

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

MARIA EMILIA SERVIN BERDEN

**COMPARAÇÃO DE DIFERENTES MÉTODOS NA
DETERMINAÇÃO DA MODULAÇÃO CONDICIONADA DA
DOR (CPM, EM INGLÊS) EM INDIVÍDUOS
ASSINTOMÁTICOS E INDIVÍDUOS COM DOR MIOFASCIAL
MASTIGATÓRIA CRÔNICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL
OBSERVACIONAL**

BAURU
2022

MARIA EMILIA SERVIN BERDEN

Comparação de diferentes métodos na determinação da modulação condicionada da dor (CPM, em inglês) em indivíduos assintomáticos e indivíduos com dor miofascial mastigatória crônica: um estudo transversal observacional

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Reabilitação Oral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti

BAURU
2022

Servin Berden, Maria Emilia

Comparação de diferentes métodos na determinação da modulação condicionada da dor (CPM, em inglês) em pacientes assintomáticos e pacientes com dor miofascial mastigatória crônica: um estudo transversal observacional. -- Bauru, 2022.

68 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Rodrigues Conti

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 5.222.985.
Data: 03/02/2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ***aos meus pais Edgar e Ninfa***, por me apoiarem sempre de todas as formas possíveis, por me permitir cumprir meus sonhos e alcançar meus objetivos e por ser um exemplo para mim de excelência, perseverança e responsabilidade. Não tenho como agradecer todo o sacrifício que fizeram por mim, sem vocês eu jamais iria conseguir todas essas conquistas. Eu devo tudo a vocês. Obrigada por me darem asas para voar e sonhar! Espero que algum dia eu consiga ser pelo menos a metade do que vocês são, tanto na área profissional quanto como ser humano. Tudo isto foi por e para vocês. Obrigada por tanto! Amo vocês!

Ao meu irmão Edgar, pelo apoio, parceria e carinho ao longo desses anos. Minhas conquistas também são suas. Amo você!

Aos meus avós Ninfa e Victor Hugo (in memoriam), porque eu sei que eles se sentiriam muito orgulhosos de mim por eu ter alcançado esse objetivo tão grande e prezado. Mesmo não estando comigo fisicamente eu levo vocês sempre no meu coração. ***Ao meu avô Irineo***, pelo carinho e palavras de amor que o senhor sempre me ofereceu, amo muito você. ***À minha avó Yolanda***, que é como uma segunda mãe para mim. Agradeço muito a senhora por ter me ensinado tanto ao longo da minha vida e por me dar esse amor tão puro e incondicional que foi essencial para ser quem sou hoje em dia. Amo muito você!

Aos meus padrinhos Martín e Laura, obrigada por todo o carinho e apoio ao longo da minha vida, por me tratarem como uma filha, sempre preocupados comigo e comemorando minhas conquistas como se fossem suas. Vocês são muito importantes para mim. Amo vocês!

Aos meus tios e primos, por me apoiarem e torcerem sempre por mim. Obrigada por todo o carinho!

AGRADECIMENTOS

À toda **minha família** pelo carinho e apoio que eu senti desde sempre. Vocês são parte desta conquista. Espero poder retribuir todo o amor que vocês sempre me deram. Amo vocês!

Ao meu namorado **Adrián**, porque seu apoio foi muito importante para mim durante esses anos. Obrigada por me aceitar como eu sou e por me apoiar em todos meus sonhos, sempre com uma palavra de encorajamento em momentos difíceis e sempre torcendo pelo meu sucesso. Sem você tenho certeza que esse caminho teria sido muito mais difícil. Amo você e nossa parceria!

À minha querida amiga **Lorena**, que muito mais que uma amiga posso falar dela como uma irmã. Sou muito feliz que possamos percorrer esse caminho juntas há 10 anos já, e feliz também de que a gente continua essa caminhada para alcançar nossos sonhos, agora dentro da FOB USP, mesmo não sendo dentro da mesma área. Você foi e será sempre uma pessoa muito especial para mim. Obrigada por toda a parceria, ensinamentos, amizade e carinho. Amo você!

À minha querida amiga **Mariana**, minha dupla durante toda a graduação. Obrigada por essa amizade sincera e leal durante todos esses anos. Sempre com um conselho que acalma e palavras de incentivo, que me ajudaram muito em vários momentos da minha vida. Amo você!

Aos meus queridos amigos da vida toda, **Horacio, Guillermo, Lizzy, Cecilia, Nadia, Silvana e Belén**, por torcerem sempre por mim, pela amizade e carinho há tantos anos. Amo vocês!

À minha querida amiga **Lena**, pela amizade sincera e parceria que compartilhamos desde que chegamos a Bauru para fazer a especialização de prótese na FOB USP. Seu apoio e ajuda foram fundamentais para mim. Eu nunca irei esquecer disso. Amo você!

À minha querida amiga **Gabriela**, colega de mestrado e dupla da clínica. Sou muito grata pela sua presença na minha vida. Obrigada por tudo o que me ensinou, por todos os conselhos e por torcer sempre por mim. Juntas conquistamos e continuaremos conquistando ainda várias metas. Obrigada por tudo! Amo você!

À minha querida amiga **Tatiana**, colega de mestrado e dupla de pesquisa. Você mais que ninguém sabe tudo o que passamos nesses anos de mestrado para começar o nosso tão prezado projeto de pesquisa. Obrigada pela amizade, pelos

ensinamentos e pela parceria nesses anos. Que venham mais conquistas para nós duas na área que tanto amamos. Amo você!

À minha grande amiga **Raphaelle**, colega de mestrado e vizinha no prédio. Obrigada pela amizade tão sincera que a gente construiu nesses anos, pelos sábios conselhos, pelos cafés, risadas e momentos compartilhados. Amo você!

As amigas **Sandy, Laura, Camila, Letícia e Amanda**, pela convivência durante o Mestrado. Aprendi muito de cada uma de vocês e sou e serei sempre muito grata por ter coincido com vocês na mesma turma. Amo vocês!

Aos meus queridos **amigos e colegas da turma do mestrado**, “a turma COVID”. Obrigada pelos momentos que vivemos, pela experiência e vivência compartilhada. Aprendi muito com cada um de vocês e por isso serei por sempre grata. Amo vocês!

Aos colegas, amigos e professores do **Bauru Orofacial Pain Group**, muito obrigada por participar da minha formação como profissional na área de DTM. Obrigada pela convivência, pelos ensinamentos e aprendizados por parte de todos os que formam esse grupo de profissionais tão maravilhoso e que admiro tanto.

À Faculdade de Odontologia de Bauru, na pessoa da diretora, **Profa. Dra. Marília Afonso Rabelo Buzalaf**.

À Comissão do Programa de Pós-Graduação, na pessoa do presidente **Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte**.

À coordenadora do programa de Pós-Graduação em Reabilitação Oral, a **Profa. Dra. Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida**.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de Mestrado (Programa: PROEX. Processo: 88887.508710/2020-00).

Aos professores **Prof. Dr. José Henrique Rubo, a Profa. Dra. Simone Soares, o Prof. Vinicius Carvalho Porto, Profa. Dra. Karin Hermans Neppelenbroek e Prof. Dr. Pedro Oliveira** pelo ensino e convívio durante a clínica de prótese. As orientações e ensinamentos passados me tornaram uma profissional mais criteriosa e sensata e por isso lhes serei eternamente grata.

A todos os **professores do Departamento de Próteses e Periodontia**, por todo o convívio, carinho, ensinamento e conhecimento transmitido ao longo do Mestrado. Obrigada por todas as correções, sugestões e orientações durante todos

os seminários que servirão para sempre como uma fonte conhecimento e inspiração para mim.

À todos os **funcionários do departamento de Prótese e Periodontia**, principalmente a Deborah, Cleide e Reivanildo, pela convivência amizade e ajuda em tudo o período do Mestrado.

À todos os **professores encarregados do Centro de Pesquisa Clínica (CPC)**, pelo convívio, ajuda, experiencias e ensinios durante o período de coleta da amostra.

À **todos os funcionários do CPC**, em especial a Sueli, a Poli e o Anderson pela ajuda e convivência durante o período de coleta da amostra.

À **todos os funcionários da clinica da pós-graduação**, em especial à querida **Hebe Freitas** por ser uma pessoa muito prestativa e que ficou sempre a disposição para ajudar todos nós durante e fora do horário da clinica. Muito obrigada por tudo!

Às Secretárias da área de Pos-graduação, **Ana Letícia, Leila e Vera**, obrigada pela paciência e pelas orientações e por sempre estar a disposição em qualquer situação.

À querida **Profa. Dra. Carolina Ortigosa Cunha**, pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados desde a especialização até o mestrado. Tenho o grande prazer de dizer que conheci você como professora e hoje além disso, você também virou uma grande amiga, conselheira e mentora. Eu admiro muito você e espero algum dia ser pelo menos a metade do que você é tanto no âmbito acadêmico, profissional e como ser humano. As palavras não são suficientes para agradecer tudo o que você fez, e faz por mim e pela nossa equipe. Obrigada pelas palavras tão sensatas que você sempre tem para nós, pelos sábios conselhos de quem “já passou por isso”, pela amizade sincera e pelo carinho. Espero que nossa parceria continue por muito tempo mais. Muito obrigada! Amo você!

E finalmente, agradeço em especial ao **Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti**, meu querido orientador e mestre. Conhecer o senhor realmente marcou um antes e um depois na minha vida profissional. Nunca irei esquecer a primeira aula de DTM que o senhor deu para nós na especialização de Prótese. Eu fiquei tão admirada e curiosa sobre o assunto, que decidi começar também a especialização em DTM e Dor Orofacial. A partir desse momento as coisas começaram a tomar o rumo para eu entrar no Mestrado e continuar aprendendo e crescendo como profissional na clinica

e na área acadêmica. Obrigada por todo o ensino ao longo desses anos, pelo apoio e confiança depositados em mim e por contribuir tanto na minha formação. O senhor é e sempre será uma grande fonte de inspiração para mim tanto como profissional e como ser humano. Muito obrigada pela convivência e momentos compartilhados até hoje!

“Nunca desista de seus objetivos mesmo que esses pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser a vitoriosa”.

Albert Einstein

RESUMO

A Disfunção Temporomandibular (DTM) dolorosa crônica é de difícil tratamento, especialmente a dor miofascial mastigatória crônica (DMMC). Hipotetiza-se que mensurando as alterações no perfil de modulação endógena da dor (PMP, sigla em inglês) através da somação temporal (TS, sigla em inglês) e da modulação condicionada da dor (CPM, sigla em inglês) poderíamos compreender se o indivíduo está deficiente nos caminhos de facilitação ou inibitórios da dor, respectivamente. Sabe-se que o CPM é fortemente influenciado pela escolha de protocolos, testes e paradigmas para sua avaliação e, por esse motivo, o objetivo principal do presente estudo clínico foi comparar diferentes protocolos de determinação do CPM em pacientes assintomáticos e com DMMC. Foram comparados três métodos, ao se variar o estímulo teste (ET) e o estímulo condicionante (EC): aparelho Q-Sense-CPM como EC e ET, em um protocolo de avaliação paralela (CPM1) e protocolos de avaliação sequencial e paralela (CPM2S e CPM2P), com imersão da mão em água fria como EC e Limiar de Dor à Pressão (LDP) como ET. A amostra foi composta por 32 voluntários (15 com DMMC e 17 assintomáticos), todos submetidos aos 3 protocolos de CPM, com um intervalo de tempo entre eles. A porcentagem de variação na resposta do indivíduo ao ET antes e após o EC foi comparada para os três protocolos em os dois grupos avaliados, através da análise estatística com teste de análise de variância (ANOVA) e *teste post-hoc*, com nível de significância de 5%. Os resultados revelaram que o método CPM1 apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em relação ao CPM2S e CPM2P, provavelmente por se tratar de uma metodologia diferente. Entre o CPM2S e CPM2P houve uma correlação média, estatisticamente significante ($p = 0,046$), além de uma concordância razoável ($\kappa = 0,32$) entre os grupos, o que talvez indique a possibilidade de utilização de qualquer um dos dois paradigmas independentes dos estímulos. Devido a amostra reduzida e a média da dor reportada ser relativamente baixa, associada a exclusão da amostra de indivíduos com comorbidade dolorosa, cautela é recomendada durante a análise dos achados do presente estudo.

Palavras-Chave: Dor Crônica, Dor Orofacial, Modulação de Dor, Limiar de Dor à Pressão, Síndromes da Dor Miofascial, Medição da Dor.

ABSTRACT

Comparison of different methods for determining conditioned pain modulation (CPM) in asymptomatic individuals and individuals with chronic masticatory myofascial pain: a cross-sectional study

Chronic painful Temporomandibular Disorders (TMD) is difficult to treat, especially chronic masticatory myofascial pain (CMMD). It is hypothesized that by measuring changes in the profile of endogenous pain modulation (PMP) through temporal summation and conditioned pain modulation (CPM) we could understand whether the individual is deficient in pain facilitation or inhibitory pathways, respectively. It is known that CPM is strongly influenced by the choice of protocols, tests and paradigms for its assessment and, for this reason, the aim of the present clinical study was to compare different protocols for CPM determination in asymptomatic and CMMD patients. Three methods were compared by varying the test stimulus (TS) and the conditioning stimulus (CS): Q-Sense-CPM device as EC and ET, in a parallel assessment protocol (CPM1) and sequential and parallel assessment protocols (CPM2S and CPM2P), with immersion of the hand in cold water as CS and Pressure Pain Threshold (PPT) as TS. The sample consisted of 32 volunteers (15 with DMDC and 17 asymptomatic), all submitted to the 3 CPM protocols, with a time interval between them. The percentage of variation of TS before and after CS was compared for the three protocols in the two groups evaluated, through statistical analysis with analysis of variance test (ANOVA) and post-hoc test, with a level of significance of 5%. The results revealed that the CPM1 method presented a statistically significant difference ($p < 0,001$) in relation to CPM2S and CPM2P, probably because they are a different methodology. There was a statistically significant mean correlation between CPM2S and CPM2P ($p = 0,046$), in addition to a reasonable agreement ($\kappa = 0,32$) between the groups, which perhaps indicates the possibility of using either of the two independent paradigms of the stimuli. Due to the small sample size and the relatively low mean reported pain, associated with the exclusion of individuals with painful comorbidity from the sample, caution is recommended when analyzing the findings of the present study.

