



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Instituto de Ciências Básicas da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e  
Terapêutica

Lucas Lima Marini

POTENCIAL EFEITO SINÉRGICO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA  
TRANSCRANIANA REPETITIVA E / OU BAIXAS DOSES DE NALTREXONA EM  
MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA INFLAMATÓRIA OROFACIAL

Porto Alegre, março de 2024

**POTENCIAL EFEITO SINÉRGICO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA  
TRANSCRANIANA REPETITIVA E / OU BAIXAS DOSES DE  
NALTREXONA EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA  
INFLAMATÓRIA OROFACIAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liciane Fernandes Medeiros  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Iraci Lucena da Silva Torres

Porto Alegre, março de 2024

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### POTENCIAL EFEITO SINÉRGICO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E / OU BAIXAS DOSES DE NALTREXONA EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA INFLAMATÓRIA OROFACIAL

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liciane Fernandes Medeiros

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Iraci Lucena da Silva Torres

**Aprovada em:** Porto Alegre, março de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mirna Bainy Leal

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Giovana Gamaro

---

Prof. Dr. Fabrício Finamor de Oliveira

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Letícia Garcia

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os animais que tiveram suas vidas, seus corpos ou seu bem estar utilizados em prol da ciência e do aprendizado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço especialmente a duas pessoas: à minha esposa, meu grande amor, Kelly de Ávila Rosa, por ter-me incentivado, encorajado e inspirado a iniciar minha trajetória na Medicina Veterinária, pelo apoio em todos os momentos durante a realização do mestrado e dos outros níveis de minha formação, por ter “segurado a barra” sozinha durante momentos muito difíceis nos períodos que permaneci em Porto Alegre... foram tantas perdas... pela ajuda com o texto, com o inglês, com os gráficos e com as cores..., pelo amor incondicional, só com ela foi possível completar este período tão importante de minha vida profissional e pessoal; e a minha orientadora, prof. Dra. Liciane Fernandes Medeiros, por estar sempre muito presente, pela excelente orientação técnica, e principalmente por encorajar, incentivar e encontrar comigo soluções para um trabalho cuja complexidade superou minhas experiências anteriores. Não poderia haver melhor orientação.

Agradeço a todos os animais que passaram ou estão presentes em minha vida. São tantos. Não citarei nomes para que eu não esqueça de algum. Pela sua presença, pelo seu amor e, muitas vezes, pelo seu sofrimento fui inspirado a estudar e a buscar soluções para o alívio da dor e do sofrimento.

Agradeço aos meus pais por terem mostrado que o estudo e a busca pela qualificação é sempre o melhor caminho e por terem proporcionado a mim a melhor educação que lhes foi possível.

À minha tia Léo e à minha prima Patrícia, pela carinhosa recepção em Porto Alegre.

À minha co-orientadora, prof. Dra. Iraci Lucena da Silva Torres, referência em sua área de atuação e líder do nosso grupo de pesquisa. Ao Dr. Dirson, grande amigo, grande colega e grande professor, sempre presente e importantíssimo em todas as fases do desenvolvimento deste estudo. Aos colegas, mestrandos e doutorandos, e aos estudantes de iniciação científica, integrantes do nosso grupo de pesquisa, que participaram deste trabalho. Suas colaborações foram indispensáveis à execução do estudo.

Ao HCPA, em especial à Unidade de Experimentação Animal, ao Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação e à Unidade de Pesquisa Laboratorial. À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, instituição incentivadora do desenvolvimento científico do nosso país, particularmente ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica pela excelente formação que disponibiliza a seus discentes.

Finalmente, agradeço a Deus, ou ao milagroso acaso que um dia fez a vida acontecer, por estar vivo e por ser capaz de desejar, buscar e conquistar.

“Ainda que não se possa curar, sempre é possível cuidar”.  
Lilian Hennemann-Krause

## SUMÁRIO

Lista de figuras.....	9
Lista de abreviaturas e siglas.....	10
Resumo.....	12
Abstract.....	14
1. Introdução.....	16
2. Referencial Teórico.....	18
2.1 Dor Crônica.....	18
2.2 Dor Orofacial.....	21
2.2.1 Disfunção Temporomandibular (DTM).....	22
2.3 Biomarcadores e DTMs.....	24
2.4 Modelo Animal de Dor Crônica Inflamatória Orofacial.....	26
2.5 Terapias Farmacológicas para o Tratamento da Dor Crônica Orofacial.....	28
2.6 Terapias não Farmacológicas para o Tratamento da Dor Crônica Orofacial.....	32
3. Hipótese.....	37
4. Objetivos.....	38
4.1 Objetivo Geral.....	38
4.2 Objetivos específicos.....	38
5. Artigo.....	39
6. Conclusões.....	60
7. Perspectivas.....	61
8. Referências.....	62
9. Anexos.....	75



## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Articulação Temporomandibular

**Figura 2** - Imagem histológica de articulação temporomandibular de rato Wistar normal (A) e de rato wistar com inflamação induzida por injeção de CFA (B)

**Figura 3** - Fórmula química da naltrexona (A) e da naloxona (B)

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPA	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIC	Canal iônico sensível a ácido (do inglês, <i>Acid-Sensing Ion Channel</i> )
ATM	Articulação Temporomandibular
BDN	Baixa Dose de Naltrexona
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> )
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CFA	Adjuvante Completo de Freund (do inglês, <i>Complete Freund's Adjuvant</i> )
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i> )
CONCEA	Comissão Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX	Ciclo-oxigenase
CPF	Córtex Pré-frontal
DTM	Disfunção Temporomandibular
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês, <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> )
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
TGF $\beta$	Fator transformador de crescimento beta (do inglês, <i>Transforming Growth Factor Beta</i> )
GABA	Ácido Gama Aminobutírico (do inglês, <i>Gamma-AminoButyric Acid</i> )
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	Hematoxilina-eosina
Hz	Hertz
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês, <i>International Association for the Study of Pain</i> )
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13

IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
K2P	Canal de potássio de dois poros (do inglês, <i>Two-pore-domain potassium channel</i> )
Mg	Micrograma
Mg	Miligrama
NA <sub>v</sub> 1.8	Canal de sódio voltagem-dependente subtipo 1.8 (do inglês, <i>Sodium ion Channel voltage-dependent subtype 1.8</i> )
NMDA	N-metil D-Aspartato
PAF	Platelet-activating Factor
PGE2	Prostaglandina E2
TKR	Receptor de tirosina quinase (do inglês, <i>Tyrosine Kinase receptor</i> )
SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TLR4	Receptor do tipo Toll 4 (do inglês, <i>Toll-Like receptor 4</i> )
TNF	Fator de necrose tumoral (do inglês, <i>Tumoral Necrosis Factor</i> )
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> )
TrkA+	Receptor de Tirosina Quinase subtipo A+ (do inglês, <i>Tyrosine Kinase receptor subtype A+</i> )
TRP	Receptor de Potencial Transitório (do inglês, <i>Transient Receptor Potential receptor</i> )
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide subtipo 1 (do inglês, <i>Transient Receptor Potential Vanilloid subtype 1</i> )
UEA	Unidade de Experimentação Animal
UPL	Unidade de Pesquisa Laboratorial
WDR	Ampla Faixa Dinâmica (do inglês, <i>Wide Dynamic Range</i> )

## RESUMO

**Introdução:** Disfunções temporomandibulares (DTMs) são importantes causas de dor orofacial crônica e acometem de 5 a 12% da população, sendo mais prevalentes em mulheres. Dores crônicas orofaciais são de difícil tratamento, sendo muitas vezes refratárias aos tratamentos convencionais. Desta forma, terapias alternativas como o uso de baixas doses de Naltrexona (BDN) e Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) têm sido investigadas em diferentes quadros de dor crônica. Neste contexto, esta dissertação objetivou avaliar os efeitos da associação de baixas doses de Naltrexona (BDN) e/ou Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) sobre parâmetros nociceptivo, comportamental e biomarcadores em um modelo animal de dor crônica orofacial inflamatória.

**Metodologia:** 40 ratos Wistar machos adultos foram divididos primeiramente em 2 grupos: CFA (administração intra-articular de 50 µl de CFA - *Complete Freund's Adjuvant*) e controle (sem intervenção). Após a indução do modelo e, confirmado o estabelecimento 10 dias após a injeção de CFA, o grupo CFA foi subdividido em CFA (sem tratamento); CFA + BDN (tratamento com BDN), CFA + EMTr (tratamento com EMTr) e CFA + BDN + EMTr (tratamento com BDN e EMTr). Os ratos foram expostos a uma sessão diária de EMTr e/ou administração de BDN, por 10 dias consecutivos. Foram avaliadas alodinia mecânica, pelo teste de von Frey Facial; hiperalgesia térmica, pelo teste da placa quente; comportamentos locomotor e exploratório pelo teste do campo aberto; e comportamento tipo-depressivo pelo teste de borrifagem de sacarose. Também foram avaliados níveis de marcadores de neuroplasticidade (BDNF) em córtex pré frontal e soro (por ELISA), níveis de marcadores de neuroinflamação (TNF- $\alpha$ , IL-4) em gânglio trigeminal (por ELISA).

**Resultados:** O modelo de dor utilizado induziu alodinia mecânica facial 10 dias após a aplicação do CFA. Foi verificada reversão da alodinia após o tratamento nos grupos CFA + BDN e CFA + BDN + EMTr, mas não no grupo CFA + EMTr, indicando a efetividade do tratamento com BDN, mas não com EMTr. Não foram evidenciados efeitos do modelo de dor e dos tratamentos sobre a hiperalgesia térmica ou sobre os comportamentos locomotor, exploratório e do tipo-depressivo, contudo, foi verificado que a EMTr provocou um aumento no comportamento de *grooming* em comparação com o grupo controle e o grupo tratado com BDN. Os parâmetros bioquímicos avaliados não foram modulados pelo modelo de dor ou pelos tratamentos.

