain. *Pain.* 2005;116(3):257-63.