Key words: Chronic Pain, Orofacial Pain, Conditioned Pain Modulation, Pressure Pain Threshold, Myofascial Pain Syndromes, Pain measurement.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do T1 para realização dos testes TS, CPM1, CPM2S e CPM2P	31
Figura 2 - Protocolo CPM1	34
Figura 3 - Protocolo CPM2S	35
Figura 4 - Protocolo CPM2P	32
Figura 5 - Distribuição da amostra de acordo com o gênero.....	40
Figura 6 - Distribuição da amostra quanto ao gênero e grupos.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição da amostra segundo o gênero	42
Tabela 2 -	Comparação entre o gênero e a porcentagem de variação dos diferentes métodos de CPM	43
Tabela 3 -	Correlação entre idade e porcentagem de variação dos diferentes protocolos de CPM.....	43
Tabela 4 -	Associação entre grupo e perfil TS.....	44
Tabela 5 -	Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM1.....	44
Tabela 6 -	Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM2S	44
Tabela 7 -	Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM2P	45
Tabela 8 -	Comparação entre os três métodos de CPM quanto a porcentagem de variação	45
Tabela 9 -	Correlação entre os três métodos quanto a porcentagem de variação do CPM	45
Tabela 10 -	Concordância entre os métodos CPM1 e CPM2S.....	46
Tabela 11 -	Concordância entre os métodos CPM1 e CPM2P.....	46
Tabela 12 -	Concordância entre os métodos CPM2S e CPM2P.....	46
Tabela 13 -	Comparação entre SAU e DMMC quanto ao Perfil TS.....	47
Tabela 14 -	Comparação entre SAU e DMMC quanto ao Perfil CPM2S....	47
Tabela 15 -	Comparação entre SAU e DMMC quanto ao PMP.....	47
Tabela 16 -	Comparação entre SAU e DMMC quanto as médias de PAIN60 e temperatura da água, de porcentagem de variação de TS, CPM1, CPM2S e CPM2P.....	48
Tabela 17 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PCS Score.....	48
Tabela 18 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PSS Score.....	48
Tabela 19 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PSQI Score.....	49
Tabela 20 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao BDI Score.....	49
Tabela 21 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao GAD-7 Score.....	49
Tabela 22 -	Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao SF-36	50
Tabela 23 -	Correlação valores das medidas psicossociais e a porcentagem de variação do CPM.....	50
Tabela 24 -	Comparação entre os scores de PCS quanto a porcentagem de variação do CPM.....	51
Tabela 25 -	Comparação entre os scores de PCS quanto a porcentagem de variação do CPM.....	51

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

IASP	International Institute for the Study of Pain
DOF	Dor Orofacial
DTM	Disfunção Temporomandibular
AAOP	American Academy of Orofacial Pain
ATM	Articulação Temporomandibular
CPM	Conditioned Pain Modulation
NIDCR	National Institute of Dental and Craniofacial Research
OPPERA	Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment
SARS-CoV-2	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
QST	Quantitative Sensory Testing
EPM	Modulação Endógena da Dor
WUR/TS	Teste de Somação Temporal
DNIC	Controles Inibitórios Nocivos Difusos
FM	Fibromialgia
SII	Síndrome do Intestino Irritável
OA	Osteoartrite
PMP	Perfil de Modulação da Dor
ET	Estimulo Teste
EC	Estimulo Condicionante
CPM1	Protocolo CPM1
CPM2S	Protocolo CPM2 Sequencial
CPM2P	Protocolo CPM2 Paralelo
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DC/TMD	Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
DMMC	Dor Miofascial Mastigatória Crônica
SAU	Indivíduos assintomáticos
SAU1	Indivíduos assintomáticos que irão utilizar o protocolo CPM1
SAU2P	Indivíduos assintomáticos que irão utilizar o protocolo CPM2P
SAU2S	Indivíduos assintomáticos que irão utilizar o protocolo CPM2S

DMMC1	Indivíduos com Dor Miofascial Mastigatória Crônica que irão utilizar o protocolo CPM1
DMMC2P	Indivíduos com Dor Miofascial Mastigatória Crônica que irão utilizar o protocolo CPM2P
DMMC2S	Indivíduos com Dor Miofascial Mastigatória Crônica que irão utilizar o protocolo CPM2S
PCS	Escala de Pensamentos Catastróficos
SF-36	Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg
BDI	Inventário de Depressão de Beck
GAD-7	Escala de Ansiedade Generalizada
PSS	Escala de Estresse Percebido
EAV	Escala Analógica Visual
LDP	Limiar de Dor a Pressão
KPa	Quilo Pascal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
3	PROPOSIÇÃO	27
4	MÉTODOS	28
4.1	Material e métodos	28
4.2	Amostra	28
4.3	Critérios de inclusão	29
4.4	Critérios de exclusão	29
4.5	Desenho do estudo	30
4.6	Meios e Métodos	32
4.6.1	Características clínicas	32
4.6.2	Perfil de modulação de dor (PMP)	32
4.6.3	Teste de Somação Temporal (TS/WUR)	33
4.6.4	Protocolos de CPM	33
4.6.5	Limiar de Dor à Pressão (LDP)	36
4.6.6	Perfil Comportamental	36
4.7	Análise Estatística	38
5	RESULTADOS	40
5.1	TABELAS	42
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES	57
8	REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

A dor crônica é um dos problemas de saúde mais prevalentes em nosso mundo moderno, com milhões de pessoas debilitadas por diversas condições dolorosas. Segundo a nova definição introduzida pelo *International Association for the Study of Pain* (IASP, siglas em inglês) em 2020, a palavra dor seria definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ou semelhante à associada, a um dano tecidual real ou potencial” (RAJA et al., 2020).

Diferentemente da dor aguda, a dor primária crônica é definida como dor em uma ou mais regiões anatômicas que persiste ou recorre por mais de 3 meses e está associada a sofrimento emocional significativo ou incapacidade funcional (interferência nas atividades da vida diária e participação em papéis sociais) (NICHOLAS et al., 2019). Por este motivo diversos pacientes que possuem essa condição, se encontram com problemas no processo de diagnóstico e tratamento, pois na maioria das vezes, esses processos requerem participação de uma equipe multidisciplinar, que contribuía com a devolução da qualidade de vida desses indivíduos que sofrem de dor crônica.

A classificação de dor crônica envolve diversas entidades como, por exemplo, a síndrome da fibromialgia, cefaleias primárias e a dor orofacial (DOF) (TREEDE et al., 2019). A DOF refere-se à dor associada aos tecidos duros e moles da cabeça, face e pescoço (LEEUEW e KLASSER, 2018), sendo que uma das condições de dor orofacial refere-se as Disfunções Temporomandibulares (DTMs). Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP, siglas em inglês), a DTM corresponde a um termo que engloba desordens que envolvem os músculos mastigatórios, a ATM e estruturas associadas. O sintoma mais comumente relatado por pacientes diagnosticados com DTM é a dor, geralmente localizada nos músculos da mastigação (masseter e temporal, principalmente), área pré-auricular, e/ou na ATM, e algumas vezes relatada como dor de cabeça (LEEUEW e KLASSER, 2018).

A DTM dolorosa, especialmente a crônica, é de difícil tratamento e, se não controlada, diminui a qualidade de vida do indivíduo. Existem diversos fenômenos fisiopatológicos que podem ser considerados fundamentais para o desenvolvimento da DTM crônica, como por exemplo, a sensibilização tanto periférica como central (BASBAUM et al., 2009; WOOLF, 2011), assim como um desequilíbrio na facilitação

e comprometimento do sistema inibitório da dor (CAIRNS, 2010; OSSIPOV; MORIMURA; PORRECA, 2014).

Uma das formas de avaliação da capacidade de modulação endógena da dor é através do teste de Modulação Condicionada da Dor (CPM, do inglês Conditioned Pain Modulation) (NIR; YARNITSKY, 2015). Vários estudos indicam que o CPM parece ser disfuncional em condições de dor crônica, como DTM, fibromialgia, cefaleia tensional crônica e síndrome do intestino irritável (LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012) e sugerem que a eficiência do CPM pode ser um fator fisiopatológico no desenvolvimento e manutenção de síndromes de dor idiopática (YARNITSKY, 2010).

Protocolos para mensuração dos diferentes paradigmas do CPM são cada vez mais necessários para individualizar o protocolo clínico a ser utilizada para cada paciente, principalmente daqueles que enfrentam a dor crônica. Segundo Kennedy e colaboradores (KENNEDY et al., 2016), o CPM é uma medida confiável; no entanto, o grau de confiabilidade é altamente dependente dos parâmetros de estimulação e da metodologia do estudo, e isso merece consideração pelos investigadores (KLYNE et al., 2015).

Por estes motivos o objetivo primário deste estudo foi comparar diferentes métodos de determinação do CPM, variando estímulos testes e condicionantes, em pacientes assintomáticos e com DMMC, avaliando qual método melhor expressa a magnitude da modulação de dor.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Disfunção temporomandibular (DTM) é um termo coletivo para dor e disfunção dos músculos mastigatórios e articulações temporomandibulares (ATMs) (LIST; JENSEN, 2017). A etiologia da DTM é considerada multifatorial, e vários fatores de risco parecem predispor, precipitar ou prolongar a sintomatologia dolorosa (MACFARLANE; GLENNY; WORTHINGTON, 2001). Estes podem incluir fatores biológicos (por exemplo, hormônios sexuais), função opióide endógena, diferenças genéticas e fenotípicas, trauma, parafunções, fatores psicossociais e o estado de saúde geral do indivíduo (MAIXNER et al., 2011). Uma década depois, muitos desses fatores de risco foram confirmados, mas também surgiram novos achados em relação aos mesmos (SLADE et al., 2016).

Diversas comorbidades dolorosas foram relatadas em pacientes com DTM, podendo ser comorbidades locais (cefaleias), regionais (dor de origem cervical) e generalizadas ou sistêmicas (fibromialgia, lombalgia) (COSTA et al., 2017). Em um grande estudo transversal de base populacional, 83% dos indivíduos que sofrem de DTM relataram uma condição comorbidade dolorosa e 59% relataram pelo menos duas (DOMINICK; BLYTH; NICHOLAS, 2012). A DTM compartilha semelhanças com outras condições crônicas como cefaleia tensional crônica ou enxaqueca, lombalgia e fibromialgia, causando muito sofrimento ao indivíduo (VON KORFF et al., 1988). Um dos principais motivos pelo qual o paciente procura tratamento de DTM é a dor crônica na região orofacial (DWORKIN; LERESCHE, 1992).

Como já foi mencionado, casos de dor crônica de DTM parecem estar associados a problemas psicossociais em vários domínios quando comparados a grupos controle sem dor e além disso, certos perfis psicológicos específicos foram preditivos do início da DTM (FILLINGIM et al., 2013). Um extenso estudo prospectivo financiado pelo *National Institute of Dental and Craniofacial Research* (NIDCR), o estudo *OPPERA* (do inglês *Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment*), constatou 4 componentes sólidos e fundamentais presentes em pacientes com DTM crônica: estresse e afetividade negativa, sintomas psicossociais globais, enfrentamento passivo da dor e enfrentamento ativo da dor (FILLINGIM et al., 2011).

No estudo de Su e colaboradores (2007) foi demonstrado que uma maior incapacidade relacionada à dor tendeu a estar associada a ansiedade mais grave,

somatização, depressão, estresse e sonolência diurna e, dentre estas, os resultados mostraram que a depressão foi incluída no modelo final como um preditor significativo de incapacidade relacionada à dor (SU et al., 2017). Altos níveis de ansiedade, depressão e inclusive, intensão suicida, também foram encontrados em pacientes com DTM (BERTOLI; DE LEEUW, 2016). Outro aspecto psicossocial como a catastrofização também se mostrou prevalente em pacientes com DTM crônica (BARJANDI et al., 2021; REITER et al., 2018; SCOTT et al., 2016) e pode ser considerado como um forte preditor para o desenvolvimento dessa condição (WILLASSEN et al., 2020).

Estudos em dor aguda e crônica em humanos e animais mostraram uma relação bidirecional entre má qualidade do sono e dor, especificamente uma relação recíproca entre dor crônica orofacial e sono ruim foi demonstrada (ALMOZNINO et al., 2017) sendo o sono um preditor mais forte para o desenvolvimento e manutenção da dor, do que a relação inversa (FINAN; GOODIN; SMITH, 2013). Foi observada também uma relação estatisticamente significativa, entre pessoas que possuíam DTM e má qualidade subjetiva do sono, apresentando-se uma maior prevalência em grupos com distúrbios musculares e com algum tipo de diagnóstico articular que envolvia sintomatologia dolorosa (artralgia, osteoartrite e osteoartrose) (ROITHMANN et al., 2021). Devido a recente situação de pandemia causada por o Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), um aumento nos níveis de sintomas de estresse, ansiedade e depressão foi observado em profissionais da área da saúde, assim como também uma má qualidade do sono e diagnósticos de provável DTM e possível bruxismo do sono e da vigília (PEIXOTO et al., 2021).

Ademais dos fatores de risco psicossociais, existem outras condições que contribuem com a manutenção e exacerbação dos sintomas em condições de DTM crônica. Acredita-se que a avaliação da função somatossensorial forneça informações importantes sobre vários dos mecanismos que se encontram em diversas condições dolorosas (HANSSON; BACKONJA; BOUHASSIRA, 2007; TREEDE et al., 2008). Por exemplo, após lesão do sistema somatossensorial, a dor pode ser evocada através de estímulos inócuos, como por exemplo estímulos de toque (alodinia mecânica dinâmica), ou pode haver uma exacerbação da dor a estímulos que normalmente são minimamente dolorosos (hiperalgesia), como picada a de agulha. Além desses sinais positivos dolorosos (ganho de função), a lesão das vias somatossensoriais também pode produzir sinais negativos (perda de função), como hipoestesia ou anestesia

(TREEDE et al., 2008), embora os sinais negativos possam ser difíceis de detectar no exame clínico de rotina (TEERIJOKI-OKSA et al., 2003, 2004).

Para investigar quantitativamente a função somatossensorial em humanos, são necessários dois pré-requisitos básicos. Primeiro, um estímulo que pode ser controlado e caracterizado em termos de modalidade somatossensorial específica, localização e tamanho do estímulo (características espaciais), duração e frequência do estímulo (características temporais) e magnitude do estímulo (intensidade física) e, em segundo lugar, uma medida quantitativa da resposta evocada pelo estímulo deve ser obtida, e isso pode ser um relato verbal ou não verbal subjetivo (resposta psicofísica), um sinal neurofisiológico (por exemplo, potenciais de ação nervosos sensoriais compostos, respostas reflexas, potenciais) ou uma resposta fisiológica relevante (por exemplo, alteração no fluxo sanguíneo, temperatura da pele, frequência cardíaca) (SVENSSON et al., 2011). Os Testes Quantitativos Sensoriais (QSTs, do inglês *Quantitative Sensory Testing*), são métodos psicofísicos utilizados para avaliar a sensação e a percepção da dor, também pode ser usado para avaliar a presença de sensibilização periférica e central; um método comumente usado para avaliar a percepção da dor em pacientes com dor crônica (BOAKYE et al., 2012; FINGLETON et al., 2015; GOLDSMITH et al., 2012). O QST inclui 7 testes que medem 13 parâmetros (ROLKE et al., 2006).

Em particular, a modulação endógena da dor (EPM, siglas em inglês) foi sugerida como um mecanismo potencial para avaliar a indivíduos com dor crônica, isto é, resultados que mostrem alterações na facilitação e/ou problemas na inibição indicariam um comprometimento no perfil somatossensorial da pessoa (MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018). A EPM pode ser testada clinicamente utilizando métodos psicofísicos mencionados anteriormente. Para avaliar a facilitação da dor, a somação temporal (TS, sigla em inglês) pode ser realizada através da entrega de estímulos nocivos supralimiares repetidamente que levam ao aumento da percepção da dor (PRICE et al., 1977), e é considerado um correlato clínico do fenômeno de *wind-up* que está associada à sensibilização central (MENDELL, 1966; MENDELL; WALL, 1965). A inibição da dor pode ser evocada pela aplicação de um estímulo nocivo isolado sobre um local do corpo e, em seguida, repetindo-o concomitantemente ou após a apresentação de um segundo estímulo nocivo em um local do corpo distante. Tal protocolo de teste é conhecido como modulação condicionada da dor (CPM, siglas em inglês) (YARNITSKY, 2010), e é considerado o

equivalente clínico do teste “dor inibe a dor” em modelos animais, o que desencadeia controles inibitórios nocivos difusos (LE BARS, 2002). As respostas de TS (EIDE, 2000; HERRERO, 2000) e CPM (LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012) foram extensivamente investigadas em pacientes com dor crônica, e os resultados relatados sugerem que EPM anormal, está presente nesses pacientes em comparação com indivíduos assintomáticos quanto a dor.