**Conclusão:** Os tratamentos com baixas doses de naltrexona foram efetivos para a reversão da alodinia mecânica em ratos submetidos a um modelo de dor orofacial inflamatória crônica, a EMTr não demonstrou a mesma efetividade, porém, incrementou a atividade de *grooming* no grupo submetido a este tratamento.

**Palavras-chave:** dor orofacial inflamatória crônica, baixas doses de naltrexona, estimulação magnética transcraniana, ratos, biomarcadores

## ABSTRACT

**Introduction:** Temporomandibular disorders (TMDs) affect 5 to 12% of the population. It is more common in women than in men and is an important cause of chronic orofacial pain. Chronic orofacial pain is difficult to treat and is often refractory to conventional treatments. Low Dose Naltrexone (LDN) and repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) have had their effects investigated in different situations of chronic pain, as new treatment alternatives. The objective of this study was to evaluate the effects of the association of low doses of Naltrexone and Transcranial Magnetic Stimulation on a model of chronic inflammatory orofacial pain.

**Methodology:** 40 adult male Wistar rats were first divided into 2 groups: CFA (received CFA injection) and control (no intervention). After model induction the CFA group was subdivided into CFA (no treatment); CFA + LDN (treatment with LDN), CFA + rTMS (treatment with rTMS) and CFA + LDN + rTMS (treatment with LDN and rTMS). The animals were treated for 10 consecutive days with a daily treatment session of rTMS or LDN. Mechanical allodynia was assessed using the von Frey Facial test; thermal hyperalgesia, using the hot plate test; locomotor and exploratory behaviors through the open field test; and depressive-like behavior by the sucrose spray test. Levels of neuroplasticity markers (BDNF) in prefrontal cortex and serum (ELISA), and levels of neuroinflammation markers (TNF- $\alpha$ , IL-4) in trigeminal ganglion (ELISA).

**Results:** The pain model induced facial mechanical allodynia 10 days after CFA application. Reversal of allodynia was observed after treatment in the CFA + LDN and CFA + LDN + rTMS groups, but not in the CFA + rTMS group, indicating the effectiveness of treatment with LDN, but not with rTMS, however, the rTMS-treated group demonstrated an increase in grooming activity compared to the control group and the LDN-treated group. There were no effects of the pain model and treatments on thermal hyperalgesia or on locomotor, exploratory and depressive-like behaviors. The biochemical parameters evaluated were also not influenced by the pain model and treatments.

**Conclusion:** Treatments with low doses of naltrexone were effective in reversing mechanical allodynia in rats subjected to an inflammatory pain model; repetitive Transcranial Magnetic Stimulation did not demonstrate the same effectiveness. The

group treated with rTMS demonstrated an increase in grooming activity compared to the control group and the group treated with LDN.

**Keywords:** chronic inflammatory orofacial pain, low doses of naltrexone, magnetic transcranial stimulation, rats, biomarkers

## 1. INTRODUÇÃO

Dor é um dos sintomas mais comuns pelo qual os pacientes procuram atendimento médico. A dor é classificada em caráter temporal como aguda ou crônica. Enquanto a dor aguda está relacionada à lesão tecidual, e configura-se como um sinal de tal lesão, com uma função fisiológica e protetiva; a dor crônica é aquela que persiste ou recorre por mais de três meses, mantendo-se além do período esperado para a recuperação da lesão, sendo considerada, por si só, uma doença (TREEDE et al., 2022). Neste contexto, a dor crônica provoca prejuízos à qualidade de vida, tendo alto custo para os sistemas de saúde em todo o mundo. Além disso, condições relacionadas à dor estão entre as principais causas de incapacidade para o trabalho (LIU e KELLIER, 2022).

Dentre os processos de dor, as dores orofaciais referem-se a condições dolorosas oriundas de alterações em tecidos moles ou mineralizados em face ou na cavidade oral, sendo importantes causas de dor crônica, frequentemente acompanhadas por outras comorbidades físicas ou emocionais (ANATHAN e BENOLIEL, 2020; KLASSER e REYES, 2023).

Disfunção temporomandibular (DTM) é a causa mais comum de dor orofacial não odontogênica e envolve alterações relacionadas à articulação temporomandibular, músculos e estruturas relacionados a ela, abrangendo uma variedade de sinais e sintomas, diminuindo a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes (HILGENBERG et al., 2010; ANATHAN e BENOLIEL, 2020; FERNEINI, 2021).

Dores crônicas, como as dores orofaciais, são de difícil tratamento, sendo muitas vezes refratárias aos fármacos comumente utilizados ou os pacientes intolerantes aos efeitos adversos de tais fármacos (YOUNGER et al., 2014; COHEN et al., 2021; PRIYANK et al., 2023). Desta forma, novas alternativas de tratamento vêm sendo propostas com a finalidade de aumentar as possibilidades de terapias e a eficácia dos tratamentos já existentes. Baixas doses de naltrexona (BDN) (YOUNGER et al., 2014) e estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (LEFAUCHEUR et al., 2006b; LEFAUCHEUR, 2008) surgem como possibilidades de tratamento para dor crônica, com baixo risco de efeitos adversos.

A naltrexona é um antagonista opioide e tem seu uso aprovado para a dependência de álcool e opioides, incluindo a profilaxia de recaídas além de, em associação com a bupropiona, para o tratamento da obesidade (SCHMIDT et al.,



2023; ANVISA). Adicionalmente, baixa dose deste fármaco vem sendo utilizada para o tratamento de dores crônicas, alívio dos sintomas da fibromialgia, esclerose múltipla e síndrome da dor regional complexa, além de diversas condições dolorosas centrais não oncológicas (YOUNGER et al., 2014; TOLJAN e VROOMAN, 2018; RUPP et al., 2023; SCHMIDT et al., 2023).

Por outro lado, a EMT foi desenvolvida em 1985 para estimular diretamente o córtex motor de forma não-invasiva, com uso aprovado para o tratamento da depressão e de transtorno obsessivo-compulsivo (MATSUDA et al., 2019). Além do seu uso em depressão maior e transtorno obsessivo-compulsivo, a EMT vem sendo utilizada no tratamento de transtorno bipolar, dores neuropáticas, dor central pós acidente vascular cerebral, fibromialgia e doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer (CHAIL et al., 2018; HERRERO BABILONI et al., 2019; MATSUDA et al., 2019; YANG e CHANG, 2020).

Pacientes que sofrem de dor crônica podem apresentar quadros de dor intensa, contínua ou intermitente, acarretando instabilidade psicológica, diminuição de produtividade, da qualidade de vida e até mesmo da expectativa de vida (PALLER et al., 2009; SMITH et al., 2014; TREEDE, et al. 2019; RAJA, et al., 2020). Portanto, o tratamento para a dor crônica é complexo, exigindo multidisciplinaridade e associações de métodos farmacológicos e não farmacológicos (TREEDE, et al. 2019). Neste contexto, esta dissertação objetivou avaliar os efeitos da associação de baixas doses de Naltrexona (BDN) e/ou Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) sobre parâmetros nociceptivo, comportamental e biomarcadores em um modelo animal de dor crônica orofacial inflamatória.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. *Dor Crônica*

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain - IASP) descreve a dor como uma “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (RAJA et al., 2020). A atual definição de 2020 é complementada por 6 notas explicativas: 1. a dor é sempre uma experiência pessoal influenciada, em graus variáveis, por fatores biológicos, psicológicos e sociais; 2. dor e nocicepção são fenômenos diferentes, visto que dor não pode ser determinada exclusivamente pela atividade dos neurônios sensitivos; 3. as pessoas entendem o conceito de dor por meio de suas experiências; 4. a experiência de dor relatada sempre deve ser respeitada; 5. embora a dor geralmente cumpra um papel adaptativo, podem ocorrer alterações na função e no bem-estar social e psicológico; 6. a descrição verbal é apenas uma das várias formas de expressar a dor, visto que a incapacidade de comunicação não exclui a possibilidade do processo nociceptivo estar ocorrendo (RAJA et al., 2020).

A dor pode ser classificada, temporalmente, como aguda ou crônica. A dor aguda é relacionada à lesão tecidual, configura-se como um sinal de tal lesão e tem uma função fisiológica, protetiva, objetivando minimizar ou evitar danos, ou alertar sobre eventos nocivos ao indivíduo, tendendo a desaparecer com a resolução da causa (MARTINS, 2019; TREEDE et al., 2022).

Dor crônica é aquela que persiste ou recorre por mais de três meses, mantendo-se mesmo após a resolução da causa, podendo ser considerada, por si só, uma doença. Quadros de dor crônica diminuem a qualidade de vida e a produtividade dos pacientes, apresentando associação com outros transtornos, como a depressão e a ansiedade (COHEN et al., 2020). Pacientes portadores desta modalidade podem apresentar dor intensa, contínua ou intermitente, apresentando instabilidade psicológica, diminuição na produtividade, na qualidade de vida e na produtividade, podendo levar a diminuição na expectativa de vida (PALLER et al., 2009; SMITH et al., 2014; TREEDE et al. 2019, RAJA et al., 2020). Trata-se de uma modalidade de dor sem função biológica para o organismo.

A dor crônica está relacionada a uma anormalidade do processamento do sinal doloroso em diferentes regiões do sistema nervoso, estando também ligada a

componentes cognitivos e afetivo-motivacionais e causando alterações em reflexos motores e autonômicos (MARTINS, 2019; TREEDE et al., 2022). Quadros de dor crônica são decorrentes de alterações nas propriedades dos neurônios no sistema nervoso pelo fenômeno da sensibilização, com alterações na sua excitabilidade, redução no sistema inibitório nociceptivo e aumento da eficácia sináptica, mediados por mecanismos moleculares e alterações estruturais (ASHMAWI e FREIRE, 2016).