A TS pode ser definida como um aumento gradual na resposta à dor após uma série de estímulos repetitivos (NIE; GRAVEN-NIELSEN; ARENDT-NIELSEN, 2009) e quando é utilizada tanto em sítios locais e remotos do tecido lesionado, pode fornecer informações sobre o funcionamento das fibras A e C juntamente com suas vias centrais e pode detectar a presença de sintomas locais (sensibilização periférica) e mais centralizados (hiperalgesia secundária e soma temporal da dor) (CRUZ-ALMEIDA; FILLINGIM, 2014; VARDEH; MANNION; WOOLF, 2016; WOOLF, 2011). Geralmente, a TS pode ser induzida através de vários estímulos dolorosos, como calor, eletricidade e métodos táteis (pressão ou estímulo de picada levemente dolorosa) (ARENDT-NIELSEN; PETERSEN-FELIX, 1995; EIDE, 2000). O estudo OPPERA demonstrou um aumento da TS em pacientes com DOF em relação aos controles com picadas repetidas nos dedos, mas não usando calor nocivo no antebraço (SLADE et al., 2013). Em pacientes com DOF o estímulo mais usado para realizar a TS foi o de picada de agulha “*pinprick*” (12 estudos) (BAAD-HANSEN et al., 2007, 2013; GIL-MARTÍNEZ et al., 2016; HARTMANN et al., 2017; HILGENBERG-SYDNEY; KOWACS; CONTI, 2016; KOTHARI et al., 2015, 2016; NASRI-HEIR et al., 2015; PFAU et al., 2009; PORPORATTI et al., 2015a, 2015b; YANG et al., 2016) seguido do estímulo térmico quente (5 estudos) (CHEN et al., 2013; JANAL et al., 2016; MAIXNER et al., 1998; RIBEIRO-DASILVA; GOODIN; FILLINGIM, 2012; SATO et al., 2012) (MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018), porém em estudos realizados em áreas extratrigeminais, o estímulo mais utilizado foi o estímulo térmico quente (PETERSEN et al., 2021).

A somação temporal se mostrou como um teste confiável para avaliar a facilitação da dor (MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018; PETERSEN et al., 2021; VAEGTER; GRAVEN-NIELSEN, 2016) conseguindo prever a dor crônica em pacientes que iriam realizar procedimentos cirúrgicos, realizando o teste antes e depois do procedimento, encontrando uma associação significativa entre TS

aumentada pré-operatória e dor crônica pós-operatória (KURIEN et al., 2018; PETERSEN et al., 2015, 2018; RICE et al., 2018; SNG et al., 2018).

A TS parece um método válido para avaliar a facilitação da dor, mas não o CPM, para o qual existem vários relatos na literatura de heterogeneidade nos grupos (FERNANDES et al., 2019; MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018).

Os circuitos endógenos de modulação da dor possuem a capacidade de aumentar ou diminuir a magnitude percebida de estímulos nocivos aferentes e, desses mecanismos, os inibitórios são coletivamente denominados analgesia endógena (NIR; YARNITSKY, 2015). Na configuração experimental, a analgesia endógena é predominantemente investigada em humanos usando o paradigma psicofísico da modulação da dor condicionada (CPM) (YARNITSKY et al., 2010a), que é caracteristicamente testado usando uma variedade de modelos de “dor inibe a dor” (PUD; GRANOVSKY; YARNITSKY, 2009), em que um estímulo nocivo, o estímulo condicionante, modula outro, o estímulo teste. O CPM é baseado em mecanismos originalmente investigados em ratos por Le Bars e colaboradores (LE BARS; DICKENSON; BESSON, 1979), através da qual os neurônios de ampla faixa dinâmica no corno dorsal espinhal recebem um estímulo de condicionamento nocivo de uma parte do corpo e enviam um sinal para os centros superiores, que então transmite inibição descendente generalizada para os neurônios secundários espinhais através dos funículos dorsolaterais (LE BARS, 2002).

Esse fenômeno foi descrito usando vários termos, incluindo “controles inibitórios nocivos difusos”, “contra-irritação” e “contra-estimulação nociva heterotópica” e, para padronizar a terminologia, os especialistas recomendaram o uso de controles inibitórios nocivos difusos (DNIC, sigla em inglês) para descrever o mecanismo inibitório mediado pelo tronco cerebral inferior diretamente observado em estudos com animais e CPM para retratar o correlato comportamental em humanos (YARNITSKY et al., 2010).

Ao longo dos últimos anos vários estudos demonstraram que o CPM menos eficiente é típico para grupos de pacientes com síndromes de dor idiopática como a fibromialgia (FM), síndrome do intestino irritável (SII), enxaqueca, cefaleia tensional, osteoartrite (OA) e DTM quando comparados a controles saudáveis (LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012).

Existem duas possibilidades, uma delas é que uma modulação da dor menos eficiente seja secundária à presença de dor, e a outra é que seja primária à

dor clínica, sendo um fator de risco para o desenvolvimento da dor (YARNITSKY, 2015). A eficiência do CPM foi testada para avaliar a dor crônica pós-toracotomia; pacientes com CPM menos eficiente apresentaram maior risco de desenvolver dor crônica e vice-versa (YARNITSKY et al., 2008). Os achados deste estudo foram replicados por Wilder-Smith e colaboradores (WILDER-SMITH et al., 2010) em seu estudo sobre dor crônica após cirurgia abdominal. Em outros estudos o CPM também demonstrou ser preditor de dor crônica em pacientes que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, no qual um CPM comprometido na fase pré-operatória foi associado à maior intensidade da dor no pós-operatório (BOSSMANN et al., 2017; VAEGTER et al., 2017).

O CPM também é utilizado para prever a eficácia de certos medicamentos. Teoricamente, um comprometimento da modulação da dor deve ser alvo de um fármaco capaz de retificar essa disfunção, dessa forma, pacientes com CPM menos eficiente, com comprometimento do perfil de modulação pronociceptiva da dor inibitória (PMP), devem se beneficiar de agentes que aumentam a inibição descendente da dor pela inibição da recaptação de monoamina espinhal, como os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (YARNITSKY, 2015).

O gênero e a idade parecem ser fatores a ser considerados na hora de realizar os testes de CPM (HACKETT; NAUGLE; NAUGLE, 2020). Mulheres e idosos apresentaram níveis de CPM mais fracos quando comparados com os grupos de pessoas mais jovens e do gênero masculino (HACKETT; NAUGLE; NAUGLE, 2020; KHAN et al., 2018; MCCARTHY; COLVIN, 2018; POLUHA et al., 2021; WALKER et al., 2018).

Vários estudos apontam para diferenças regionais na inibição da dor endógena e sugerem que em indivíduos saudáveis, a inervação trigeminal é submetida a um controle inibitório da dor mais fraco do que outras regiões do corpo (AYMANN; YEKTA; ELLRICH, 2009; LEVY et al., 2018; SCHMIDT et al., 2015). Esse controle endógeno da dor mais fraco pode desempenhar, pelo menos em parte, um papel na mediação da alta prevalência de síndromes dolorosas relacionadas ao trigêmeo, incluindo dores de cabeça primárias e dores de DTM (LEVY et al., 2018). Indivíduos com sintomatologia de DTM dolorosa parecem apresentar alterações no perfil somatossensorial assim como também um CPM menos eficiente quando comparados com indivíduos saudáveis (AYESH; JENSEN; SVENSSON, 2007; KING et al., 2009; KOTHARI et al., 2016; OONO et al., 2014; POLUHA et al., 2021). Uma

vez que a resposta do CPM parece ser muito dependente do protocolo experimental, essa falta de consenso provavelmente se deve à grande variabilidade do protocolo (YARNITSKY et al., 2015).

O estímulo doloroso sobre o qual o efeito de condicionamento é testado é denominado estímulo teste (ET) e o estímulo utilizado para induzir a mudança na percepção é denominado estímulo condicionante (EC); além disso, para realizar o teste de CPM diversos parâmetros são relatados na literatura, estes incluem: tipo de estímulo (tônico ou fásico), intensidade (fixa ou adaptada), paradigma do teste (paralelo ou sequencial), tipo de tecido (pele, músculo ou vísceras) e se uma condição de controle está incluído (YARNITSKY et al., 2010). Os estímulos a serem utilizados sejam eles para o ET ou para o EC podem ser térmicos (calor ou frio), elétricos, isquêmicos, mecânicos e químicos (PUD; GRANOVSKY; YARNITSKY, 2009).

De acordo com a revisão sistemática e meta-análise realizado por Kennedy e colaboradores (KENNEDY et al., 2016) o ET mais utilizado foi limiar de dor a pressão (PPT, sigla em inglês) (CATHCART et al., 2009; LEWIS et al., 2012; MARTEL; WASAN; EDWARDS, 2013; OLESEN et al., 2012; OONO et al., 2014) seguido por estímulo térmico quente (GRANOVSKY et al., 2016; VALENCIA et al., 2014; WILSON et al., 2013). O estímulo térmico frio foi o EC mais estudado (6 estudos) (BIURRUN MANRESA et al., 2011; LEWIS et al., 2012; MARTEL; WASAN; EDWARDS, 2013; OLESEN et al., 2012; OONO et al., 2014; VALENCIA et al., 2014), seguido por estímulo térmico quente (GRANOVSKY et al., 2016; JURTH; REHBERG; VON DINCKLAGE, 2014; WILSON et al., 2013) e dor isquêmica (CATHCART et al., 2009; LEWIS et al., 2012; OONO et al., 2014).

O CPM também foi avaliado em 9 estudos que incluíram pacientes com DOF, sendo 7 deles pacientes com diagnóstico de DTM (MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018). O ET mais frequente utilizando neste estudo foi a pressão (5 estudos) (GARRETT et al., 2013; KASHIMA et al., 1999; KOTHARI et al., 2015, 2016; OONO et al., 2014), 5 deles realizou testes tanto em área trigeminal como em não trigeminal (HILGENBERG-SYDNEY; KOWACS; CONTI, 2016; KOTHARI et al., 2015, 2016; NASRI-HEIR et al., 2015; OONO et al., 2014) com três estudos relatando CPM prejudicado em ambos os locais (HILGENBERG-SYDNEY; KOWACS; CONTI, 2016; NASRI-HEIR et al., 2015; OONO et al., 2014).

Enquanto existem diferentes paradigmas do CPM também parece existir certas controversas quanto a isso. Acredita-se que o protocolo sequencial, ou seja, a

apresentação do ET imediatamente após o EC, represente de forma “mais clara” a modulação da dor, pois não está sujeita a “distrações” como no protocolo paralelo (YARNITSKY et al., 2015). Ambos métodos podem ser utilizados, no entanto o paradigma paralelo tem demonstrado produzir uma maior ativação do fenômeno, no entanto, alguns estudos atribuem essa melhor eficácia ao fenômeno da “distração” (YARNITSKY, 2015). Porém, cabe ressaltar que não é possível, até o presente momento, apontar qual deles é melhor em comparação ao outro (KENNEDY et al., 2016).

O CPM é uma medida confiável na hora de avaliar os mecanismos inibitórios descendentes (KENNEDY et al., 2016; LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012; VAEGTER et al., 2018); no entanto, o grau de confiabilidade é altamente dependente dos parâmetros de estimulação e da metodologia do estudo, e isso merece consideração pelos investigadores (FERNANDES et al., 2019). A validação do CPM como um fator prognóstico robusto nos estudos experimentais e clínicos da dor pode ser facilitada por melhorias nos relatórios dos estudos de confiabilidade do CPM (KLYNE et al., 2015). Protocolos para mensuração dos diferentes paradigmas do CPM para área do sistema trigeminal são cada vez mais necessários para individualizar o protocolo clínico de cada paciente, principalmente daqueles que convivem com DTM crônica.

3 PROPOSIÇÃO

Com base na Introdução e Revisão de Literatura, o objetivo primário do presente estudo foi comparar diferentes métodos de determinação do CPM, variando estímulos testes e condicionantes, em pacientes assintomáticos e com DMMC, avaliando qual método melhor expressa a magnitude da modulação de dor.

Os objetivos secundários foram:

- Comparar os perfis de TS, CPM1 e CPM2 sequencial e paralelo entre os indivíduos assintomáticos e com DMMC.
- Comparar o PMP entre indivíduos assintomáticos e com DMMC.
- Comparar o nível de catastrofização, estresse, ansiedade, depressão, qualidade de vida e qualidade do sono em indivíduos assintomáticos e com DMMC.

4 MÉTODOS

4.1 Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, com uma taxa de alocação pretendida de 1:1. A descrição da metodologia segue as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE) (VANDENBROUCKE et al., 2014) e foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob número RBR-25jpgt. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Brasil (CAAE: 29920020.4.0000.5417, com parecer “aprovado” sob número 5.222.985).

4.2 Amostra

O cálculo amostral foi realizado pelo programa estatístico *G*Power* e considerou os seguintes parâmetros: tamanho do efeito de 0,40; uma probabilidade de erro alfa de 0,05 e beta de 0,20 (poder do teste de 0,80). Baseado nesses dados, e considerando uma perda antecipada de 20% por conta de desistências, o tamanho total da amostra foi estimado em 80 participantes (76 indivíduos).

Devido a situação de pandemia ocasionada pelo vírus do COVID-19, nos anos de 2020 e 2021, as pesquisas clínicas foram fortemente prejudicadas, conseguindo retomar o rumo destas só no final do ano de 2021. Por tal motivo a amostra apresentada foi composta por 32 indivíduos, alocados em 2 grupos (assintomáticos e com Dor Miofascial mastigatória crônica - DMMC), e ambos foram submetidos a três protocolos de testes de CPM (detalhados adiante no item “Meio e métodos”).

A seleção da amostra foi iniciada após a submissão e aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Todos os indivíduos elegíveis e que concordaram em participar da pesquisa, após detalhada explicação sobre a natureza do estudo e objetivos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os participantes receberam informações sobre os questionários que aplicados e testes que foram realizados para a coleta de dados durante o período de pesquisa. Para formação inicial da amostra foram abordados indivíduos residentes na cidade de Bauru, que procurassem tratamento de Dor Orofacial na Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo e no Instituto de Ensino Odontológico, na cidade de Bauru-SP. Além dos indivíduos com

dor, seus acompanhantes também foram abordados para participarem como sujeitos da pesquisa como participantes do grupo controle (indivíduos assintomáticos). Além disso, cartazes e divulgação online em redes sociais foram realizados para recrutamentos de voluntários para a pesquisa.

Para o grupo assintomático, foram utilizadas as siglas SAU, SAU1 para dados do teste do protocolo CPM1 e SAU2P e SAU2S para dados dos testes do protocolo CPM2, paralelo e sequencial, respectivamente. Para o grupo DMMC, as siglas foram DMMC1, DMMC2P e DMMC2S.

4.3 Critérios de inclusão

No geral, foram incluídos na amostra indivíduos com idade entre 18 e 60 anos, independente do gênero.

Especificamente, para o grupo DMMC, era necessário o diagnóstico de dor miofascial de acordo com o Critério Diagnóstico para Disfunção Temporomandibular (DC/TMD) (Schiffman, 2014), com caráter crônico (avaliado pelo tempo de dor, que deve ser maior ou igual a 3 meses, com relato de dor nos últimos 15 dias). Especificamente, a localização da dor da queixa primária deve estar presente na área dos músculos masseter e/ou temporal, sendo aceita a presença de dor simultânea na área pré-auricular (ATM) como queixa secundária.

Para o grupo SAU, eram incluídos indivíduos sem dor, que não relatassem a presença de qualquer condição de dor persistente nos 6 meses anteriores e que não atendessem aos critérios do DC/DTM para qualquer uma das DTM relacionadas com dor (mialgia, artralgia e cefaleia atribuída à DTM).

4.4 Critérios de exclusão

Para ambos os grupos, os critérios de exclusão abrangiam mulheres grávidas ou lactantes, indivíduos com dor crônica generalizada, como fibromilagia, ou outra condição sistêmica que altere a percepção de dor; indivíduos com condições graves de saúde, como doenças neurológicas (por exemplo, acidente vascular cerebral ou doenças hereditárias), e condições psiquiátricas que poderia interferir com a capacidade de comunicação do participante com o pesquisador. Além disso, indivíduos que faziam uso de analgésicos de forma regular, medicamentos antidepressivos, estabilizadores de membrana, benzodiazepínicos, ou qualquer outro medicamento de ação no SNC, também foram excluídos da amostra. Indivíduos que

se propuserem a realizar um período de *washout* do medicamento por 15 dias poderiam ser incluídos na amostra.

A avaliação dos sujeitos através do questionário do DC/TMD, para determinação da sua elegibilidade como sujeito da pesquisa, foi realizada por um especialista em DTM e Dor Orofacial. A anamnese e história médica detalhada foi a principal fonte de informação para determinação dos critérios de exclusão enquanto um exame clínico abrangente foi adotado para determinar os critérios de inclusão.