A sensibilização periférica se caracteriza pelo aumento na resposta a um estímulo nociceptivo, resultando na redução do limiar de nociceptores. Este processo é decorrente de alterações em canais iônicos voltagem-dependentes e ligante-dependentes decorrentes da ação de moléculas endógenas liberadas ou produzidas após dano tecidual. Dentre estas moléculas estão prostaglandinas, serotonina, glutamato, histamina, citocinas, fatores de crescimento, TNF- $\alpha$  e peptídeos (MENCALHA et al., 2019). Estas substâncias atuam nos nociceptores, ligando-se a diferentes tipos de receptores, tais como Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), canais Receptor de Potencial Transitório (TRP), Canal iônico sensível a ácido (ASIC), Canal de potássio de dois poros (K2P) e Receptor de tirosina quinase (TKR), aumentando a magnitude da resposta nas terminações periféricas das fibras nervosas sensitivas (GRACE et al., 2014; STEEDS, 2016). Adicionalmente, em consequência disso, ocorre a transmissão de sinais aferentes para corno dorsal da medula espinal e a geração de um processo de inflamação neurogênica decorrente da vasodilatação e migração de proteínas e fluidos para o espaço extracelular adjacente ao nociceptor recrutando células do sistema imunitário, contribuindo para a manutenção deste ambiente inflamatório (GRACE et al., 2014; STEEDS 2016).

Em resposta ao estado inflamatório estabelecido, ocorre um aumento na expressão de moléculas transdutoras e amplificadoras como Receptor de Potencial Transitório Vanilóide subtipo 1 (TRPV1) e Canal de sódio voltagem-dependente subtipo 1.8 (Nav1.8), levando a um incremento rápido e em longo prazo da excitabilidade dos nociceptores (GANGADHARAN e KUNER, 2013). Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são as primeiras citocinas do processo inflamatório que promovem a liberação de outras citocinas, de quimiocinas, de prostanoídes, de neurotrofinas e de componentes da via do complemento, os quais atuam ao nível das células gliais do sistema nervoso central, resultando em uma rede de ativação interdependente, promovendo um estado de sensibilização

(MILLER et al., 2009, de OLIVEIRA et al., 2011). A sensibilização periférica é caracterizada por hiperalgesia local, sendo um gatilho para o aumento na excitabilidade de neurônios centrais da via nociceptiva, contribuindo para o desenvolvimento de sensibilização central (MENCALHA et al., 2019).

A sensibilização central é um processo de hiperexcitabilidade das vias excitatórias nociceptivas em todo o neuroeixo, induzido pelo aumento na excitabilidade da membrana, da eficácia sináptica ou pela redução do sistema inibitório descendente, levando ao aumento da resposta a estímulos inócuos (alodinia) e nocivos (hiperalgesia) (BASBAUN et al., 2010). Este fenômeno resulta da estimulação prolongada ou repetida em nociceptores periféricos, levando a um aumento na excitabilidade e na eficácia sináptica dos neurônios das vias nociceptivas centrais. É o um processo fundamental no desenvolvimento e manutenção da dor crônica, que envolve ativação dos neurônios de ampla faixa dinâmica (do inglês *wide dynamic range neurons* - WDR) que passam a responder a estímulos nociceptivos e também previamente não nociceptivos; progressivo aumento nas respostas provocadas por uma série padrão de estímulos repetidos (*windup* temporal); uma expansão da extensão espacial do estímulo; e desencadeamento de mudanças que duram mais que o estímulo inicial (LATREMOLIERE e WOOLF, 2009). Além disso, receptores NMDA, em condições normais, são bloqueados, de forma voltagem-dependente, por um íon de magnésio ( $Mg^{2+}$ ). Entretanto, a estimulação nociceptiva contínua leva à despolarização prolongada dos neurônios do corno dorsal da medula espinal e ao subsequente influxo de íons de cálcio, o que promove o deslocamento do magnésio deixando os receptores NMDA disponíveis para ligação do glutamato, acarretando na diminuição do limiar excitatório nos neurônios locais (FEIZERFAN e SHEH, 2015). Com a sensibilização central, os neurônios WDR tornam-se ativos, ativando receptores NMDA pós-sinápticos nestes neurônios induzindo e potencializando a resposta neuronal a cada estímulo (LIU e KELLIHER, 2022).

Adicionalmente, com o processo de sensibilização central, as células gliais também são ativadas, liberando interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas, prostaglandina e aminoácidos excitatórios regulando positivamente os receptores de glutamato N-metil D-Aspartato (NMDA) e ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), e negativamente os receptores Ácido Gama Aminobutírico (GABA). Uma vez iniciado o processo de sensibilização central, a dor

torna-se de difícil controle devido às múltiplas e complexas vias e receptores ativados (LIU e KELLIHER, 2022).

## 2.2. *Dor Orofacial*

Dor Orofacial é um termo amplo, utilizado para se referir a síndromes dolorosas que acometem tecidos moles ou mineralizados da face e da cavidade oral, entre os quais: pele, vasos sanguíneos, ossos, dentes, glândulas e músculos. As dores orofaciais crônicas podem ser localizadas ou referidas, podendo estar associadas a condições como cervicalgias, cefaleias, doenças reumáticas e outras alterações físicas ou psíquicas (KLASSER e REYES, 2023; ANATHAN e BENOLIEL, 2020).

A cronicidade da dor, em geral, é definida como a que persiste ou é intermitente por mais de 3 meses, contudo, para dor orofacial é definida como aquela que ocorre por mais de 15 dias por mês e duração com duração de pelo menos de 4h diárias nos últimos 3 meses (ANATHAN e BENOLIEL, 2020). As Disfunções temporomandibulares (DTMs) são as principais causas de dor crônica não odontogênica (HILGENBERG et al., 2010; ANATHAN e BENOLIEL, 2020; KLASSER e REYES, 2023).

A prevalência de dor orofacial parece incerta, estudo realizado no Reino Unido, em 2002, demonstrou uma prevalência global de 26%. Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, com 1668 pessoas com idades entre 18 e 93 anos, apontou uma prevalência de dor orofacial de 16,1% (HORST et al., 2015). Já, no Brasil, foi verificada prevalência de dor orofacial de 32,2% em pesquisa realizada com 267 indivíduos (LACERDA et al., 2011), o qual também revelou que entre os indivíduos com dor, 11,6% precisou faltar ao trabalho pela dor em um período de seis meses antes do estudo, revelando um impacto negativo das dores orofaciais também na vida laborativa (LACERDA et al., 2011). Ainda no Brasil, outro estudo encontrou uma prevalência de dor orofacial em 56,6% nos 352 indivíduos avaliados, contudo, foram incluídas até mesmo dores orofaciais momentâneas como aquelas causadas por alimento quente ou gelado (SILVA et al., 2013).

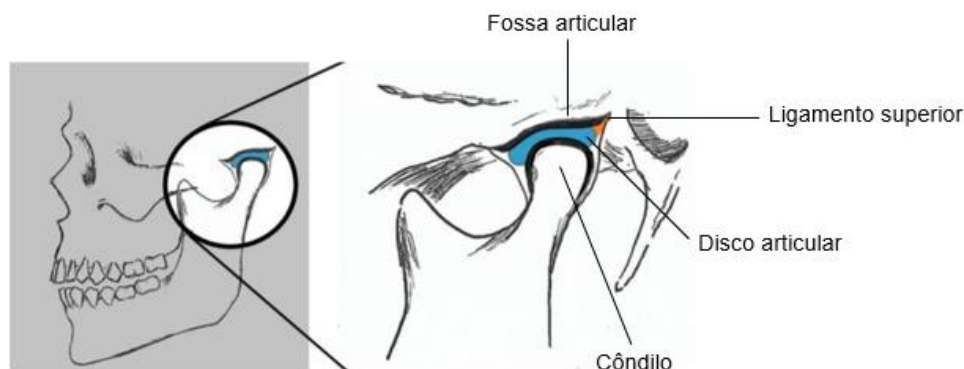
A prevalência de sintomas foi maior nas mulheres (30%) do que nos homens (21%) e, em ambos os sexos a prevalência mais elevada (30%) foi encontrada na faixa etária dos 18-25 anos (MACFARLANE et al., 2002). Recente estudo, realizado na Suécia, em 2020, verificou que a prevalência de dor orofacial no ano de 2017 foi

de 9,2% em mulheres e 3,2% em homens. Ainda revelou um aumento na prevalência de dor orofacial entre os anos de 2010 e 2017, com uma incidência anual de 2,5% em mulheres e 1,2% em homens (HAGGAMAN-HENRIKSON et al., 2020).

### 2.2.1. *Disfunção Temporomandibular (DTM)*

DTM é um termo amplo para definir os transtornos relacionados à articulação temporomandibular (ATM). A ATM desempenha funções fundamentais na mastigação, na mobilidade mandibular, na expressão verbal e emocional, produzidas pelos músculos mastigatórios e estruturas associadas (Figura 1). É a principal causa de dor orofacial crônica e abrange uma variedade de sinais clínicos, como limitações de movimentação, presença de ruídos e fadiga, podendo também estar associada a outras alterações dolorosas crônicas como dores nas costas, fibromialgia e cefaleias, incluindo a enxaqueca (DURHAM et al, 2015; OLIVEIRA et al., 2015; FERNEINI, 2021). É recorrente e muitas vezes incapacitante, podendo estar associada à depressão e ao comportamento catastrófico, gerando impacto na qualidade de vida dos acometidos (CONTI et al., 2012; AHMAD e SCHIFFMANN, 2016; PRYIANK et al., 2023). Adicionalmente, comorbidades como bruxismo, depressão, ansiedade, alterações de sono e síndrome do intestino irritável também podem estar associadas às DTM (DURHAM et al, 2015; OLIVEIRA et al., 2015; TREEDE, et al. 2020; *National Institute of Dental and Craniofacial Research*, 2020; FERNEINI, 2021).