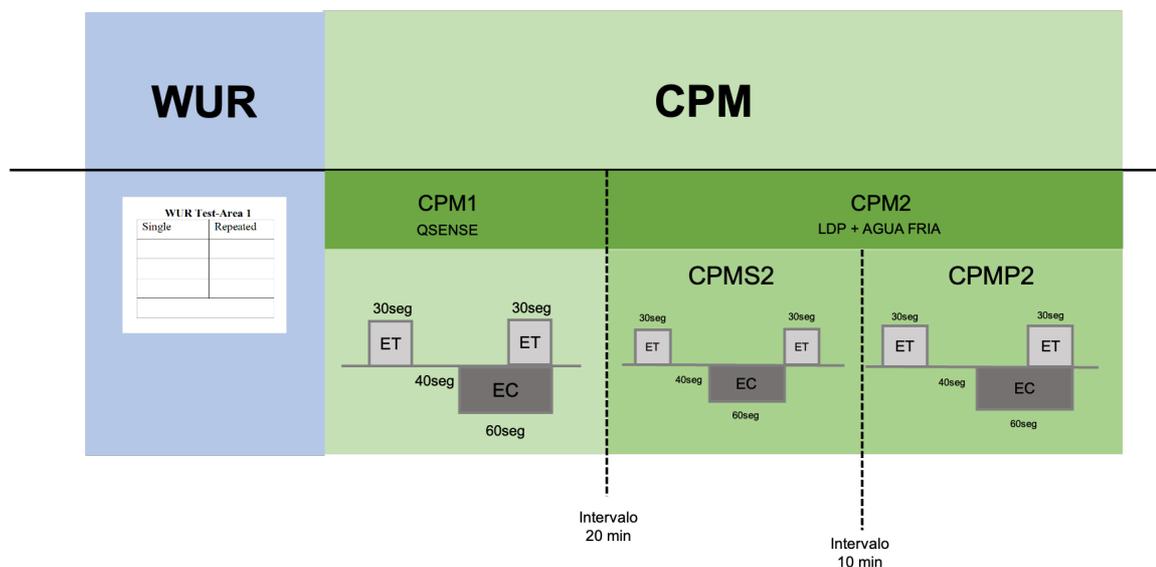
4.5 Desenho do estudo

O presente estudo, transversal, apresentou 2 tempos de avaliação: um tempo 0 (T0) e o tempo 1 (T1).

No período **T0**, todos os indivíduos responderam a questionários sobre o perfil comportamental (todos os questionários validados para o português brasileiro). Os questionários de perfil comportamental englobam questionários de catastrofização, qualidade de vida, qualidade do sono, escala de estresse percebida, escala de depressão de Beck, ansiedade. Além disso, foi avaliado a fase do ciclo menstrual nas mulheres, sendo as fases divididas para o presente projeto em: menstrual, folicular, pre-ovulatória, luteal e pré-menstrual, seguindo a mesma referência (Riley 1999), utilizada no trabalho de Moana-Filho e Herrero Babiloni (2018). Além dos questionários acima citados, os indivíduos do grupo de estudo DMMC também preencheram a uma escala analógica visual (EAV) explicada adiante.

No tempo **T1 (Figura 1)**, foram avaliados os seguintes testes: primeiramente foi realizado o teste de WUR para definir o valor de somação temporal (TS) do indivíduo, seguido de 3 protocolos de CPM: CPM1, CPM2 sequencial e CPM2 paralelo, na qual variou-se o estímulo teste e condicionante, ou o tempo na qual a resposta ao estímulo era avaliada. Entre o CPM1 e o CPM2 houve um intervalo de 20 minutos entre cada um. No protocolo CPM2, feitos de forma sequencial e paralela, ocorreu um intervalo de 10 minutos entre os métodos (NAHMAN-AVERBUCH et al., 2013). Estes testes serão descritos com mais detalhes adiante.

Figura 1 – Fluxograma do T1 para realização dos testes TS, CPM1, CPM2S e CPM2P



Fonte: elaborado pelo autor.

O protocolo CPM1 utilizou o aparelho Q-Sense-CPM (que será explicado adiante), sendo o teste realizado por meio de estímulos térmicos, enquanto no protocolo CPM2, os indivíduos foram submetidos a estímulos teste diferentes do Q-sense. No protocolo CPM2, o EC foi térmico através da imersão da mão em água gelada, e o ET foi o estímulo mecânico avaliado através do LDP (Limiar de dor à pressão). O protocolo CPM2 foi realizado de forma paralela e sequencial.

Com os dados do tempo **T1** era traçado o perfil de modulação de dor (PMP, sigla em inglês) de cada participante do estudo, através dos dados do CPM2S e do WUR/TS.

No final do T1, os indivíduos dos grupos DMMC receberam orientações educacionais sobre DTM, como parte do tratamento conservador, que compreende orientações de comportamento, controle de hábitos parafuncionais e dieta livre de dor, uso de terapias físicas de calor, como compressas de calor úmido por 20 minutos na área de dor 3 a 4 vezes ao dia (ou mais, se necessário).

Todos os testes clínicos foram realizados pelo pesquisador responsável especialista em DTM e Dor Orofacial e devidamente calibrado para realização dos testes.

Ao final do estudo, o paciente permaneceu como paciente do Grupo de Dor Orofacial da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP), seja para receber alta e fazer controles periódicos ou dar continuidade ao tratamento através de outras abordagens terapêuticas.

4.6. Meios e métodos de avaliação das variáveis de desfecho

4.6.1 Características clínicas da dor

A avaliação da intensidade de dor foi mensurada por meio de uma escala analógica visual (EAV), representada por uma linha reta de 100 mm, onde na extremidade esquerda lê-se “sem dor” e na direita lê-se “pior dor imaginável”. O participante foi instruído a marcar com um traço vertical cortando essa reta no local que melhor representa a percepção da intensidade de sua dor no momento. A frequência da dor também foi avaliada através de resposta a pergunta já existente na ficha de dados individuais do exame.

4.6.2 Perfil de modulação da dor (PMP)

O perfil de modulação de dor (PMP) foi realizado através de dois testes (WUR/TS para avaliar facilitação da dor e CPM, para avaliar inibição da dor), cuja explicação segue abaixo. Pacientes foram instruídos a não utilizarem medicamentos para dor aguda (analgésicos e anti-inflamatórios permitidos) até 24 horas antes dos testes de modulação de dor e durante toda a pesquisa, nos momentos (tempos da pesquisa) em que estes testes seriam realizados.

A classificação das respostas de WUR/TS e CPM em PMPs é baseada em pontos de corte para categorizar essas respostas como normais ou anormais. Na presente pesquisa, os pontos de corte foram baseados no trabalho de Moana-Filho e Babiloni (2019) e Vaegter e Graven-Nielsen (2016), no qual valores de WUR acima do limite superior do intervalo de confiança de 95% dos dados normativos de WUR (face WUR = 2,71) foram considerados como TS aumentada (MOANA-FILHO; HERRERO BABILONI, 2019; VAEGTER; GRAVEN-NIELSEN, 2016). Foram determinados pontos de corte de CPM (protocolo CPM2 sequencial) com base na mudança relativa e variação percentual do LDP de *baseline* para casos de DTM (face: 18,0% de variação) e assintomáticos (face: 21,5% de variação), e as respostas individuais de CPM abaixo desses pontos de corte foram considerados como CPM comprometido. Com base nesses pontos de corte, classifica-se os indivíduos da amostra em quatro PMPs diferentes:

- PMP I: Dupla pronocicepção (TS aumentada / CPM comprometido)
- PMP II: Pronocicepção Inibitória (TS normal / CPM comprometido)
- PMP III: Pronocicepção Facilitadora (TS aumentada / CPM normal)

- PMP IV: Antinocicepção (TS normal / CPM normal)

4.6.3 Teste de somação Temporal (WUR/TS)

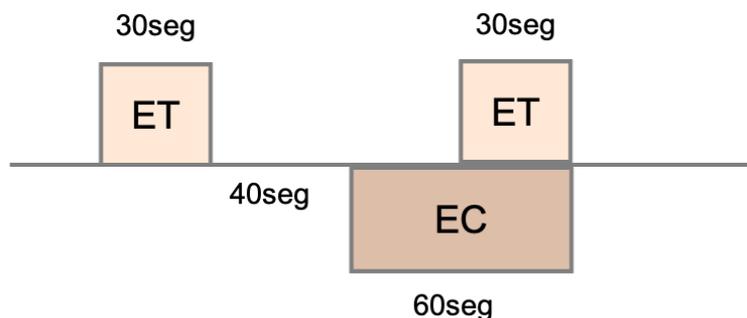
O teste de somação temporal (TS, sigla em inglês), calculado pelo *wind-up ratio* (WUR, sigla em inglês) visa avaliar a somação temporal que é entendida como um aumento da excitabilidade neuronal que depende da frequência do estímulo aplicado. O teste é realizado com filamentos de Von Frey de nylon (Touch-Test TM Sensory Evaluators; North Coast Medical Inc., Gilroy, CA, USA) que geram uma sensação levemente dolorosa. Foram mensurados na região do músculo masseter ou temporal do lado da queixa de dor ou no músculo mais doloroso de acordo com o relato do paciente, e nos pacientes assintomáticos no masseter direito. Este teste é realizado em uma sequência contínua onde a intensidade de um único estímulo de picada com o monofilamento é comparada com a intensidade após uma série de 10 estímulos consecutivos com o mesmo monofilamento e com a mesma intensidade de força (1 por segundo aplicados dentro de uma área de 1 cm²). Essa sequência é repetida três vezes e os valores de intensidade de dor, em uma escala verbal numérica de C são quantificados em dois momentos a cada vez: 1) após o estímulo único e 2) ao final da série de 10 estímulos consecutivos. O WUR é calculado pela divisão da média da intensidade de dor reportada na série de 10 estímulos consecutivos pela média da intensidade de dor reportada durante os estímulos únicos. A somação temporal foi calculada como a porcentagem de mudança e a diferença absoluta na intensidade de dor entre a primeira e a última medição (ROLKE et al., 2006; SVENSSON et al., 2011).

4.6.4 Protocolos de CPM (CPM1 e CPM2, sequencial e paralelo)

O teste de CPM visa avaliar o funcionamento do sistema de analgesia endógena dos indivíduos da amostra. O CPM é calculado examinando o efeito de um estímulo condicionante (EC) na intensidade percebida de um estímulo teste (ET) (YARNITSKY, 2010). Foram feitos dois tipos de protocolos de CPM com um intervalo de 20 minutos entre cada um. No protocolo CPM2, feitos de forma sequencial e paralela, ocorreu um intervalo de 10 minutos entre os métodos (NAHMAN-AVERBUCH et al., 2013).

No **protocolo CPM1 (Figura 2)**, a capacidade de modulação da dor dos participantes foi avaliada por estímulos térmicos aplicados por meio do aparelho Q Sense CPM (Medoc, Ltda, Israel).

Figura 2 – Protocolo CPM1



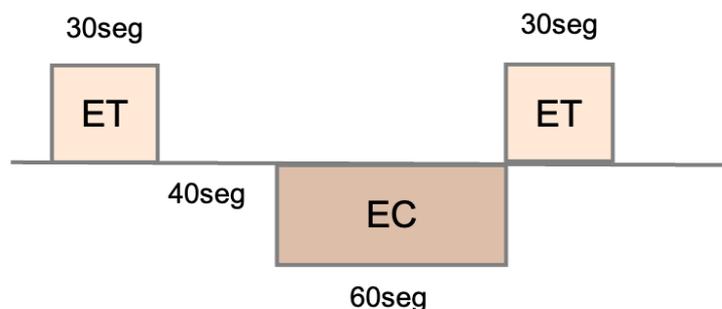
Fonte: Elaborado pelo autor.

O Q Sense é um aparelho com um sistema de duplo *thermode* que gera estímulo quente, além de ser portátil, o que facilita seu uso em diversos ambientes clínicos e laboratoriais. O ET foi aplicado na região do músculo masseter ou temporal do lado da queixa de dor ou no músculo mais doloroso de acordo com o relato do paciente (grupo DMMC) ou no masseter direito (grupo SAU), enquanto o EC foi aplicado na região do tenar do lado oposto ao ET. A temperatura do ET foi determinada individualmente, sendo que esse valor de temperatura é o que corresponde a uma dor de intensidade de 60 ± 10 (temperatura “dor60”), considerando uma escala de dor numérica que varia de 0 a 100 (SVENSSON et al., 2011; YARNITSKY et al., 2015). A temperatura do *thermode* partia de um baseline de 32°C , aumentando 2°C por segundo até alcançar a temperatura “dor60” de cada indivíduo. Logo, a temperatura diminuiu até chegar no baseline, com uma velocidade de 8°C por segundo. A duração do ET foi de 30 segundos e o participante irá reportar a intensidade de dor ao final do estímulo. Após um intervalo de 40 segundos, o EC foi aplicado a uma temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$ superior ao ET durante 60 segundos, sendo que, após 30 segundos, o ET foi novamente aplicado. Dessa forma, ET e EC foram aplicados paralelamente por 30 segundos e o participante irá reportar a intensidade de dor apenas do ET ao final dessa aplicação paralela. A diferença absoluta e a porcentagem de variação entre a intensidade de dor do ET durante o EC e o ET do *baseline* foi considerada como o valor do CPM: $[\text{ET durante EC} / \text{ET baseline}] \times 100$ (LIE et al., 2017). Valores negativos indicam um efeito inibitório (YARNITSKY et al., 2015). Valores de CPM1 foram classificados por um ponto de corte de -10% entre o ET inicial e o ET medido durante a aplicação do estímulo condicionante.

O **protocolo CPM2** teve como ET o LDP do músculo masseter ou temporal do lado da queixa de dor ou no músculo mais doloroso de acordo com o relato do paciente

(grupo DMMC) ou masseter direito (grupo SAU), enquanto que o EC foi a imersão da mão do lado oposto em uma bacia térmica elétrica (water bath apparatus, Heto CBN 8-30 Lab equipment, Allerod, Denmark) por um período de 1 minuto, com água fria circulante (10-12°C; temperatura suficiente para provocar um estímulo doloroso) (KREGEL; SEALS; CALLISTER, 1992; YARNITSKY et al., 2015). No método **sequencial (Figura 3)**, a sequência de eventos foi: LDP inicial/ 40 segundos de intervalo/1 minuto de EC com mão na água fria/aplicação do ET (LDP) imediatamente após finalizar o EC (paciente remove a mão da água, e imediatamente após o ET é aplicado).

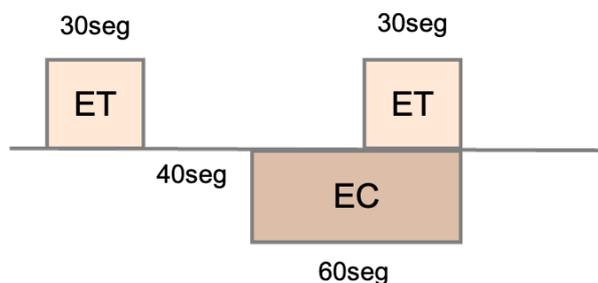
Figura 3 – Protocolo CPM2S



Fonte: Elaborado pelo autor.

No método **paralelo (Figura 4)**, o ET (LDP) foi repetido junto (paralelamente) aos últimos 30 segundos de aplicação do EC (o indivíduo ainda com a mão na água fria). Dessa forma, o CPM foi calculado baseado no trabalho de Moana-Filho e Babiloni (2019) como a diferença absoluta e porcentagem de variação entre o valor do “ET depois o EC” e o valor do “ET do *baseline*” no protocolo sequencial e como a porcentagem de variação entre o valor do “ET do *baseline*” e o valor do “ET durante EC” no protocolo paralelo: $[(ET \text{ depois EC}/ET \text{ baseline})-1] \times 100$ e, $[(ET \text{ durante EC}/ET \text{ baseline})-1] \times 100$, respectivamente; valores superiores a 21,5% e 18% (no grupo SAU e DMMC, respectivamente), foram consideradas como CPM comprometido (MOANA-FILHO; HERRERO BABILONI, 2019).

Figura 4 – Protocolo CPM2P



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.6.5 Limiar de Dor à Pressão (LDP)

O teste quantitativo sensorial mecânico de Limiar de Dor à Pressão (LDP) representa o ponto a partir do qual um indivíduo sente que a pressão crescente exercida sobre uma área se torna desagradável ou dolorosa. O LDP foi avaliado por meio do exame de algometria, realizado com auxílio de um algômetro de pressão computadorizado, o Medoc AlgoMed, (Medoc Ltd. Advanced Medical Systems®, Israel), com *feedback* visual e auditivo em tempo real na tela do computador. Este instrumento digital é capaz de medir pressão em KPa e possui uma haste em uma das extremidades com ponta em forma circular plana de 1 cm². A parte plana dessa ponta é a porção do aparelho que entra em contato com a face do participante, através do qual se aplica uma pressão constante e crescente na área a ser avaliada. No presente estudo, o teste foi realizado, nos grupos sintomáticos, no músculo masseter ou temporal do lado da queixa de dor ou no músculo mais doloroso de acordo com o relato do paciente, e nos grupos dos indivíduos assintomáticos, o teste foi realizado no masseter direito. Antes do exame de algometria, os participantes foram orientados quanto ao teste, para registrar o instante em que o incômodo passa a ser dor apertando um botão ligado ao próprio aparelho (Unidade de Resposta do Paciente), e nesse momento o valor de pressão se fixa na tela do algômetro e do computador e este valor foi registrado como o LDP do indivíduo para aquele músculo (face) (ROLKE et al., 2006; SVENSSON et al., 2011).

4.6.6 Perfil comportamental

Para avaliação do nível de catastrofização, foi utilizado a Escala de catastrofização da dor (PCS, sigla em inglês), que é um questionário autoaplicável, com versão validada para o português brasileiro. Esta escala mensura pensamentos

catastróficos em dor e indica a frequência de pensamentos catastróficos quando a dor do indivíduo está forte. São 13 afirmações no total e essa marcação é feita em uma escala de frequência que varia de 0-5 (0=quase nunca e 5=quase sempre), e a pontuação total é calculada pela soma de todos os itens, que varia de 0 a 52 pontos e quanto maior o valor, mais o grau de catastrofização (SEHN et al., 2012).

A característica individual da qualidade de vida foi avaliada através do Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36: instrumento que pode ser autoaplicável, e composto por 36 itens, agrupados em 8 dimensões de saúde: capacidade funcional, limitações causadas por problemas físicos e limitações por distúrbios emocionais, socialização, dor corporal, estado geral de saúde, saúde mental e vitalidade. Para cada dimensão, os itens do SF-36 são codificados, agrupados e transformados em uma escala de zero (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde). Quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida do participante. Este instrumento foi traduzido e validado para o português por Ciconelli et al., em 1997 (CICONELLI et al., 1999).

A variável de qualidade do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg, que é um instrumento autoaplicável de avaliação da qualidade do sono em relação ao último mês. O questionário consiste em 19 questões auto administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica. As 19 questões são agrupadas em 7 componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. Os componentes do questionário são a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações destes componentes são somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Este instrumento foi traduzido e validado para o português brasileiro por Bertolazzi et al. (2011) (BERTOLAZI et al., 2011).

A Escala de Estresse Percebido (PSS, sigla em inglês) (COHEN; KAMARCK; MERMELSTEIN, 1983) é o instrumento mais utilizado para avaliar a percepção do estresse, tendo sido validada em mais de 20 países (REMOR, 2006). A PSS avalia a percepção do indivíduo sobre os quão imprevisíveis e incontroláveis lhe parecem os eventos de vida experienciados no último mês, podendo ser utilizada na população geral com, no mínimo, nível de escolaridade equivalente ao ensino fundamental completo (COHEN; WILLIAMSON, 1988). Além proporcionar uma avaliação subjetiva

dos estresses, se destaca a brevidade do instrumento, o que favorece a sua aplicação em conjunto a outras medidas.

O Inventário de Depressão de Beck (BDI, sigla em inglês) foi desenvolvido originariamente por Beck, Ward, Mendelson, Mock e Erbaugh (BECK, 1961). Trata-se de uma escala de auto-relato, para levantamento da intensidade dos sintomas depressivos, composta por 21 itens e estimativas de fidedignidade estabelecidas a partir de seis amostras psiquiátricas (BECK et al., 1993) que variaram entre 0,79 e 0,90. Segundo Cunha (2001), é um instrumento particularmente adequado para uso com pacientes psiquiátricos que, porém, tem sido amplamente usado na clínica e em pesquisa com pacientes não psiquiátricos e na população geral (CUNHA, 2001).

A Escala de Ansiedade Generalizada (GAD-7) é um instrumento breve para avaliação, diagnóstico e monitoramento de ansiedade, foi elaborado por Spitzer e cols. (2006) (SPITZER et al., 2006) e validado por Kroenke, Spitzer, Williams, Monahan e Löwe (2007), de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) (KROENKE et al., 2007). A tradução para a língua portuguesa foi feita por Pfizer (Copyright © 2005 Pfizer Inc., New York, NY), com registro de evidência de validade no Brasil (Mapi Research Institute, 2006). É composta por sete itens, dispostos em uma escala de quatro pontos: 0 (nenhuma vez) a 3 (quase todos os dias), com pontuação que varia de 0 a 21, ao medir frequência de sinais e sintomas de ansiedade nas últimas duas semanas. Considera-se indicador positivo de sinais e sintomas de transtornos de ansiedade, valor igual ou maior que 10.

4.7 Análise estatística

Os dados foram descritos por frequência absoluta (n), frequência relativa (%), média e desvio padrão (dp). Para verificar a normalidade dos dados quantitativos foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparação entre dois grupos nas variáveis qualitativas nominais foi utilizado o teste exato de Fisher, e entre mais de dois grupos o teste do qui-quadrado. Nas variáveis quantitativas com distribuição normal para comparação entre dois grupos foi utilizado o teste t, e para comparação entre mais de dois grupos Análise de variância (ANOVA) e o teste *post-hoc* LSD de Fisher. Nas variáveis quantitativas sem distribuição normal e nas qualitativas ordinais foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis entre mais de dois grupos.

Para verificar a correlação entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Person quando as variáveis apresentavam distribuição normal, e o coeficiente de correlação de Spearman quando a distribuição não era normal.

Para verificar a concordância da classificação entre os três métodos de CPM foi utilizado a estatística kappa.

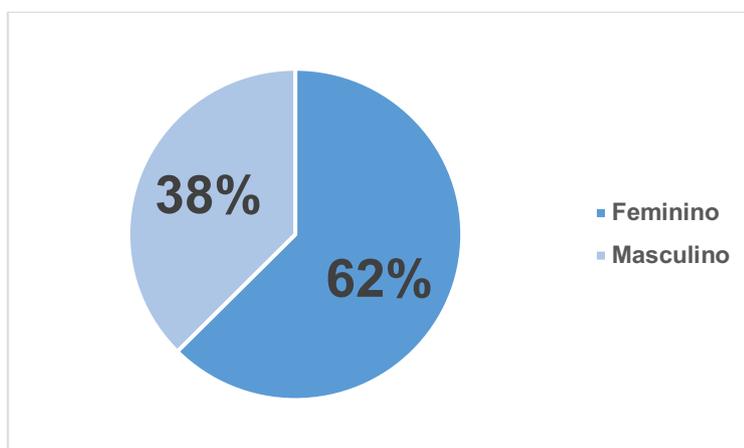
Em todos os testes foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no programa SPSS versão 28

5 RESULTADOS

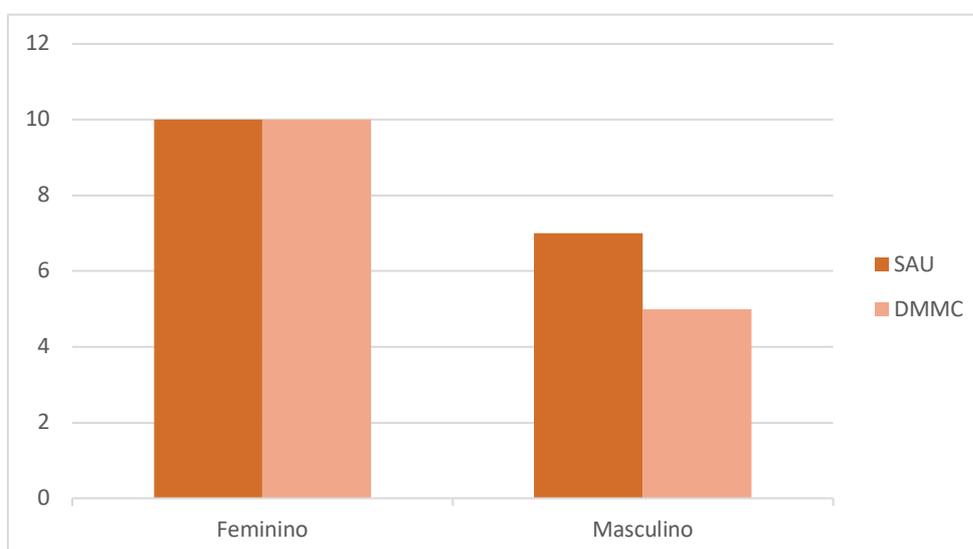
A maior parte da amostra foi composta por indivíduos do gênero feminino (62,5%) (**Figura 5**), metade delas formando parte do grupo DMMC e a outra metade inseridas no grupo SAU (**Tabela 1**) (**Figura 6**). A idade média foi de 29,7 anos, sendo a idade mínima 21 anos e a máxima de 58 anos. Quanto ao gênero, o grupo feminino apresentou uma média de idade de 28,9 anos e o grupo masculino de 31 anos. Os grupos SAU e DMMC apresentavam uma média de idade de 29,4 e 30,0 anos, respectivamente. O grupo DMMC apresentou média da EAV igual a 3,55 (dp = 2,23; mínimo = 0,0 e máximo = 7,0).

Figura 5 – Distribuição da amostra de acordo com o gênero



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 6 – Distribuição da amostra quanto ao gênero e grupos



Fonte: Elaborado pelo autor

A maioria das mulheres se encontrava na fase menstrual no momento da pesquisa (50%) porem não houve uma associação significativa entre as fases do ciclo menstrual e a presença ou não de DTM, sendo que a maioria das mulheres (55%) não fazia uso de anticoncepcional. Quando comparados os diferentes métodos de CPM em relação ao gênero, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Tabela 2**).

Quando foram comparados a porcentagem de variação dos diferentes protocolos de CPM com a idade, também não houve correlação estatisticamente significativa, isto é, a idade não influenciou no valor de CPM, independentemente do protocolo utilizado (**Tabela 3**).

Nenhuma associação entre este e os grupos SAL e DMMC foi detectada quanto ao perfil de TS (**Tabela 4**). Em relação ao perfil de CPM, quando comparados os grupos DMMC e SAU em relação aos protocolos CPM1, CPM2S e CPM2P, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles (**Tabelas 5, 6, 7**).

Ao comparar os métodos de CPM quanto a porcentagem de variação, o método de CPM1 apresentou-se bem diferente quando comparado com o CPM2, tanto paralelo como sequencial. A porcentagem de variação no grupo CPM2P foi diferente, apresentando um valor estatisticamente significativo, quando comparado com a porcentagem de variação do grupo CPM1. Nos grupos CPM2S e CPM2P não houve diferença. (**Tabela 8**).

No entanto, na **Tabela 9** é possível observar que não houve uma correlação significativa do CPM1 com os outros 2 métodos, mas sim uma correlação positiva média estatisticamente significante entre o CPM2S e o CPM2P.

Quando comparados os protocolos de CPM com os grupos DMMC e SAU, os 3 métodos apresentaram baixa concordância entre si, isto é, concordância fraca entre o CPM1 e CPM2S (**Tabela 10**), concordância insignificante entre o CPM1 e CPM2P (**Tabela 11**) e concordância razoável (**Tabela 12**) entre CPM2S e CPM2P.

Para traçar o PMP do paciente foram utilizados os testes de TS e CPM2S. Foi utilizado o *cut-off* de 2,71 (aonde valores iguais ou inferiores foram considerados como TS aumentado). Para avaliar a inibição foi utilizado um *cut-off* de DMMC: 18% e SAU: 21,5%, aonde valores iguais ou inferiores foram considerados como CPM comprometido. Quando comparados os grupos SAU e DMMC com o perfil de TS, a maioria apresentava um perfil normal (90,6%), porém dentro do grupo DMMC só 13,3% deles apresentou um perfil de TS aumentado (**Tabela 13**). Comparando os

grupos DMMC e SAU com o PMP do CPM2S, a maioria da amostra apresentou-se com um CPM comprometido (53,7%), sendo esse perfil maior no grupo SAU (58%) quando comparado com o grupo DMMC (46,7%) (**Tabela 14**). Associando-se esses dois parâmetros (TS e CPM2S) criou-se um PMP com 4 perfis diferentes já descritos anteriormente. A grande maioria (50%) apresentou um PMP “pronocicepção inibitório” (TS normal e CPM comprometido) (**Tabela 15**).

Na Tabela 16 são descritas as comparações entre os grupos SAU e DMMC quanto ao percentual de variação do WUR, *pain60* (“dor60”), CPM1, temperatura da água, CPM2 sequencial e paralelo. A temperatura da “dor60” utilizada no CPM1 apresentou uma diferença estatisticamente significativa quando comparados aos grupos SAU e DMMC, sendo a temperatura média maior no grupo DMMC, mesmo assim os indivíduos do grupo SAU que foram submetidos ao CPM1, apresentaram um resultado melhor enquanto a modulação de dor quando comparados com o grupo DMMC, além de não ter dado uma diferença estatisticamente significativa. Sobre a temperatura da água utilizada no protocolo CPM2, apresentou-se com uma média praticamente igual em ambos grupos. Entre os grupos CPM2S e CPM2P, não houve diferença estatisticamente significativa.

Sobre o aspecto psicossocial, quando comparados com os grupos DMMC e SAU, não houve diferença entre os grupos (**Tabelas 17, 18, 19, 20, 21, 22**). Quando comparados os métodos de CPM e os questionários do perfil psicossocial, também não houve correlação estatisticamente significativa, salvo a correlação entre CPM1 e o nível de catastrofização ($p= 0,010$) (**Tabelas 23, 24, 25**).