No Brasil, são escassos os estudos de prevalência de sinais e sintomas de DTM (CIPRIANO et al, 2011), devido a diversidade de características encontradas nas amostras e na metodologia utilizada para avaliar os sinais e sintomas de DTM, impedindo a extrapolação dos resultados para toda a população brasileira (CARRARA et al, 2010). Estudos recentes realizados com adolescentes brasileiros mostram uma prevalência de 33,2% de DTM, independentemente da idade ou classe econômica (de MELO JÚNIOR et al, 2019) e que a dor miofascial foi o tipo mais prevalente (10,3%) e significativamente mais comum em meninas (BERTOLI et al., 2018).



**Figura 1.** Articulação temporomandibular (adaptado de Aranha, 2019).

A etiopatogenia das DTMs não é bem compreendida, sendo de origem multifatorial, incluindo fatores biopsicossociais, neuromusculares, bioquímicos e biológicos com inúmeros fatores predisponentes e desencadeantes, necessitando de tratamentos multidisciplinares para o seu adequado manejo e controle (WANG et al., 2008; ZWIRI et al., 2020; KLASSER e REYES, 2023).

A prevalência geral das DTMs varia de 5% a 12%, sendo pelo menos duas vezes mais comum em mulheres e a faixa etária mais afetada situa-se entre 20-40 anos de idade (BUSH et al., 1993; MAGNUSSON et al., 2000; ZAKRZEWSKA, 2013; VILANOVA et al., 2015; CRANDALL, 2018). Sabe-se que a DTM aguda não adequadamente tratada pode evoluir para um quadro de dor crônica. Geralmente, os quadros de dor crônica são incapacitantes e causam impactos negativos na vida do paciente (BITIENE et al., 2018).

Dentre os fatores desencadeantes de DTM encontram-se os traumas diretos, caracterizados por golpe repentino sem contato direto com as estruturas da articulação, ou os microtraumas, que constituem traumas de pequena magnitude, porém, repetitivos, como os hábitos pessoais e o bruxismo (WANG et al., 2008). Ainda, doenças degenerativas, endócrinas, infecciosas, metabólicas, neoplásicas e reumatológicas, condições genéticas; e fatores locais, como alteração na viscosidade do líquido sinovial e aumento da pressão intra-articular podem contribuir para o surgimento de DTM. Além disso, transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão contribuem para que a DTM se perpetue (KLASSER e REYES, 2023).

### 2.3. *Biomarcadores e DTMs*

Um biomarcador pode ser mensurado como um indicador de um processo fisiopatológico ou de uma resposta farmacológica (Zamora-Obando et al., 2022). As DTMs são de origem multifatorial e de difícil diagnóstico sendo necessária a busca de biomarcadores envolvidos nas DTMs, contribuindo com um melhor diagnóstico e tratamento da doença (ZWIRI et al., 2020).

O fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) tem sido relacionado a síndromes dolorosas. Tem importante papel como modulador sináptico e na neuroplasticidade periférica e central (MERIGHI et al. 2008; NIJS, et al.; 2015; LOPEZ-PEREZ et al., 2018). O BDNF pode ser produzido por uma variedade de células, incluindo neurônios, leucócitos, micróglia e astrócitos, sendo que estados inflamatórios favorecem uma maior produção de BDNF, o qual se liga a receptores na superfície dos neurônios, incrementando sua excitabilidade (NIJS, et al.; 2015; LOPEZ-PEREZ et al., 2018).

O BDNF exerce papel importante no início e na manutenção da hiperexcitabilidade dos neurônios em processos nociceptivos, desde a periferia até o SNC, atuando como um regulador da plasticidade sináptica e da neurogênese e sobrevivência celular (NIJS et al., 2015). A presença de lesão ou inflamação promove a liberação de BDNF e conseqüente um aumento da excitabilidade neuronal, contribuindo para a manutenção de uma resposta mal adaptativa (NIJS et al.; 2015; LOPEZ-PEREZ et al., 2018).

Prévio trabalho do grupo mostrou que ratos com dor orofacial induzida pelo CFA apresentaram níveis de BDNF aumentados em tronco encefálico quando comparados aos grupos controle, e que esta elevação foi revertida pelo tratamento analgésico com estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), sugerindo que níveis aumentados de BDNF em tronco encefálico estão relacionados com processos dolorosos crônicos na ATM. Em níveis periféricos, observou-se um aumento nos níveis séricos de BDNF sete dias após o final do tratamento (SCARABELLOT et al., 2019). Por outro lado, recente estudo do nosso grupo de pesquisa revelou que a inflamação induzida pela injeção de CFA na ATM reduziu os níveis de BDNF em gânglio trigeminal, em um modelo animal de dor inflamatória orofacial (VICENZI et al., 2022).

Adicionalmente, mediadores inflamatórios, como as citocinas, são substâncias liberadas na área da lesão ou por células ativadas que coordenam uma resposta



inflamatória (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2016). As citocinas são polipeptídeos mediadores da inflamação, que atuam como um complexo imunobiológico contendo citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e mediadores anti-inflamatórios como interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10) (FEGHALI and WRIGHT, 1997). Aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias são associadas com sintomas de DTM e contribuem para a degradação da cartilagem e osso liberando proteinases e outras moléculas inflamatórias na articulação (CAMPOS et al., 2006).

A migração celular para a região onde há inflamação é influenciada pela ação de citocinas, e na inflamação da ATM, encontram-se o TNF- $\alpha$  e as interleucinas, especialmente IL-1 e IL-6 (de OLIVEIRA et al., 2011; KELLESARIAN et al., 2016).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória sintetizada a partir de monócitos, macrófagos e linfócitos T, tem sua expressão aumentada em casos de traumas, procedimentos cirúrgicos ou infecções. Trata-se de um mediador precoce e potente da resposta inflamatória, sendo capaz de provocar alterações metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar outras citocinas (CURFS et al., 1997; de OLIVEIRA et al., 2011). O TNF- $\alpha$  ativa a coagulação estimulando a expressão ou liberação de moléculas de adesão, Prostaglandina E2 (PGE2), Fator de Ativação Plaquetária (PAF), glicocorticoides, eicosanoides e influencia a apoptose celular. O aumento de seus níveis contribui para o início e progressão da DTMs, estando relacionado à inflamação, degradação óssea e cartilaginosa, e dor na articulação (RAEBURN et al., 2002; FURQUIM et al., 2016; AHMED et al., 2015).

Em doenças que cursam com o processo inflamatório agudo ou crônico, como as temporomandibulares, a liberação de citocinas pró-inflamatórias (ex. IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e TNF- $\alpha$ ) desencadeia diversas reações celulares que influenciam a atividade, proliferação e sobrevivência das células, bem como a produção e atividade de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10, interleucina 13 (IL-13) e fator transformador de crescimento beta (FTC $\beta$ ) (OLIVEIRA et al., 2011).

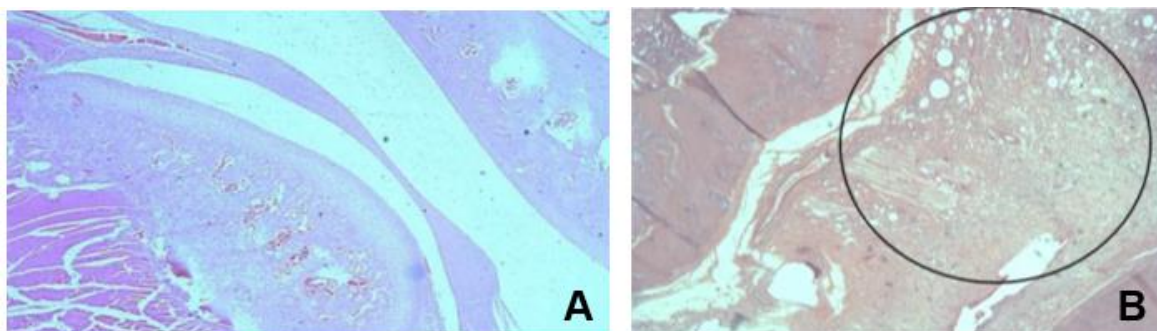
A IL-4 é uma glicoproteína com propriedades anti-inflamatórias e produzida por linfócitos T CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos e que age sobre células matadoras naturais, linfócitos T e B, mastócitos, sinoviócitos, e células endoteliais (MOALEM et al., 2004; SOMMER et al., 2010; de OLIVEIRA et al., 2011). Atua também sobre macrófagos ativados, reduzindo os efeitos das citocinas IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e interleucina 8 (IL-8), e inibindo a produção de radicais livres de oxigênio, tendo

potencial terapêutico em muitas situações clínicas, como psoríase, osteoartrite, linfoma e asma (MOALEM et al., 2004; de OLIVEIRA et al., 2011; SHRIVASTAVA et al., 2021). Pacientes com condições dolorosas crônicas podem apresentar redução dos níveis séricos de IL-4 (ÜÇEYLER et al., 2007a; ÜÇEYLER et al., 2007b).