5.1 TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da amostra segundo o gênero

Grupo		Gênero		Total
		Feminino	Masculino	
SAU	n	10	7	17
	%	58,8%	41,2%	100,0%
DMMC	n	10	5	15
	%	66,7%	33,3%	100,0%
Total	n	20	12	32
	%	62,5%	37,5%	100,0%

Tabela 2 – Comparação entre o gênero e a porcentagem de variação dos diferentes métodos de CPM

	Gênero	N	Média	DP
% de variação CPM1	F	20	-0.142	0.241
	M	12	-0.138	0.248
% de variação CPM2S	F	20	0.180	0.373
	M	12	0.186	0.255
% de variação CPM2P	F	20	0.207	0.264
	M	12	0.437	0.394

Tabela 3 – Correlação entre idade e porcentagem de variação dos diferentes protocolos de CPM

		Idade	% de variação CPM1	% de variação CPM2S	% de variação CPM2P
Idade	Spearman's rho	—			
	p-value	—			
% de variação CPM1	Spearman's rho	0.013	—		
	p-value	0.945	—		
% de variação CPM2S	Spearman's rho	0.198	-0.325	—	
	p-value	0.278	0.070	—	
% de variação CPM2P	Spearman's rho	0.071	-0.286	0.355 *	—
	p-value	0.699	0.113	0.047	—

* p < 0,05

Tabela 4 – Associação entre grupo e perfil TS

Grupo		PERFIL TS		Total
		Aumentado	Normal	
SAU	n	1	16	17
	%	5,9%	94,1%	100,0%
DMMC	n	2	13	15
	%	13,3%	86,7%	100,0%
Total	n	3	29	32
	%	9,4%	90,6%	100,0%

Teste exato de Fisher; p = 0,589

Tabela 5 – Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM1

Grupo		PERFIL CPM1		Total
		Comprometido	Normal	
SAU	n	8	9	17
	%	47,1%	52,9%	100,0%
DMMC	n	7	8	15
	%	46,7%	53,3%	100,0%
Total	n	15	17	32
	%	46,9%	53,1%	100,0%

Teste exato de Fisher; p = 1,000

Tabela 6 – Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM2S

Grupo		PERFIL CPM2S		Total
		Comprometido	Normal	
SAU	n	10	7	17
	%	58,8%	41,2%	100,0%
DMMC	n	7	8	15
	%	46,7%	53,3%	100,0%
Total	n	17	15	32
	%	53,1%	46,9%	100,0%

Teste exato de Fisher; p = 0,723

Tabela 7 – Comparação entre SAU e DMMC ao Perfil CPM2P

Grupo		PERFIL CPM2P		Total
		Comprometido	Normal	
SAU	n	6	11	17
	%	35,3%	64,7%	100,0%
DMMC	n	8	7	15
	%	53,3%	46,7%	100,0%
Total	n	14	18	32
	%	43,8%	56,3%	100,0%

Teste exato de Fisher; p = 0,476

Tabela 8 – Comparação entre os três métodos de CPM quanto a porcentagem de variação

Grupos	CPM1 %Variação		CPM2S %Variação		CPM2P %Variação		p (Anova)
	média	dp	média	dp	média	dp	
SAU+DMMC	-14,0 ^a	24,0	18,2 ^b	32,9	29,3 ^b	33,3	<0,001*
SAU	-16,1 ^a	26,1	18,5 ^b	21,7	28,9 ^b	28,9	<0,001*
DMMC	-11,7 ^a	22,0	17,8 ^{ab}	43,1	29,7 ^b	38,7	0,014*

* - diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

CPMs com mesma letra não possuem diferença estatisticamente significativa entre si

Tabela 9 – Correlação entre os três métodos quanto a porcentagem de variação do CPM

Correlação		SAU + DMMC	SAU	DMMC
CPM1 x CPM2S	r ¹	-0,33	-0,19	-0,47
	p	0,070	0,456	0,074
CPM1 x CPM2P	r ²	-0,32	-0,33	-0,33
	p	0,077	0,200	0,230
CPM2S x CPM2P	r ¹	0,36	0,16	0,53
	p	0,046*	0,529	0,043*

1 – correlação de Spearman

2 – correlação de Pearson

* - correlação estatisticamente significativa (p<0,05)

Tabela 10 – Concordância entre os métodos CPM1 e CPM2S

CPM1	CPM2S		
	COMPROMETIDO	NORMAL	Total
COMPROMETIDO	9 (28,1%)	6 (18,8%)	15 (46,9%)
NORMAL	8 (25%)	9 (28,1%)	17 (53,1%)
Total	17 (53,1%)	15 (46,9%)	32 (100%)

Concordância total = 56,2%, kappa = 0,13

Tabela 11 – Concordância entre os métodos CPM1 e CPM2P

CPM1	CPM2P		
	COMPROMETIDO	NORMAL	Total
COMPROMETIDO	6 (18,8%)	9 (28,1%)	15 (46,9%)
NORMAL	8 (25%)	9 (28,1%)	17 (53,1%)
Total	14 (43,8%)	18 (56,3%)	32 (100%)

Concordância total = 46,9%, kappa = -0,07

Tabela 12 – Concordância entre os métodos CPM2S e CPM2P

CPM2S	CPM2P		
	COMPROMETIDO	NORMAL	Total
COMPROMETIDO	10 (31,3%)	7 (21,9%)	17 (53,1%)
NORMAL	4 (12,5%)	11 (34,4%)	15 (46,9%)
Total	14 (43,8%)	18 (56,3%)	32 (100%)

Concordância total = 65,7%, kappa = 0,32

Tabela 13 – Comparação entre SAU e DMMC quanto ao Perfil TS

Grupo		PERFIL TS		Total
		Aumentado	Normal	
SAU	n	1	16	17
	%	5,9%	94,1%	100,0%
DMMC	n	2	13	15
	%	13,3%	86,7%	100,0%
Total	n	3	29	32
	%	9,4%	90,6%	100,0%

Tabela 14 – Comparação entre SAU e DMMC quanto ao Perfil CPM2S

Grupo		Perfil CPM2S		Total
		Comprometido	Normal	
SAU	n	10	7	17
	%	58,8%	41,2%	100,0%
DMMC	n	7	8	15
	%	46,7%	53,3%	100,0%
Total	n	17	15	32
	%	53,1%	46,9%	100,0%

Tabela 15 – Comparação entre SAU e DMMC quanto ao PMP

Grupo		PMP				Total
		PMP I	PMP II	PMP III	PMP IV	
SAU	n	0	10	1	6	17
	%	0,0%	58,8%	5,9%	35,3%	100,0%
DMMC	n	1	6	1	7	15
	%	6,7%	40,0%	6,7%	46,7%	100,0%
Total	n	1	16	2	13	32
	%	3,1%	50,0%	6,3%	40,6%	100,0%

- PMP I: Dupla pronocicepção (TS aumentada / CPM comprometido)
- PMP II: Pronocicepção Inibitória (TS normal / CPM comprometido)
- PMP III: Pronocicepção Facilitadora (TS aumentada / CPM normal)
- PMP IV: Antinocicepção (TS normal / CPM normal)

Tabela 16 – Comparação entre SAU e DMMC quanto as médias de PAIN60 e temperatura da água, de porcentagem de variação de TS, CPM1, CPM2S e CPM2P

Teste	SAU		DMMC		p
	média	dp	média	dp	
PAIN60	44,52	2,64	46,51	1,77	0,019^{2*}
Temperatura da água	12,06	0,66	12,07	0,59	0,655 ¹
WUR FINAL	1,73	0,54	2,09	1,16	0,433 ¹
%Variação CPM1	-16,06	26,07	-11,73	22,02	0,618 ²
%Variação CPM2S	18,54	21,69	17,83	43,13	0,766 ¹
%Variação CPM2P	28,94	28,89	29,73	38,69	0,948 ²

1- Teste de Mann-Whitney

2- Teste t

* - diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabela 17– Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PCS Score

Grupo		PCS SCORE		Total
		CATAS-TRÓFICO	NORMAL	
DMMC	n	3	12	15
	%	20,0%	80,0%	100,0%
SAU	n	1	16	17
	%	5,9%	94,1%	100,0%
Total	n	4	28	32
	%	12,5%	87,5%	100,0%

Teste exato de Fisher; $p = 0,319$ (associação)

Tabela 18 – Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PSS Score

Grupo		PSS SCORE			Total
		Baixo	Moderado	Alto	
DMMC	n	2	9	4	15
	%	13,3%	60,0%	26,7%	100,0%
SAU	n	3	10	4	17
	%	17,6%	58,8%	23,5%	100,0%
Total	n	5	19	8	32
	%	15,6%	59,4%	25,0%	100,0%

Teste de Mann-Whitney; $p = 0,794$

Tabela 19– Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao PSQI Score

Grupo		PSQI SCORE		Total
		Boa	Ruim	
DMMC	n	3	12	15
	%	20,0%	80,0%	100,0%
SAU	n	5	12	17
	%	29,4%	70,6%	100,0%
Total	n	8	24	32
	%	25,0%	75,0%	100,0%

Teste exato de Fisher; $p = 0,691$

Tabela 20 – Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao BDI Score

Grupo		BDI SCORE				Total
		Normal	Leve	Limítrofe	Moderada	
DMMC	n	8	5	0	2	15
	%	53,3%	33,3%	0,0%	13,3%	100,0%
SAU	n	11	1	4	1	17
	%	64,7%	5,9%	23,5%	5,9%	100,0%
Total	n	19	6	4	3	32
	%	59,4%	18,8%	12,5%	9,4%	100,0%

Teste de Mann-Whitney; $p = 0,794$

Tabela 21– Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao GAD-7 Score

Grupo		GAD-7 SCORE				Total
		Mínima	Leve	Moderada	Severa	
DMMC	n	3	5	5	2	15
	%	20,0%	33,3%	33,3%	13,3%	100,0%
SAU	n	5	6	4	2	17
	%	29,4%	35,3%	23,5%	11,8%	100,0%
Total	n	8	11	9	4	32
	%	25,0%	34,4%	28,1%	12,5%	100,0%

Teste de Mann-Whitney; $p = 0,526$

Tabela 22 – Comparação entre os grupos DMMC e SAU quanto ao SF-36

Medida	DMMC		SAU		p
	média	dp	média	dp	
CAPACIDADE FUNCIONAL	91,0	9,5	82,9	13,0	0,057 ¹
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS FÍSICOS	65,0	35,1	67,6	39,3	0,682 ²
DOR	59,2	15,4	60,7	19,4	0,970 ²
ESTADO GERAL DE SAÚDE	60,2	12,7	52,9	17,0	0,187 ¹
VITALIDADE	51,0	19,7	48,5	20,7	0,733 ¹
ASPECTOS SOCIAIS	70,8	22,5	71,3	24,1	0,953 ¹
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS EMOCIONAIS	37,8	37,5	49,0	39,3	0,455 ²
SAUDE MENTAL	62,4	19,7	65,9	17,3	0,766 ²

1- Teste t

2- Teste de Mann-Whitney

Tabela 23 – Correlação valores das medidas psicossociais e a porcentagem de variação do CPM

Medida	(Continua)					
	CPM1		CPM2S		CPM2P	
	r	p	r	p	r	p
TOTAL PCS	0,45*	0,010*	-0,05	0,768	-0,29	0,105
TOTAL PSS	0,24	0,194	0,10	0,595	-0,27	0,128
SCORE PSS	0,28	0,121	0,19	0,291	-0,23	0,201
TOTAL GAD-6	0,03	0,881	0,12	0,505	-0,24	0,187
SCORE GAD-6	0,02	0,895	0,20	0,275	-0,22	0,216
TOTAL BDI	0,24	0,185	0,14	0,435	0,01	0,967
SCORE BDI	0,18	0,317	0,25	0,170	-0,09	0,616
TOTAL PSQI	0,01	0,976	0,06	0,750	0,04	0,848
CAPACIDADE FUNCIONAL	-0,15	0,419	0,00	0,996	0,10	0,590

Tabela 23 – Correlação valores das medidas psicossociais e a porcentagem de variação do CPM

Medida	(Conclusão)					
	CPM1		CPM2S		CPM2P	
	r	p	r	p	r	p
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS FÍSICOS	-0,06	0,727	-0,04	0,848	0,15	0,409
DOR	-0,26	0,157	-0,15	0,427	0,21	0,253
ESTADO GERAL DE SAÚDE	-0,32	0,071	0,29	0,113	-0,02	0,913
VITALIDADE	-0,01	0,974	0,00	0,983	0,03	0,873
ASPECTOS SOCIAIS	0,04	0,844	0,07	0,706	-0,09	0,643
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS EMOCIONAIS	-0,31	0,081	0,00	0,986	0,10	0,601
SAUDE MENTAL	-0,03	0,885	-0,02	0,924	0,18	0,334
SF-36 SCORE%	-0,22	0,220	-0,01	0,946	0,10	0,595

Tabela 24 – Comparação entre os scores de PCS quanto a porcentagem de variação do CPM

CPM	CATASTRÓFICO		NORMAL		p
	média	dp	média	dp	
%Variação CPM1	4,8	26,0	-16,7	22,9	0,062 ¹
%Variação CPM2S	14,0	11,2	18,8	35,0	0,790 ²
%Variação CPM2P	9,0	22,2	32,2	33,9	0,196 ²

1- Teste de Mann-Whitney

2- Teste t

Tabela 25 – Comparação entre os scores de PCS quanto a porcentagem de variação do CPM

CPM	BOA		RUIM		p (teste t)
	média	dp	média	dp	
%Variação CPM1	-9,0	8,4	-15,2	26,3	0,575
%Variação CPM2S	14,4	11,9	19,1	36,2	0,757
%Variação CPM2P	39,1	44,1	27,0	30,9	0,431

6 DISCUSSÃO

De acordo com a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP, sigla em inglês), a DTM engloba desordens que envolvem os músculos mastigatórios, a ATM e as estruturas associadas, sendo o sintoma mais comumente relatado por pacientes diagnosticados com DTM é a dor, geralmente localizada nos músculos da mastigação (masseter e temporal, principalmente), área pré-auricular, e/ou na ATM, e algumas vezes relatada como dor de cabeça (LEEuw e KLASSER, 2018). A disfunção temporomandibular é uma das principais causas de dor não dentária na região orofacial, podendo ser uma condição muito dolorosa, levando a uma deterioração significativa na qualidade de vida do paciente (OKESON; DE LEEuw, 2011). São poucos os estudos que comparam protocolos de modulação de dor na região orofacial (sistema trigeminal) (LEVY et al., 2018; LEWIS; RICE; MCNAIR, 2012; MOANA-FILHO; BABILONI; THEIS-MAHON, 2018).

No presente estudo comparamos diferentes métodos de determinação de CPM, variando estímulos testes e condicionantes, em pacientes assintomáticos e com DMMC. A maior parte da amostra foi composta por mulheres (n= 20), sendo que a metade delas ficou pertencendo ao grupo DMMC, concordando-se com a maioria das pesquisas de Disfunção Temporomandibular (FILLINGIM et al., 2011; MACFARLANE; GLENNY; WORTHINGTON, 2001b, 2001a; MAIXNER et al., 2011; SLADE et al., 2013, 2016). Não foi encontrada associação entre as fases do ciclo menstrual e presença de DTM, resultados que coincidiram com o estudo de Moana-Filho e Babiloni, e Wilson (MOANA-FILHO; HERRERO BABILONI, 2019; WILSON et al., 2013). Sobre a influencia do gênero nas respostas inibitórias descendentes, certos estudos relatam diferenças significativas quanto ao gênero (MARTEL; WASAN; EDWARDS, 2013; WALKER et al., 2018), porém no presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero e CPM, resultados que concordam com os estudos de Ibancos-Losada e Lie e colaboradores (IBANCOS-LOSADA et al., 2020; LIE et al., 2017).

Em recente meta-análise sobre a relação entre a modulação endógena da dor com a idade, os resultados apontam diferenças mínimas entre ambas as variáveis, relatando que o comprometimento do CPM em idosos pode ser devido à escolha de protocolos (HACKETT; NAUGLE; NAUGLE, 2020). Neste trabalho não houve diferença significativa entre a idade e os diferentes protocolos de CPM, devido

provavelmente ao tamanho da amostra e a média de idade da amostra, de 29,7 anos, portanto adultos jovens.

Ainda, o presente estudo revelou uma diferença significativa no valor de “pain60” entre os grupos SAU e DMMC ($p=0,019$), este último apresentando uma média maior ($46,51^{\circ}\text{C}$) quando comparado com o grupo SAU ($44,52^{\circ}\text{C}$), isto é, indivíduos com DTM muscular apresentaram maior tolerância à temperatura quente aplicada na região trigeminal quando comparados com os indivíduos assintomáticos. No estudo de King e colaboradores houve também diferença estatisticamente significativa no pain60 entre grupos controle, indivíduos com SII e DTM (média de $39,9^{\circ}\text{C}$, 40°C , $42,3^{\circ}\text{C}$, respectivamente) corroborando com nossos resultados de que o grupo SAU suportou uma temperatura levemente menor quando comparados com o grupo sintomático (KING et al., 2009). Em outro estudo também foi avaliado o CPM em indivíduos com alta e baixa sensibilidade à dor por meio de estímulos dolorosos térmicos, encontrando-se diferença estatisticamente significativa no pain60 entre os grupos ($p < 0,0001$), porém eles incluíram somente indivíduos saudáveis (GROUPER; EISENBERG; PUD, 2019). O estudo de Granot e colaboradores também utilizou o pain60 para determinar a temperatura do ET, no entanto, a amostra do estudo foi composta também apenas por indivíduos saudáveis sem encontrar correlação entre o pain60 e a magnitude do CPM (GRANOT et al., 2008).