#### 2.4. Modelo animal de dor crônica inflamatória orofacial

Modelos de dor inflamatória orofacial podem ser induzidos por injeção de substâncias na ATM, entre elas, agentes químicos, enzimas, hormônios e antígenos (XIANG et al., 2021). O modelo utilizado neste trabalho para indução de dor e inflamação na ATM envolveu a administração intra-articular de Adjuvante Completo de Freund (CFA) (NICOT et al., 2021), que contém *Mycobacterium tuberculosis* (1 µg/µL, Sigma Aldrich, Missouri, USA) inativado pelo calor, suspenso em uma emulsão de óleo e solução salina. A bactéria gera uma resposta imune de macrófagos que produz inflamação, induzindo a uma condição de osteoartrite, a qual pode acarretar degeneração da cartilagem e do osso subcondral na ATM (WANG et al., 2012; XIANG et al., 2021). Parece que o estado degenerativo da ATM é dependente de uma condição inflamatória sustentada (XU et al., 2016).

A administração de CFA na ATM tem sido um modelo plausível para o estudo de hiperalgesia mecânica e alodinia, produzindo nocicepção persistente e promovendo uma resposta inflamatória bifásica: inicial (inflamação aguda) e tardia (inflamação crônica), liberando mediadores pró-inflamatórios (PGE2, TNF-α, IL-1) que induzem à sinovites, reabsorção óssea e eventual degeneração, responsáveis pela sensibilização neural, resultando em dor articular (PHILIPPE et al., 1997; MULEY et al., 2016) (Figura 2A e 2B).



**Figura 2.** Imagem histológica de articulação temporomandibular de rato wistar normal (A) e de rato wistar com inflamação induzida por injeção de CFA (B) (adaptado de Scarabelot et al., 2019).

A injeção de CFA na ATM induz alterações na fibrocartilagem de revestimento da superfície articular e nas propriedades biomecânicas do disco articular (WANG et al., 2014; WANG et al., 2012). A análise histológica das ATMs após injeção de CFA representa o infiltrado inflamatório agudo, incluindo a presença de neutrófilos e macrófagos dentro dos tecidos intracapsulares da ATM. A intensidade desse infiltrado aumenta proporcionalmente com a dose de CFA utilizada (HARPER et al., 2001). Adicionalmente, observa-se efeitos da injeção de CFA na histologia da ATM, com presença de reação inflamatória com infiltrado mononuclear (macrófagos, neutrófilos e linfócitos) na área retrodiscal (sob a membrana sinovial), além de fibrose e a presença de numerosos vacúolos, presumivelmente lipídeos (SCARABELLOT et al., 2019).

Togni e colaboradores (2017) evidenciaram um espessamento da cartilagem no terço posterior da ATM 15 dias após a aplicação do CFA e não verificaram alterações no osso subcondral ou relacionadas ao colágeno. Por outro lado, Kuroki e colaboradores (2010) verificaram aumento da temperatura ao redor da ATM no 1º dia ao 3º dia após a infiltração do CFA em ratos, sem efeito na articulação contralateral. Foram também observadas presença de osteófitos e erosão óssea no côndilo articular amplas áreas de lesão em cartilagem articular e osso subcondral, e substituição por tecido granular nas ATMs injetadas com CFA, redução na espessura da cartilagem e migração de células multinucleares osteoclásticas na região superior do côndilo afetado da ATM 14 dias após a infiltração de CFA (KUROKI et al, 2010). Outro estudo mostrou que a cavidade da medula óssea do côndilo foi ampliada e preenchida com células e capilares semelhantes a fibroblastos, alterações não encontradas em ATMs injetadas com solução salina (TOGNI et al., 2017).

Portanto esta abordagem experimental fornece entendimento sobre os processos inflamatórios na ATM e é adequada para experimentos que utilizem modelos de DTMs de origem inflamatória (XIANG et al., 2021).

## *2.5. Terapias Farmacológicas para o Tratamento para Dor Crônica Orofacial*

A dor crônica é de difícil tratamento, envolvendo multidisciplinariedade e sendo muitas vezes refratária aos fármacos tradicionais, além da presença de efeitos

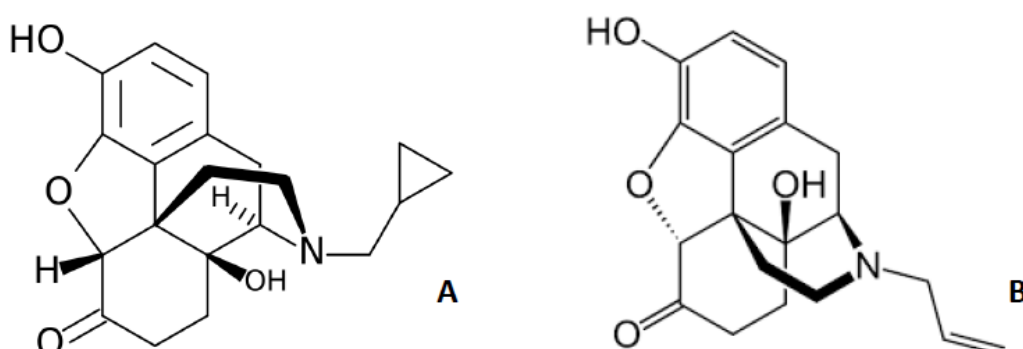
adversos muitas vezes limitantes do uso. Embora exista uma ampla gama de opções farmacológicas para o manejo da dor crônica, não raro os casos são refratários aos tratamentos e a ocorrência de efeitos colaterais limitam a utilização de fármacos. A escolha do melhor fármaco ou associação depende das características de cada paciente, sua aceitação ao fármaco, fatores de risco e potenciais efeitos deletérios (COSTA e NAPOLI, 2022).

De acordo com Almeida e colaboradores (2016), não há um protocolo definido para o tratamento farmacológico das dores orofaciais, sendo o tratamento individualizado para cada quadro. Diferentes classes de fármacos podem ser utilizadas isoladas ou associadas, dentre eles: anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticoides com a finalidade de controlar a inflamação e a analgesia. Os AINES têm como principal reação adversa os transtornos digestivos. Os AINES são contraindicados em pacientes com porfiria, doença inflamatória intestinal, úlcera gástrica, gastrite, gestação e aleitamento. São exemplos de utilização nesta classe o ibuprofeno 600 mg, um comprimido, 2 a 3 vezes ao dia; naproxeno 250 a 500 mg, um comprimido a cada 12 horas; tenoxicam 20 mg, um comprimido a cada 24 horas; cetoprofeno 50 a 100 mg 1 ou 2 vezes ao dia. Os anti-inflamatórios esteroidais ou corticoides se ligam a receptores glicocorticoides e mineralocorticoides desencadeando efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dependentes da dose. Possíveis efeitos colaterais são fraqueza muscular, alterações do ritmo cardíaco, síndrome de Cushing, miopatias, hiperglicemia, osteoporose, diminuição da resistência a todos os agentes infecciosos, hemorragias digestivas, euforia, agitação, insônia, e aumento da pressão intraocular. Úlcera gastroduodenal, insuficiência renal e cardíaca, infecções, diabetes e estado gestacional são contra indicações absolutas ou relativas.

Como adjuvantes são utilizados os medicamentos anticonvulsivantes como a carbamazepina, a pregabalina e a gabapentina; os antidepressivos como a amitriptilina e a nortriptilina e os relaxantes musculares como a ciclobenzaprina. Os antidepressivos tricíclicos agem no SNC, inibindo a recaptação de neurotransmissores, como noradrenalina e serotonina e, notadamente a amitriptilina, podem ser utilizados em situações crônicas de dor orofacial crônica, na dose de 25 a 150 mg ao dia, em uma ou duas administrações. São possíveis efeitos colaterais xerostomia, retenção urinária, confusão, fadiga e ataxia (CASCOS-ROMERO et al., 2009; ALMEIDA et al., 2016). Anticonvulsivantes também são utilizados em situações

de cronicidade das dores relacionadas à ATM. Tal classe farmacológica atua potencializando a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) que atravessa a barreira hematoencefálica e outras membranas celulares (DOURADO et al., 2016). Desta classe, alguns fármacos utilizados com frequência são a carbamazepina, gabapentina e pregabalina, a utilização prolongada pode causar complicações clínicas leves a graves, como tremor, sonolência, tontura, confusão mental, hipertensão, hipotensão, bradicardia, erupções eritematosas, diarreia, epigastralgia, anomalias hepáticas, dificuldade de acomodação visual e hiperplasia gengival (DOURADO et al., 2016; GROSSMANN et al., 2016).

Na busca de novas alternativas para o tratamento da dor crônica, tem se investigado o efeito de baixas doses de Naltrexona (BDN) em diferentes condições crônicas, como fibromialgia, esclerose múltipla e síndrome da dor regional complexa (YOUNGER et al., 2014; TREEDE et al., 2019). A Naltrexona (Figura 3A), um antagonista de receptores opioide oralmente ativo, possui estrutura e funcionamento semelhante ao antagonista opioide Naloxona (Figura 3B), no entanto, apresenta maior biodisponibilidade oral e meia-vida. Embora bem absorvida oralmente, está sujeita a metabolismo significativo de primeira passagem com biodisponibilidade oral estimada em 5 a 40%. Os valores da meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) para a Naltrexona e seu metabólito 6- $\beta$ -naltrexol são de 4 horas e 13 horas respectivamente (SWEETMAN et al., 2005).



**Figura 3.** Fórmula química da naltrexona (A) e da naloxona (B).

Foi aprovada nos EUA no ano de 1995 para o tratamento de alcoolismo ou dependência de opioides, com prescrições de 50–100 mg por dia (TOLJAN e VROOMAN, 2018). Por outro lado, BDN são consideradas na faixa de 1–5 mg/dia

(TOLJAN e VROOMAN, 2018). Além de atuar como antagonista opioide, a Naltrexona modula processos neuroinflamatórios e células da glia e paradoxalmente, induz analgesia e ação anti-inflamatória que não foram relatadas em dosagens maiores (TOLJAN e VROOMAN, 2018).