Para o condicionamento (estímulo condicionante), é amplamente aceito que o estímulo precisa ser doloroso, com alguns resultados conflitantes sobre a influência de sua intensidade na eficiência do CPM (GRANOT et al., 2008; NIR et al., 2011). Garret e colaboradores realizaram um estudo similar avaliando o CPM em indivíduos assintomáticos e com DTM dolorosa relatando uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,01$) quanto a temperatura do EC; indivíduos com DTM suportaram uma temperatura média de $11,9^{\circ}\text{C}$ enquanto que a média do grupo controle foi de 10°C . No estudo de Lie e colaboradores, foi utilizado água fria, a 7°C durante 2 minutos, relatando uma excelente confiabilidade. No entanto cabe destacar que essa temperatura pode ser muito dolorosa para um ambiente clínico de testes, pois 3 sujeitos retiraram a mão antes do término dos 2 minutos e 1 sujeito optou por não participar devido ao desconforto durante o estímulo de condicionamento (LIE et al., 2017). No presente estudo, a imersão da mão contralateral em água fria foi utilizada como EC no CPM2 tanto no paradigma paralelo como sequencial, não apresentando diferença entre os grupos, com uma temperatura média de 12°C

determinada através da escala NRS de 0 a 100 para ambos, coincidindo com os resultados de Granot e Grouper e colaboradores (GRANOT et al., 2008; GROUPER; EISENBERG; PUD, 2019), sugerindo que uma temperatura de 12 °C poderia ser suficiente para evocar o sistema inibitório descendente tanto em indivíduos saudáveis quanto em sintomáticos.

Várias controversas foram encontradas sobre a escolha dos diferentes protocolos de CPM, pois este é majoritariamente influenciado pelos testes, paradigmas e amostra dos estudos (FERNANDES et al., 2019; KENNEDY et al., 2016; KLYNE et al., 2015; YARNITSKY, 2015). No presente trabalho, quando comparadas as médias das porcentagens de variação nos grupos SAU e DMMC, não houve diferença entre os testes, porém, no grupo CPM1 houve uma diferença entre o grupo SAU e DMMC que, apesar de não significativa, indica uma tendência dos indivíduos saudáveis apresentarem melhores respostas do sistema inibitório descendente quando eles são avaliados através do método CPM1. Uma grande parte dos estudos que utilizaram estímulo quente doloroso como ET, não utilizaram o mesmo estímulo como EC (EDWARDS et al., 2003; GRANOT et al., 2008; KING et al., 2009; LIE et al., 2017; SIRUCEK et al., 2020), sendo um fator de diferença quando comparados com o protocolo CPM1 utilizado no presente estudo. Outro ponto a destacar é que a maioria dos estudos que utilizaram estímulos térmicos quentes, foram estudos que incluíam indivíduos somente saudáveis (EDWARDS et al., 2003; GROUPER; EISENBERG; PUD, 2019; LIE et al., 2017; WILSON et al., 2013).

No entanto, quando comparados entre os grupos, os três métodos quanto a porcentagem de variação houve resultados interessantes. A porcentagem de variação entre o grupo CPM1 e CPM2P apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Essa diferença pode ter ocorrido não por conta do paradigma, pois ambos são paralelos, mas pelo fato dos próprios estímulos serem diferentes. Porém a concordância dos diferentes protocolos entre os grupos também foi avaliada neste estudo, encontrando uma concordância fraca entre o CPM1 e CPM2S. Em estudos que avaliaram vários protocolos de CPM entre si, PPT e testes térmicos frios, foram os métodos mais confiáveis para acessar ao sistema inibitório descendente (IMAI et al., 2016; VAEGTER et al., 2018) sendo este protocolo o mais utilizado em estudos de CPM ao longo da literatura (FERNANDES et al., 2019; KENNEDY et al., 2016; NIR et al., 2011).

Quando comparados a média entre os grupos, da porcentagem de variação com os protocolos de CPM2 paralelo e sequencial, não houve uma diferença significativa talvez pelo fato de que, em ambos testes, foram utilizados os mesmos estímulos, diferenciando-se somente o paradigma (o momento de avaliação do estímulo teste pós condicionamento). Neste estudo também não houve correlação significativa do CPM1 com os outros 2 métodos, porém além de apresentar uma correlação média também houve uma correlação razoável (concordância total=65,75, kappa=0,32) apenas entre os CPM2S e CPM2P, talvez devido à semelhança entre os protocolos, isto é, possivelmente possamos dizer que ambos paradigmas podem ser utilizados de maneira satisfatória para realizar o teste de CPM, pois como relataram Kennedy e colaboradores, não é possível dizer se um é melhor que o outro (KENNEDY et al., 2016).

Para traçar o PMP, o presente estudo se baseou em “*cut-offs*” já descritos na metodologia. Quando comparados os grupos SAU e DMMC com o perfil de TS, a maioria apresentava um perfil normal (90,6%), porém dentro do grupo DMMC só 2% deles apresentou um perfil de TS aumentado, apresentando um valor de $p=0,5489$, discordando com os resultados de Mona-Filho e Babiloni ($p>0,04$) porém coincidindo com eles enquanto ao perfil de CPM ($p>0,17$) que no presente estudo também não apresentou significância tanto no paradigma sequencial ($p= 0,723$) quanto no perfil paralelo ($p=0,476$) (MOANA-FILHO; HERRERO BABILONI, 2019). A associação desses dois parâmetros (TS e CPM2S) gera um PMP com 4 perfis diferentes já descritos anteriormente, baseados no estudo recentemente mencionado. No presente estudo a grande maioria apresentou um PMP de “*pronocicepção inibitória*” (TS normal e CPM comprometido) coincidindo também com o estudo de Moana-Filho e Babiloni.

Sobre o aspecto psicossocial, no presente estudo não foram encontrados valores significativos quando comparados os scores de PCS, PSS, SF-36, PSQI, BDI e GAD-7 entre os grupos. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos (MARTEL; WASAN; EDWARDS, 2013; MOANA-FILHO; HERRERO BABILONI, 2019; NAHMAN-AVERBUCH et al., 2016; WALKER et al., 2018) e na meta-análise realizada por Nahman-Averbuch e colaboradores não foram encontradas correlações significativas entre as respostas do CPM e qualquer um dos fatores psicológicos examinados. No presente estudo, quando comparados as porcentagens de variação entre os diferentes paradigmas, não foi encontrada correlação estatisticamente significativa, salvo a correlação entre o CPM1 e o nível de catastrofização, indicando

talvez que a temperatura quente tenha maior impacto em indivíduos catastróficos, resultados que também concordam com o estudo citado anteriormente. Em uma análise secundária, Nahman-Averbuch e colaboradores encontraram correlação entre PPT e ansiedade, CPM baseados em estímulos quente e depressão e CPM baseado em estimulação elétrica catastrofização, concluindo que certos fatores psicológicos parecem estar associados a modalidades específicas de respostas de CPM. Isso potencialmente suporta a ideia de que os paradigmas CPM evocados por diferentes modalidades de estimulação representam diferentes mecanismos subjacentes (NAHMAN-AVERBUCH et al., 2016).

Apesar do ineditismo do presente trabalho, cautela é recomendada quando avaliando os achados aqui reportados. A amostra reduzida, além de uma média de dor reportada relativamente baixa, associado ao fato de que os indivíduos analisados não apresentavam qualquer comorbidade dolorosa, capaz de exacerbar as características de pro-nocicepção, são limitações do atual estudo.

7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, é possível afirmar que não houve concordância entre os três protocolos de CPM estudados, tanto no grupo de indivíduos assintomáticos quanto no grupo com DMMC. Ao se comparar a porcentagem de variação na resposta do indivíduo ao ET antes e após o EC, entre os protocolos de CPM avaliados, o protocolo CPM1 apresentou-se bem diferente quando comparado com o CPM2S e CPM2P, provavelmente por se tratar de uma metodologia diferente dos outros dois protocolos. Não houve correlação entre o CPM1 e os outros 2 protocolos, apenas uma correlação média entre o CPM2S e CPM2P, além de uma concordância razoável entre ambos, o que talvez indique a utilização de qualquer um dos dois paradigmas (CPM2S e CPM2P).

Conclui-se também que, ao comparar os perfis de TS, CPM1 e CPM2 sequencial e paralelo entre os indivíduos assintomáticos e com DMMC, não houve diferença entre os grupos. Ao comparar o PMP entre indivíduos assintomáticos e com DMMC, a maioria dos indivíduos se enquadrou no PMP “pro-nocicepção inibitória” (TS normal/CPM comprometido) sendo que a maioria era parte do grupo assintomático.

Finalmente, ao comparar o nível de catastrofização, estresse, ansiedade, depressão, qualidade de vida e qualidade do sono em indivíduos assintomáticos e com DMMC, não houve diferença significativa entre os grupos.

REFERÊNCIAS

- ALMOZNINO, G. et al. Sleep disorders and chronic craniofacial pain: Characteristics and management possibilities. **Sleep Medicine Reviews**, v. 33, p. 39–50, jun. 2017.
- ARENDT-NIELSEN, L.; PETERSEN-FELIX, S. Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? **European journal of anaesthesiology. Supplement**, v. 10, p. 1–7, maio 1995.
- AYESH, E. E.; JENSEN, T. S.; SVENSSON, P. Hypersensitivity to Mechanical and Intra-articular Electrical Stimuli in Persons with Painful Temporomandibular Joints. **Journal of Dental Research**, v. 86, n. 12, p. 1187–1192, 8 dez. 2007.
- AYMANN, M.; YEKTA, S. S.; ELLRICH, J. Homotopic long-term depression of trigeminal pain and blink reflex within one side of the human face. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2093–2099, dez. 2009.
- BAAD-HANSEN, L. et al. Differential effect of intravenous S -ketamine and fentanyl on atypical odontalgia and capsaicin-evoked pain. **Pain**, v. 129, n. 1, p. 46–54, maio 2007.
- BAAD-HANSEN, L. et al. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia—a controlled multicenter quantitative sensory testing study. **Pain**, v. 154, n. 8, p. 1287–1294, ago. 2013.
- BARJANDI, G. et al. Comorbid Conditions in Temporomandibular Disorders Myalgia and Myofascial Pain Compared to Fibromyalgia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 14, p. 3138, 16 jul. 2021.
- BASBAUM, A. I. et al. **Cellular and Molecular Mechanisms of PainCell**. Elsevier B.V., , 16 out. 2009.
- BECK, A. T. An Inventory for Measuring Depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, n. 6, p. 561, 1 jun. 1961.
- BECK, A. T. et al. Hopelessness, Depression, Suicidal Ideation, and Clinical Diagnosis of Depression. **Suicide and Life-Threatening Behavior**, v. 23, n. 2, p. 139–145, jun. 1993.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, jan. 2011.
- BERTOLI, E.; DE LEEUW, R. Prevalence of Suicidal Ideation, Depression, and Anxiety in Chronic Temporomandibular Disorder Patients. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, p. 296–301, out. 2016.
- BIURRUN MANRESA, J. A. et al. Test-retest reliability of the nociceptive withdrawal reflex and electrical pain thresholds after single and repeated stimulation in patients with chronic low back pain. **European Journal of Applied Physiology**, v. 111, n. 1, p. 83–92, 2011.

- BOAKYE, M. et al. Quantitative testing in spinal cord injury: overview of reliability and predictive validity. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 17, n. Suppl1, p. 141–150, set. 2012.
- BOSSMANN, T. et al. Predictors of chronic pain following total knee replacement in females and males: an exploratory study. **Pain Management**, v. 7, n. 5, p. 391–403, set. 2017.
- CAIRNS, B. E. **Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy** **Journal of Oral Rehabilitation**, jun. 2010.
- CATHCART, S. et al. Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. **Pain Research and Management**, v. 14, n. 6, p. 433–438, 2009.
- CHEN, H. et al. Multisystem Dysregulation in Painful Temporomandibular Disorders. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 9, p. 983–996, set. 2013.
- CICONELLI, R. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF- 36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143–50, 1999.
- COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A Global Measure of Perceived Stress. **Journal of Health and Social Behavior**, v. 24, n. 4, p. 385, dez. 1983.
- COHEN, S.; WILLIAMSON, G. Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.). **The social psychology of health: Claremont Symposium on Applied Social Psychology**, p. 31–67, 1988.
- COSTA, Y. M. et al. Temporomandibular disorders and painful comorbidities: clinical association and underlying mechanisms. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 123, n. 3, p. 288–297, 2017.
- CRUZ-ALMEIDA, Y.; FILLINGIM, R. B. Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? **Pain Medicine**, v. 15, n. 1, p. 61–72, 1 jan. 2014.
- CUNHA, J. Manual da versão em português das Escalas d Beck. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 2001.
- DOMINICK, C. H.; BLYTH, F. M.; NICHOLAS, M. K. Unpacking the burden: Understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. **Pain**, v. 153, n. 2, p. 293–304, fev. 2012.
- DWORKIN, S. F.; LERESCHE, L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. **Journal of craniomandibular disorders : facial & oral pain**, v. 6, n. 4, p. 301–55, 1992.
- EDWARDS, R. R. et al. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. **Pain**, v. 106, n. 3, p. 427–437, dez. 2003.

- EIDE, P. K. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. **European Journal of Pain**, v. 4, n. 1, p. 5–15, mar. 2000a.
- FERNANDES, C. et al. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. **Pain**, v. 160, n. 12, p. 2679–2690, 29 dez. 2019.
- FILLINGIM, R. B. et al. Potential Psychosocial Risk Factors for Chronic TMD: Descriptive Data and Empirically Identified Domains from the OPPERA Case-Control Study. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 11, p. T46–T60, nov. 2011.
- FILLINGIM, R. B. et al. Psychological Factors Associated With Development of TMD: The OPPERA Prospective Cohort Study. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 12, p. T75–T90, dez. 2013.
- FINAN, P. H.; GOODIN, B. R.; SMITH, M. T. The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 12, p. 1539–1552, dez. 2013.
- FINGLETON, C. et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, n. 7, p. 1043–1056, jul. 2015.
- GARRETT, P. H. et al. Chronic Temporomandibular Disorders Are Not Necessarily Associated with a Compromised Endogenous Analgesic System. **Journal of Orofacial Pain**, v. 27, n. 2, p. 142–150, 2013.
- GIL-MARTÍNEZ, A. et al. Psychosocial and Somatosensory Factors in Women with Chronic Migraine and Painful Temporomandibular Disorders. **Pain Research and Management**, v. 2016, p. 1–9, 2016.
- GOLDSMITH, R. et al. Cold hyperalgesia as a prognostic factor in whiplash associated disorders: A systematic review. **Manual Therapy**, v. 17, n. 5, p. 402–410, out. 2012.
- GRANOT, M. et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? **Pain**, v. 136, n. 1–2, p. 142–149, maio 2008.
- GRANOVSKY, Y. et al. CPM Test–Retest Reliability: “Standard” vs “Single Test–Stimulus” Protocols. **Pain Medicine**, p. pme12868, 28 jan. 2016.
- GROUPER, H.; EISENBERG, E.; PUD, D. The relationship between sensitivity to pain and conditioned pain modulation in healthy people. **Neuroscience Letters**, v. 708, 24 ago. 2019.
- HACKETT, J.; NAUGLE, K. E.; NAUGLE, K. M. The Decline of Endogenous Pain Modulation With Aging: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation. **The Journal of Pain**, v. 21, n. 5–6, p. 514–528, maio 2020a.