O bloqueio de receptores opíoides  $\mu$  por BDN, leva a um aumento compensatório na produção de opíoides endógenos, que podem ativar os receptores opíoides do tipo  $\kappa$ . A ativação de receptores opíoides  $\kappa$  tem efeito anti-inflamatório diminuindo os níveis de IL-6 e a migração de neutrófilos (DAN PARKER et al., 2018). Em baixas doses, a Naltrexona também atua sobre os receptores não opíoides, como os receptores *Toll-Like 4* (TLR4), que são encontrados na micróglia, que representa de 15 a 20% das células dos SNC (BROWN e PANKSEPP, 2009). O bloqueio de TLR4 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- $\alpha$ , substância P, óxido nítrico, interferon- $\beta$ , aminoácidos excitatórios e pode conduzir à regulação negativa da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão (YOUNGER et al., 2014). Contudo, a dose ultrabaixa de Naltrexona (<1  $\mu$ g) aumenta os efeitos dos agonistas opíoides (WANG et al., 2008).

Foi demonstrado que a Naltrexona em baixas doses (LDN) reduz a gravidade dos sintomas em condições como fibromialgia, doença de Crohn, esclerose múltipla e síndrome de dor regional complexa e inflamações articulares (YOUNGER et al., 2014; DARA et al., 2023). O uso de BDN em fibromialgia tem sido demonstrado em estudos clínicos que sugerem alívio da dor e melhoria da qualidade de vida (BROWN e PANKSEPP, 2009). Foi verificado que o uso de BDN reduziu sintomas de dor, fadiga e estresse em mulheres com fibromialgia (YOUNGER e MACKEY, 2009). Adicionalmente, no mesmo tipo de paciente, o uso de BDN proporcionou redução da dor, melhora do humor e da satisfação com a vida, sem efeitos colaterais importantes (YOUNGER et al., 2013), além de ocasionar diminuição significativa nos níveis de citocinas inflamatórias, especialmente em IL-6 e TNF- $\alpha$  (PARTKITNY e YOUNGER, 2017).

Também tem sido verificada a eficácia da Naltrexona em baixa dose no controle dos sintomas associados com a doença de Crohn, uma doença inflamatória intestinal que exerce efeitos no trato gastrointestinal e também sistêmico. Foi evidenciado que BDN reduz não apenas a dor relacionada a essa condição, mas também as repercussões da doença sobre marcadores de inflamação e imagens obtidas por endoscopia (SMITH et al., 2007; SMITH et al., 2011; SMITH et al., 2013).

BDN também tem efeitos demonstrados sobre a gravidade das manifestações da esclerose múltipla, uma doença inflamatória, desmielinizante, do SNC. Embora, nesse caso, as evidências de eficácia da BDN sejam menos robustas quando comparada com os efeitos evidenciados em condições como fibromialgia e Doença de Crohn, parece favorecer uma melhora na saúde mental e sobre a espasticidade, repercutindo na dor (SHARAFADDINZADEH et al., 2010; YOUNGER et al., 2014).

Também tem sido testada em pacientes com síndrome da dor regional complexa e, não obstante, o número de estudos para esta condição seja limitado, tratamentos com BDN tem acarretado alívio nos sintomas, dentre os quais a dor e os espasmos, sugerindo que uma abordagem que inclua BDN deve ser considerada uma opção para o tratamento desta afecção (CHOPRA e COOPER, 2013; McKENZIE-BROWN et al., 2021).

Adicionalmente, Dara e colaboradores (2023) descrevem que o uso de BDN deve ser considerada uma promissora opção de tratamento para doenças que envolvem inflamação articular, como a osteoartrite e artrite reumatoide, embora ainda exista a necessidade de mais estudos para que venha a confirmar os benefícios do fármaco neste tipo de afecção.

Prévio estudo do grupo demonstrou que baixa dose de Naltrexona (0,5 mg/kg) reverteu a alodinia mecânica facial em ratos submetidos a neuropatia orofacial (de OLIVEIRA et al., 2020). Neste trabalho foi verificado que o uso de BDN reverteu parcialmente a alodinia mecânica 1h e 24h após os ratos receberam a primeira dose do fármaco, contudo, a reversão total foi observada após 10 dias contínuos de tratamento, revelando, neste caso, um melhor efeito com o uso continuado do fármaco. Ainda, no mesmo estudo percebeu-se redução nos níveis de BDNF em medula espinal nos animais tratados quando comparados ao grupo controle.

Baseado no exposto acima, estudos que investigam os efeitos e mecanismo de ação de baixas doses de Naltrexona devem ser estimulados, principalmente em processos de dor crônica.

## *2.6. Terapias Não-farmacológicas para o Tratamento para Dor Crônica Orofacial*

Dentre as alternativas de abordagens não farmacológicas podemos citar a Educação do Paciente, cujo intuito é orientar o paciente de como deve lidar com a dor, exercendo um papel ativo no controle da dor, complementando o tratamento

farmacológico. Visa fornecer ao paciente ferramentas para a gestão da sua dor, buscando diminuir os prejuízos e a melhora da qualidade de vida. Embora alguns autores defendam que esta abordagem deva ser uma das primeiras a serem instituídas no paciente com dor crônica, o método parecer ter poucos ou mesmo nenhum efeito benéfico, a depender das condições do paciente e da associação ou não com outras terapias (SEED et al., 2011; PARK e HUGHES, 2012; CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013; ORAL et al., 2013; KLOPPENBURG, 2014).

Outra abordagem não farmacológica para a dor crônica consiste na Terapia Cognitiva Comportamental (TCC), que tem como finalidade instrumentalizar o paciente com estratégias cognitivas e comportamentais que contribuam para a melhora dos sintomas em diversas doenças que cursam com dor crônica. A técnica parece ter efeitos ligeiros a moderados na dor (CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013), mas pode haver uma redução da dor resultante da melhora dos sintomas depressivos e ansiosos por partilhar circuitos neuronais semelhantes, e a terapia psicológica pode conduzir (CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013; MEHTA, 2013). Baseado nesse mesmo mecanismo, outras terapias psicológicas também vêm sendo utilizada para pacientes com condições dolorosas crônicas, como a Imaginação Guiada, a Terapia de Aceitação e Compromisso, a Hipnose e a Musicoterapia (ARNOLD et al., 2012; PARK e HUGHES, 2012; MONTICONE et al., 2015).

Adicionalmente, o exercício físico regular, ou mesmo incluído em plano de fisioterapia, é considerado um importante aliado na terapia de diversas condições que costumam estar acompanhadas por dor crônica, com claros impactos positivos em pacientes com dor relacionada a doenças como osteoporose, osteoartrite, artrite reumatoide e fibromialgia. Atividades para a melhora da flexibilidade e amplitude de movimento, força e resistência muscular e exercícios aeróbicos estão, entre outras, incluídas em programas de treinamento físico (CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013; ORAL et al., 2013; BORGES et al., 2023). Além da melhoria do condicionamento muscular e aeróbico, estabilidade articular e o exercício demonstra ser eficaz na diminuição da incapacidade gerada pela dor, sendo que sua prática acarreta melhorias significativas na dor crônica e também na funcionalidade, vitalidade e qualidade de vida, tendo potencial para modificar até mesmo o curso da doença em algumas situações (PARK et al., 2012; ORAL et al., 2013). Os benefícios



proporcionados pelo exercício em pacientes com dor crônica são bastante evidentes, porém, limitados no curto prazo tendo visto a dificuldade para adesão aos programas por parte dos pacientes, sendo uma prática mais efetiva a longo prazo, tornando-se importante investir em estratégias que promovam motivação para integrar tais pacientes a programas de atividade física (CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013; FRANSEN et al., 2015; BORGES et al., 2023).

Ainda dentre as opções não farmacológicas para o tratamento da dor crônica, sabe-se que tanto o uso do calor como o frio pode ser utilizado em pacientes com condições dolorosas crônicas, sendo evidenciada sua efetividade como parte do tratamento em condições como a osteoartrite, a lombalgia e os sintomas de disfunção temporomandibular após cirurgia de terceiro molar (ORAL e ILIEVA, 2011; STEMBERGER e KERSCHAN-SCHINDL, 2013; MACEDO et al., 2022; COSTA et al., 2023).

A estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) é outro método não farmacológico que pode ser utilizado no tratamento de dores crônicas, com evidência de efetividade em variadas condições patológicas (ORAL et al., 2013; STEMBERGER e KERSCHAN-SCHINDL, 2013). Apesar de alguns estudos apresentarem resultados contraditórios quanto à sua efetividade, provavelmente devido a grande variabilidade de intensidades de correntes aplicadas, a TENS já demonstrou efetividade em dores crônicas derivadas de condições como osteoartrite, neuropatia dolorosa, lombalgia, cervicalgia e fibromialgia (ORAL e ILIEVA et al., 2011; PARK e HUGHES, 2012; KROELING et al., 2013; STEMBERGER e KERSCHAN-SCHINDL, 2013; VANCE et al., 2014).

A acupuntura também apresenta efeitos analgésicos positivos, com variados níveis de evidência, associados a dores oriundas de osteoartrite, lombalgia, epicondilite, artrite reumatoide, fibromialgia e lesão medular entre outras, porém alguns estudos sugerem que não é possível determinar se os efeitos positivos da técnica estão relacionados a efeitos analgésicos reais, efeito placebo ou a expectativa associada a esta modalidade terapêutica (ORAL e ILIEVA 2011; SEED et al., 2011; CUNNINGHAN e KASHIKAR-ZUCK, 2013; DEARE et al., 2013; MEHTA et al., 2013).