- HANSSON, P.; BACKONJA, M.; BOUHASSIRA, D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. **Pain**, v. 129, n. 3, p. 256–259, jun. 2007.
- HARTMANN, A. et al. Profiling intraoral neuropathic disturbances following lingual nerve injury and in burning mouth syndrome. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, p. 68, 23 dez. 2017.
- HERRERO, J. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? **Progress in Neurobiology**, v. 61, n. 2, p. 169–203, 1 jun. 2000.
- HILGENBERG-SYDNEY, P. B.; KOWACS, P. A.; CONTI, P. C. R. Somatosensory evaluation in Dysfunctional Syndrome patients. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 43, n. 2, p. 89–95, 1 fev. 2016.
- IBANCOS-LOSADA, M. DEL R. et al. Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population. **Brain Sciences**, v. 10, n. 9, p. 599, 30 ago. 2020.
- IMAI, Y. et al. Comparing test–retest reliability and magnitude of conditioned pain modulation using different combinations of test and conditioning stimuli. **Somatosensory & Motor Research**, v. 33, n. 3–4, p. 169–177, 20 out. 2016.
- JANAL, M. et al. Thermal temporal summation and decay of after-sensations in temporomandibular myofascial pain patients with and without comorbid fibromyalgia. **Journal of Pain Research**, v. Volume 9, p. 641–652, set. 2016.
- JURTH, C.; REHBERG, B.; VON DINCKLAGE, F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. **Pain Research and Management**, v. 19, n. 2, p. 93–96, 2014.
- KASHIMA, K. et al. Increased Pain Sensitivity of the Upper Extremities of TMD Patients with Myalgia to Experimentally-evoked Noxious Stimulation: Possibility of Worsened Endogenous Opioid Systems. **CRANIO®**, v. 17, n. 4, p. 241–246, 13 out. 1999.
- KENNEDY, D. L. et al. Reliability of conditioned pain modulation: A systematic review. **Pain**, v. 157, n. 11, p. 2410–2419, 2016.
- KHAN, J. et al. Age and gender differences in mechanically induced intraoral temporal summation and conditioned pain modulation in healthy subjects. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 126, n. 2, p. 134–141, 1 ago. 2018.
- KING, C. D. et al. Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. **Pain**, v. 143, n. 3, p. 172–178, jun. 2009a.

- KLYNE, D. M. et al. Effect of types and anatomic arrangement of painful stimuli on conditioned pain modulation. **Journal of Pain**, v. 16, n. 2, p. 176–185, 2015.
- KOTHARI, S. F. et al. Somatosensory assessment and conditioned pain modulation in temporomandibular disorders pain patients. **Pain**, v. 156, n. 12, p. 2545–2555, 2015.
- KOTHARI, S. F. et al. Pain profiling of patients with temporomandibular joint arthralgia and osteoarthritis diagnosed with different imaging techniques. **The Journal of Headache and Pain**, v. 17, n. 1, p. 61, 27 dez. 2016.
- KREGEL, K. C.; SEALS, D. R.; CALLISTER, R. Sympathetic nervous system activity during skin cooling in humans: relationship to stimulus intensity and pain sensation. **The Journal of Physiology**, v. 454, n. 1, p. 359–371, 1 ago. 1992.
- KROENKE, K. et al. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 5, p. 317, 6 mar. 2007.
- KURIEN, T. et al. Preoperative Neuropathic Pain-like Symptoms and Central Pain Mechanisms in Knee Osteoarthritis Predicts Poor Outcome 6 Months After Total Knee Replacement Surgery. **The Journal of Pain**, v. 19, n. 11, p. 1329–1341, nov. 2018.
- LE BARS, D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. **Brain Research Reviews**, v. 40, n. 1–3, p. 29–44, out. 2002.
- LE BARS, D.; DICKENSON, A. H.; BESSON, J. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. **Pain**, v. 6, n. 3, p. 305–327, jun. 1979a.
- LEEUEW, RENY DE, EDITOR. | KLASSER, GARY D., EDITOR. | A. A. OF O. PAIN. **Orofacial pain : guidelines for assessment, diagnosis, and management / American Academy of Orofacial Pain ; [edited by] Reny de Leeuw, Gary Klasser**. Sixth edit ed. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing Co, Inc., [2018], 2018.
- LEVY, D. et al. Experimental evidence for weaker endogenous inhibition of trigeminal pain than extra-trigeminal pain in healthy individuals. **Cephalalgia**, v. 38, n. 7, p. 1307–1315, 2018.
- LEWIS, G. N. et al. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. **Pain Research and Management**, v. 17, n. 2, p. 98–102, 2012.
- LEWIS, G. N.; RICE, D. A.; MCNAIR, P. J. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Pain**, v. 13, n. 10, p. 936–944, 2012.

- LIE, M. U. et al. A tonic heat test stimulus yields a larger and more reliable conditioned pain modulation effect compared to a phasic heat test stimulus. **Pain Reports**, v. 2, n. 6, p. 1–8, 2017.
- LIST, T.; JENSEN, R. H. **Temporomandibular disorders: Old ideas and new conceptsCephalalgia**SAGE Publications Ltd, , 1 jun. 2017.
- MACFARLANE, T. V.; GLENNY, A.-M.; WORTHINGTON, H. V. Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. **Journal of Dentistry**, v. 29, n. 7, p. 451–467, set. 2001.
- MAIXNER, W. et al. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. **Pain**, v. 76, n. 1, p. 71–81, maio 1998.
- MAIXNER, W. et al. Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment Study – The OPPERA Study. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 11, p. T4- T11.e2, nov. 2011.
- MARTEL, M. O.; WASAN, A. D.; EDWARDS, R. R. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (cpm) among patients with chronic pain. **Pain Medicine (United States)**, v. 14, n. 11, p. 1757–1768, 2013.
- MCCARTHY, K. F.; COLVIN, L. A. **Back to the future: lifelong changes in pain processing in ‘ageing of prematurity’***British Journal of Anaesthesia*Elsevier Ltd, , 1 set. 2018.
- MENDELL, L. M. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. **Experimental Neurology**, v. 16, n. 3, p. 316–332, nov. 1966.
- MENDELL, L. M.; WALL, P. D. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. **Nature**, v. 206, n. 4979, p. 97–99, abr. 1965.
- MOANA-FILHO, E. J.; BABILONI, A. H.; THEIS-MAHON, N. R. **Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: A systematic review and meta-analysis.** [s.l: s.n.]. v. 159
- MOANA-FILHO, E. J.; HERRERO BABILONI, A. Endogenous pain modulation in chronic temporomandibular disorders: Derivation of pain modulation profiles and assessment of its relationship with clinical characteristics. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 46, n. 3, p. 219–232, mar. 2019.
- NAHMAN-AVERBUCH, H. et al. Waning of “conditioned pain modulation”: A novel expression of subtle pronociception in migraine. **Headache**, v. 53, n. 7, p. 1104–1115, 2013.
- NAHMAN-AVERBUCH, H. et al. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation. **The Clinical Journal of Pain**, v. 32, n. 6, p. 541–554, jun. 2016.
- NASRI-HEIR, C. et al. Altered pain modulation in patients with persistent postendodontic pain. **Pain**, v. 156, n. 10, p. 2032–2041, out. 2015.

NICHOLAS, M. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 28–37, jan. 2019.

NIE, H.; GRAVEN-NIELSEN, T.; ARENDT-NIELSEN, L. Spatial and temporal summation of pain evoked by mechanical pressure stimulation. **European Journal of Pain**, v. 13, n. 6, p. 592–599, jul. 2009.

NIR, R. R.; YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 9, n. 2, p. 131–137, 2015.

NIR, R.-R. et al. A psychophysical study of endogenous analgesia: The role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. **European Journal of Pain**, v. 15, n. 5, p. 491–497, maio 2011.

OKESON, J. P.; DE LEEUW, R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. **Dental Clinics of North America**, v. 55, n. 1, p. 105–120, jan. 2011.

OLESEN, S. S. et al. Reliability of Static and Dynamic Quantitative Sensory Testing in Patients With Painful Chronic Pancreatitis. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 37, n. 5, p. 530–536, 2012.

OONO, Y. et al. Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients. **Experimental Brain Research**, v. 232, n. 10, p. 3111–3119, 2014.

OSSIPOV, M. H.; MORIMURA, K.; PORRECA, F. **Descending pain modulation and chronification of pain** **Current Opinion in Supportive and Palliative Care** Lippincott Williams and Wilkins, , 2014.

PEIXOTO, K. O. et al. Association of sleep quality and psychological aspects with reports of bruxism and TMD in Brazilian dentists during the COVID-19 pandemic. **Journal of Applied Oral Science**, v. 29, 2021.

PETERSEN, K. K. et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. **Pain**, v. 156, n. 1, p. 55–61, jan. 2015.

PETERSEN, K. K. et al. The Role of Preoperative Radiologic Severity, Sensory Testing, and Temporal Summation on Chronic Postoperative Pain Following Total Knee Arthroplasty. **The Clinical Journal of Pain**, v. 34, n. 3, p. 193–197, mar. 2018.

PETERSEN, K. K. et al. The predictive value of quantitative sensory testing: a systematic review on chronic postoperative pain and the analgesic effect of pharmacological therapies in patients with chronic pain. **Pain**, v. 162, n. 1, p. 31–44, jan. 2021.

PFAU, D. B. et al. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. **Pain**, v. 147, n. 1, p. 72–83, dez. 2009.

- POLUHA, R. L. et al. Clinical variables associated with the presence of articular pain in patients with temporomandibular joint clicking. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 6, p. 3633–3640, 1 jun. 2021.
- PORPORATTI, A. L. et al. Effect of topical anaesthesia in patients with persistent dentoalveolar pain disorders: A quantitative sensory testing evaluation. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 7, p. 973–981, jul. 2015a.
- PORPORATTI, A. L. et al. Diagnostic Accuracy of Quantitative Sensory Testing to Discriminate Inflammatory Toothache and Intraoral Neuropathic Pain. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 10, p. 1606–1613, out. 2015b.
- PRICE, D. D. et al. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. **Pain**, v. 3, n. 1, p. 57–68, fev. 1977.
- PUD, D.; GRANOVSKY, Y.; YARNITSKY, D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. **Pain**, v. 144, n. 1–2, p. 16–19, 2009.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.
- REITER, S. et al. Pain Catastrophizing and Pain Persistence in Temporomandibular Disorder Patients. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 32, n. 3, p. 309–320, jul. 2018.
- REMOR, E. Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). **The Spanish Journal of Psychology**, v. 9, n. 1, p. 86–93, 10 maio 2006.
- RIBEIRO-DASILVA, M. C.; GOODIN, B. R.; FILLINGIM, R. B. Differences in suprathreshold heat pain responses and self-reported sleep quality between patients with temporomandibular joint disorder and healthy controls. **European Journal of Pain**, v. 16, n. 7, p. 983–993, ago. 2012.
- RICE, D. A. et al. Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. **British Journal of Anaesthesia**, v. 121, n. 4, p. 804–812, out. 2018.
- ROITHMANN, C. C. et al. Subjective sleep quality and temporomandibular disorders: Systematic literature review and meta-analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 48, n. 12, p. 1380–1394, 22 dez. 2021.
- ROLKE, R. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. **Pain**, v. 123, n. 3, p. 231–243, 2006.

- SATO, H. et al. Lack of temporal summation but distinct aftersensations to thermal stimulation in patients with combined tension-type headache and myofascial temporomandibular disorder. **Journal of orofacial pain**, v. 26, n. 4, p. 288–95, 2012.
- SCHMIDT, K. et al. Enhanced Short-Term Sensitization of Facial Compared With Limb Heat Pain. **The Journal of Pain**, v. 16, n. 8, p. 781–790, ago. 2015.
- SCOTT, E. L. et al. Beneficial effects of improvement in depression, pain catastrophizing, and anxiety on pain outcomes: A 12-month longitudinal analysis. **Journal of Pain**, v. 17, n. 2, p. 215–222, 1 fev. 2016.
- SEHN, F. et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale. **Pain Medicine**, v. 13, n. 11, p. 1425–1435, 1 nov. 2012.
- SIRUCEK, L. et al. The Effect of Conditioned Pain Modulation on Tonic Heat Pain Assessed Using Participant-Controlled Temperature. **Pain Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2839–2849, 1 nov. 2020.
- SLADE, G. D. et al. Summary of Findings From the OPPERA Prospective Cohort Study of Incidence of First-Onset Temporomandibular Disorder: Implications and Future Directions. **The Journal of Pain**, v. 14, n. 12, p. T116–T124, dez. 2013.
- SLADE, G. D. et al. Painful Temporomandibular Disorder. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 10, p. 1084–1092, 21 set. 2016.
- SNG, B. L. et al. Incidence and association factors for the development of chronic post-hysterectomy pain at 4- and 6-month follow-up: a prospective cohort study. **Journal of Pain Research**, v. Volume 11, p. 629–636, mar. 2018.
- SPITZER, R. L. et al. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 10, p. 1092, 22 maio 2006.
- SU, N. et al. Associations of pain intensity and pain-related disability with psychological and socio-demographic factors in patients with temporomandibular disorders: a cross-sectional study at a specialised dental clinic. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 44, n. 3, p. 187–196, 1 mar. 2017.
- SVENSSON, P. et al. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions - a taskforce report. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 38, n. 5, p. 366–394, 2011.
- TEERIJOKI-OKSA, T. et al. An evaluation of clinical and electrophysiologic tests in nerve injury diagnosis after mandibular sagittal split osteotomy. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 32, n. 1, p. 15–23, fev. 2003.
- TEERIJOKI-OKSA, T. et al. Recovery of nerve injury after mandibular sagittal split osteotomy. Diagnostic value of clinical and electrophysiologic tests in the follow-up. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 33, n. 2, p. 134–140, mar. 2004.

TREEDE, R. D. et al. **Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)** PainLippincott Williams and Wilkins, , 1 jan. 2019.

TREEDE, R.-D. et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630–1635, 29 abr. 2008.
USA, M.; AUTHORIZED REPRESENTATIVE, E. **Q-Sense Technical Reference Service Manual**. [s.l.: s.n.].

VAEGTER, H. B. et al. Preoperative Hypoalgesia After Cold Pressor Test and Aerobic Exercise is Associated With Pain Relief 6 Months After Total Knee Replacement. **The Clinical Journal of Pain**, v. 33, n. 6, p. 475–484, jun. 2017.

VAEGTER, H. B. et al. Assessment of CPM reliability: Quantification of the within-subject reliability of 10 different protocols. **Scandinavian Journal of Pain**, 2018.

VAEGTER, H. B.; GRAVEN-NIELSEN, T. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. **Pain**, v. 157, n. 7, p. 1480–1488, 8 jul. 2016.

VALENCIA, C. et al. Investigation of Central Pain Processing in Postoperative Shoulder Pain and Disability. **The Clinical Journal of Pain**, v. 30, n. 9, p. 775–786, set. 2014.

VANDENBROUCKE, J. P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. **International Journal of Surgery**, v. 12, n. 12, p. 1500–1524, dez. 2014.

VARDEH, D.; MANNION, R. J.; WOOLF, C. J. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 9, p. T50–T69, set. 2016.

VON KORFF, M. et al. An epidemiologic comparison of pain complaints. **Pain**, v. 32, n. 2, p. 173–183, fev. 1988.

WALKER, S. M. et al. Conditioned pain modulation identifies altered sensitivity in extremely preterm young adult males and females. **British Journal of Anaesthesia**, v. 121, n. 3, p. 636–646, set. 2018a.

WILDER-SMITH, O. H. et al. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. **Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 24, n. 2, p. 119–128, 2010.

WILLASSEN, L. et al. Catastrophizing Has a Better Prediction for TMD Than Other Psychometric and Experimental Pain Variables. **Pain Research and Management**, v. 2020, p. 1–8, 12 nov. 2020.

WILSON, H. et al. Temporal stability of conditioned pain modulation in healthy women over four menstrual cycles at the follicular and luteal phases. **Pain**, v. 154, n. 12, p. 2633–2638, 2013.

WOOLF, C. J. **Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain** Pain, mar. 2011.

YANG, G. et al. Somatosensory abnormalities in Chinese patients with painful temporomandibular disorders. **The Journal of Headache and Pain**, v. 17, n. 1, p. 31, 12 dez. 2016.

YARNITSKY, D. et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. **Pain**, v. 138, n. 1, p. 22–28, 15 ago. 2008.

YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 23, n. 5, p. 611–615, 2010.

YARNITSKY, D. et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 4, p. 339, 2010.

YARNITSKY, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. **Pain**, v. 156, n. 4, p. S24–S31, 2015.

YARNITSKY, D. et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 19, n. 6, p. 805–806, 2015.