A terapia à laser e os recursos de terapia manual como massagem e osteopatia também possuem potenciais efeitos positivos no tratamento de dores crônicas, possivelmente pelo desenvolvimento de microcirculação na zona

acometida no caso do laser, e pela liberação de neurotransmissores endógenos como serotonina e endorfinas no caso das terapias manuais (ORAL e ILIEVE, 2011; METHA et al., 2013; STEMBERGER e KERSCHAN-SCHINDL, 2013).

Neste contexto, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) tem sido investigada em diferentes condições de dor crônica. A EMT foi desenvolvida em 1985 para estimular o córtex motor por um sistema não-invasivo para investigação e modulação da excitabilidade cortical em humanos. Esta técnica é baseada no princípio da indução eletromagnética de um campo elétrico no encéfalo, onde breves pulsos eletromagnéticos focais penetram no encéfalo para estimular regiões-alvo, incluindo o córtex cerebral, raízes espinhais e cranianas e nervos periféricos (MATSUDA et al., 2019; KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003; BARKER et al., 1985). O campo elétrico gerado tem magnitude e densidade suficientes para despolarizar os neurônios, e quando pulsos são aplicados repetidamente, podem modular a excitabilidade cortical, diminuindo ou aumentando-a, dependendo dos parâmetros de estimulação e duração de estimulação, com consequências comportamentais e potencial terapêutico (ZANGEN et al., 2005; Rossi et al., 2009; MATSUDA et al., 2019). O funcionamento da EMT se baseia na Lei de Faraday, na qual um campo magnético que varia rapidamente é capaz de induzir um campo elétrico sobre a área alvo no cérebro, despolarizando os neurônios no córtex cerebral (MATSUDA et al., 2019). E, os efeitos da EMT são influenciados pelos parâmetros de estimulação que incluem principalmente a área alvo do encéfalo, intensidade e frequência de estimulação, o número de pulsos entregues por sessão, e o número de sessões que são realizadas (CHAIL, et al., 2018).

A estimulação de pulso simples é realizada aplicando-se um único estímulo sobre a área alvo (WASSERMANN e ZIMERMANN, 2012), já a estimulação de pulsos pareados consiste em dois pulsos sucessivos emitidos pela mesma bobina em um curto intervalo de tempo (SOUZA et al., 2018). Porém, a EMT repetitiva (EMTr) consiste em uma sequência de pulsos aplicados em uma determinada frequência (expressa em Hz). Por meio desta modalidade de EMT é possível modular a excitabilidade cortical e, há evidências que baixas frequências (<1Hz) diminuem a excitabilidade cortical, enquanto altas frequências (>5Hz) aumentam a excitabilidade cortical (MULLER et al., 2013). Adicionalmente, o formato da bobina é um importante parâmetro no protocolo da EMT. Bobinas circulares geram campo elétrico mais difuso e são utilizadas para situações em que se deseja atingir uma área mais ampla do

córtex, enquanto as bobinas em forma de 8, ou *butterfly*, que são constituídas por dois enrolamentos posicionados lado a lado, este tipo de bobina gera um campo elétrico mais focal, sendo utilizada quando se deseja modular a excitabilidade de uma área mais definida do córtex (PERES et al., 2009; EPSTEIN et al., 2012; MATSUDA et al., 2019).

A modulação do processamento de diferentes áreas corticais, por meio da EMT, possibilita o estudo de diferentes funções cerebrais e pode ser uma interessante opção no tratamento de transtornos que envolvem excitabilidade cortical anormal (MUELLBACHER et al., 2000). A estimulação do córtex motor tem sido usada para tratar pacientes com dor crônica. Os efeitos analgésicos produzidos pela estimulação do córtex motor podem resultar, pelo menos em parte, da restauração de processos inibitórios gabaérgicos intracorticais alterados (YANG e CHANG, 2020; LEFAUCHER et al., 2006b).

Com relação à segurança, a EMT se mostra como uma técnica segura desde que as contraindicações sejam respeitadas, como: marcapassos cardíacos, aparelhos eletrônicos ou objetos metálicos intracranianos e falhas ósseas no crânio (CONFORTO et al., 2003). Ainda, é possível que a EMT facilite atividade epileptiforme em pacientes com tendência a convulsões, especialmente quando utilizada em altas frequência, situação para a qual a EMT deve ser utilizada com precaução e após serem considerados os benefícios e os possíveis malefícios da técnica (ARAÚJO et al., 2011).

Estudos mostram a eficácia da EMT repetitiva aplicada sobre o córtex motor para o tratamento da dor neuropática crônica resistente a medicamentos, é aprovada em alguns países para o tratamento da depressão refratária a medicamentos e é eficaz no tratamento da depressão maior com o mínimo de efeitos colaterais (LEFAUCHEUR, 2006b; ROSSI et al., 2009; O'REARDORN et al., 2007).

Prévio estudo mostrou efeitos analgésicos da EMT na síndrome da dor miofascial crônica, sugeridos como resultantes de que uma regulação *up-down* de potencialização do sistema inibitório corticoespinhal, possivelmente via modulação da secreção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (DALL'AGNOL, 2014). Além disso, um recente estudo do nosso grupo de pesquisa utilizando um modelo de dor neuropática, mostrou que o tratamento com EMT repetitiva promoveu reversão parcial da alodinia mecânica e reversão total da hiperalgesia térmica induzida por constrição crônica do nervo isquiático em ratos. Neste estudo, observou-se que a

aplicação da EMT repetitiva aumentou os níveis de BDNF, TNF- $\alpha$  e de IL-10 no córtex pré-frontal (CPF) (Toledo et al., 2021).

Apenas alguns efeitos colaterais menores e transitórios, como desconforto no local da aplicação, dor no pescoço ou tontura, foram relatados durante o período de estimulação, indicando que a EMTr unilateral em córtex motor induz uma diminuição duradoura na dor crônica generalizada (PASSARD et al., 2007), sendo um tratamento promissor para dor neuropática, fibromialgia, neuralgia pós-herpética, lesão do plexo braquial, dor pós-cirúrgica, dor visceral crônica, transtorno de dor somatoforme, osteoartrite e síndrome do ombro hemiplégico (YANG e CHANG, 2020).

O sinergismo entre medicamentos que possuam mecanismos de ação distintos bem como a associação de diferentes métodos de terapia não farmacológica melhora a eficácia do tratamento e permite a redução de doses, contribuindo inclusive para a diminuição da ocorrência de efeitos colaterais indesejados (COSTYA e NAPOLI, 2022; COSTA et al., 2023).

### **3. HIPÓTESE**

*H0:* A associação de baixa dose de Naltrexona e Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva não apresenta efeito sinérgico no alívio da dor crônica inflamatória orofacial.

*H1:* A associação de baixa dose de Naltrexona e Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva apresenta efeito sinérgico no alívio da dor crônica inflamatória orofacial.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

Esta dissertação objetivou avaliar os efeitos da associação de baixas doses de Naltrexona (BDN) e/ou Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) sobre parâmetros nociceptivo, comportamental e biomarcadores em um modelo animal de dor crônica orofacial inflamatória.

### 4.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito da EMTr e/ou BDN em ratos Wistar machos adultos (60 dias) submetidos ao modelo de dor orofacial, sobre os seguintes parâmetros:

- Alodinia mecânica mensurada pelo teste de von Frey facial;
- Hiperalgia térmica mensurada pelo teste de Placa Quente;
- Comportamento do tipo-depressivo mensurado pelo teste da Borrifagem de Sacarose (*Splash Test*);
- Comportamento exploratório e locomotor mensurados pelo teste do Campo Aberto;
- Níveis de marcador de neuroplasticidade (BDNF) em soro e córtex pré frontal mensurado pelo método ELISA;
- Níveis de marcadores de neuroinflamação (TNF- $\alpha$ , IL-4) em gânglio trigeminal mensurados pelo método ELISA.

## 6. CONCLUSÕES

A partir dos achados desta dissertação, é possível concluir que:

- o modelo de dor utilizado (administração de 50 $\mu$ L de CFA na ATM direita) foi eficaz para a promoção de alodinia mecânica na região orofacial de ratos;
- o modelo de dor utilizado não desencadeou hiperalgesia térmica;
- o modelo de dor utilizado não alterou atividade locomotora, exploratória ou comportamento do tipo-depressivo;
- o tratamento com baixas doses de Naltrexona (BDN) reverteu parcialmente a alodinia mecânica, portanto, pode ser um adjuvante no tratamento da dor orofacial inflamatória;
- o tratamento com Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência (1 Hz), isoladamente, não foi eficaz no tratamento da dor orofacial inflamatória;
- o modelo de dor utilizado e os tratamentos realizados não alteraram as variáveis bioquímicas avaliadas, sugerindo que diferentes vias estão envolvidas nos mecanismos de alodinia e nos efeitos analgésicos da BDN;
- a EMTr aumentou o comportamento de *grooming*.

## 7. PERSPECTIVAS

Para complementação dos dados será analisada a Inflamação local e morfologia pela contagem de células mononucleadas e espessura do disco da articulação têmporo-mandibular (ATM) mensurados pela técnica histológica Hematoxilina-Eosina (HE).

Adicionalmente, com o intuito de aprimorar os conhecimentos sobre os mecanismos de ação, principalmente de baixas doses de Naltrexona, mas também da Estimulação Magnética Transcraniana em um modelo de dor orofacial crônica de origem inflamatória, pretende-se avaliar o perfil de ativação microglial em tronco encefálico. Para esta análise objetiva-se avaliar marcadores como proteína Iba-1, i-NOS, Arginase por meio de técnica de imunohistoquímica nas amostras de tecido já coletadas. A proteína Iba1 expressa-se na microglia, cujas células compõem o sistema imune do sistema nervoso, pelo que estão implicadas em mecanismos de defesa cerebrais e em diversas patologias. Sua avaliação pode ser utilizada para avaliar alterações na microglia, tais como estados inflamatórios. Já, o óxido nítrico indutível (iNOS) é um mediador inflamatório produzido a partir da microglia e sua medição também pode ser utilizada para avaliar a ativação microglial por conta de estados inflamatórios. Ainda, a arginase é uma enzima envolvida nas funções de neuroproteção podendo sua medição ser utilizada em situações onde se objetiva avaliar alterações ligadas ao sistema imune do SNC, notadamente da microglia. Adicionalmente, estes resultados poderão contribuir com o entendimento da modulação das vias nociceptivas em um modelo de dor inflamatória.



## 8. REFERÊNCIAS

- Ahmad M, Schiffman EL. Temporomandibular Joint Disorders and Orofacial Pain. *Dent Clin North Am*. 2016; 60(1):105-24. doi: 10.1016/j.cden.2015.08.004.
- Ahmed N, Petersson A, Catrina AI, Mustafa H, Alstergren P. Tumor necrosis factor mediates temporomandibular joint bone tissue resorption in rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand*. 2015;73(3):232-40. doi: 10.3109/00016357.2014.994561.
- Almeida AM, Fonseca J, Félix S. Dor orofacial e disfunções temporomandibulares: tratamento farmacológico. 1ª ed. Portugal: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. 2016: pp. 1 - 116. E-Book. ISBN 978-989-20-6409-3.
- Anathan S, Benoliel R. Chronic orofacial pain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(4):575-588. doi: 10.1007/s00702-020-02157-3.
- ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta de Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351610397201366/>. Em 20 out. 2023.
- Aanha RL. Orofacial Pain, Occlusion & Science: A Guide to Better Devise a Grounding Change in Dentistry. Lambert Academic, 2019.
- Araújo HA, Iglesias RF, Correia GS de C, Fernandes DTRM, Galhardoni R, Teixeira MJ, Andrade DC de. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. *Rev. Med*. 2011;90(1):3-14.
- Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC; FibroCollaborative. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):488-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.
- Ashmawi HA, Freire GMG. Peripheral and central sensitization. *Rev dor*. 2016; 17:31–34. doi.org/10.5935/1806-0013.20160044.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. 2010;139(2):267–84.
- Bertoli FMP, Bruzamolín CD, Pizzatto E, Losso EM, Brancher JA, de Souza JF. Prevalence of diagnosed temporomandibular disorders: A cross-sectional study in

Brazilian adolescents. PLoS One. 2018; 13(2):e0192254. doi: 10.1371/journal.pone.0192254.

Bitiniene D, Zamaliauskiene R, Kubilius R, Leketas M, Gailius T, Smirnovaite K. Quality of life in patients with temporomandibular disorders. A systematic review. Stomatologija. 2018; 20(1):3-9.

Borges P de A, Koerich MHA da L, Wengerkievicz KC, Knabben RJ. Barreiras e facilitadores para adesão à prática de exercícios por pessoas com dor crônica na Atenção Primária à Saúde: estudo qualitativo. Physis. 2023; 33:e33019. doi:10.1590/S0103-7331202333019.

Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. Med Hypotheses. 2009;72(3):333-7. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.048.

Bush FM, Harkins SW, Harrington WG, Price DD. Analysis of gender effects on pain perception and symptom presentation in temporomandibular pain. Pain. 1993; 53(1):73-80. doi: 10.1016/0304-3959(93)90058-W.

Campos MIG, Campos PSF, Line SRP. Inflammatory cytokines activity in temporomandibular joint disorders: A review of literature. Braz. J. Oral Sci. 2006; 5(18): 1054–1062.

Carrara SV, Conti PCR, Barbosa JS. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. Dental Press J Orthod . 2010J;15(3):114–20. doi:10.1590/S2176-94512010000300014.

Cascos-Romero J, Vázquez-Delgado E, Vázquez-Rodríguez E, Gay-Escoda C. The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: systematic review of the literature of the last 20 years. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 ;14(1):E3-7. PMID: 19114953.

Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. Ind Psychiatry J. 2018; 27(2):172-180. doi: 10.4103/ipj.ipj\_88\_18.

Chopra P, Cooper MS. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(3):470-6. doi: 10.1007/s11481-013-9451-y. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23546884; PMCID: PMC3661907.

Cipriano A, et al. Perfil do paciente com dor crônica atendido em um ambulatório de dor de uma grande cidade do sul do Brasil. Rev Dor. 2011; 12(4): 297-300.

Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.

Conforto AB, Marie SKN, Cohen LG, Scaff M. Estimulação magnética transcraniana. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003;61(1):146–52. doi:10.1590/S0004-282X2003000100032.

Conti PC, Pinto-Fiamengui LM, Cunha CO, Conti AC. Orofacial pain and temporomandibular disorders: the impact on oral health and quality of life. *Braz Oral Res*. 2012;26 Suppl 1:120-3. doi: 10.1590/s1806-83242012000700018.

Costa ANE, Napoli AER. Revisão bibliográfica da abordagem do tratamento da dor crônica não oncológica, com base na escada analgésica da organização mundial de saúde: Bibliographic review of the non-cancer chronic pain treatment approach, based on the world health organization analgesic ladder. *Braz. J. Hea. Rev*. 2022; 5(4):14365-81. doi: 10.34119/bjhrv5n4-198.

Costa I de F, Marques MCP, Santos CLM dos, Silva LDC, Dias RS. Intervenções de enfermagem não farmacológicas no tratamento e controle da lombalgia crônica. *REAS*. 2023;23(5).doi 10.25248/reas.e12237.2023.

Crandall JA. An Introduction to Orofacial Pain. *Dent Clin North Am*. 2018; 62(4):511-523. doi: 10.1016/j.cden.2018.05.001.

Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15(2):306. doi:10.1007/s11926-012-0306-y.

Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):742-80. doi: 10.1128/CMR.10.4.742.

Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, Deitos A, Brietzke A, Laste G, de Souza A, Vieira JL, Fregni F, Caumo W. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain*. 2014;15(8):845-55. doi: 10.1016/j.jpain.2014.05.001.

Dara P, Farooqui Z, Mwale F, Choe C, van Wijnen AJ, Im HJ. Opiate Antagonists for Chronic Pain: A Review on the Benefits of Low-Dose Naltrexone in Arthritis versus Non-Arthritic Diseases. *Biomedicines*. 2023;11(6):1620. doi: 10.3390/biomedicines11061620.

de Melo Júnior PC, Aroucha JMCNL, Arnaud M, Lima MGS, Gomes SGF, Ximenes R, Rosenblatt A, Caldas AF Jr. Prevalence of TMD and level of chronic pain in a group of Brazilian adolescents. *PLoS One*. 2019 ;14(2):e0205874. doi: 10.1371/journal.pone.0205874.

de Oliveira CL, Medeiros LF, de Souza VS, Lopes BC, de Oliveira FF, Marques LX, da Silva Torres IL, de Souza A. Low-dose naltrexone reverses facial mechanical allodynia in a rat model of trigeminal neuralgia. *Neurosci Lett*. 2020; 25:736-135248. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135248.

de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(2):255-65. doi: 10.5935/1806-0013.20160045.

Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD007070. doi: 10.1002/14651858.CD007070.pub2.

Dourado DC, Gonçalves EF e S, Melo Filho R de O, Poltronieri LC, Dourado VC, Frigo L. Treatment of chronic pain in dentistry using anticonvulsants. *RGO, Rev Gaúch Odontol [Internet]*. 2016O; 64(4):447–52. doi:10.1590/1981-8637201600030000133236.

Durham J, Newton-John T, Zarzewska JM. Temporomandibular Disorders. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2015; 350: 1154. doi: 10.1136/bmj.h1154.

Epstein CM, Wassermann EM, Ziemann U. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford: Oxford University Press. 2012. doi:10.1093/oxfordhb/9780198568926.001.0001.

Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997.1(2):12-26. doi: 10.2741/a171.

Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2015; 15:98-102.

Ferneini EM. Temporomandibular joint disorders (TMD). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;79(10):2171-2. doi: 10.1016/j.joms.2021.07.008.

Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. In M. Fransen (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2015. doi:10.1002/14651858.CD004376.pub3.

- Furquim BD, Flamengui LM, Repeke CE, Cavalla F, Garlet GP, Conti PC. Influence of TNF- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism on temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(5):692-8. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.10.026.
- Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech*. 2013; 6(4):889–95. <http://dmm.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dmm.011502>.
- Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):217-31. doi: 10.1038/nri3621.
- Grossmann E, Siqueira JTT, Siqueira SRDT. Orofacial neuropathic pain. *Revista Dor*. 2016; 17: 75–78. doi:10.5935/1806-0013.20160054.
- Guzzo EC, Vieira PFG, Soldatelli MD, Musse CAI. Manejo da dor crônica. *Acta Medica*. 2015; 36(11). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-879720>.
- Häggman-Henrikson B, Liv P, Ilgunas A, Visscher CM, Lobbezoo F, Durham J, Lövgren A. Increasing gender differences in the prevalence and chronification of orofacial pain in the population. *Pain*. 2020;161(8):1768-1775. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001872.
- Harper RP, Kerins CA, McIntosh JE, Spears R, Bellinger LL. Modulation of the inflammatory response in the rat TMJ with increasing doses of complete Freund's adjuvant. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(7):619-24. doi: 10.1053/joca.2001.0461.
- Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res*. 2018; 11:1445-1457 <https://doi.org/10.2147/JPR.S168705>.
- Hilgenberg PB, Cunha CO, Mendonça L M, Conti PCR. Dor orofacial odontogênica e a importância do diagnóstico diferencial. Relato de caso. *Rev Dor*. 2010;11(2):169-172.
- Horst OV, Cunha-Cruz J, Zhou L, Manning W, Mancl L, DeRouen TA. Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the Northwest Practice-based Research Collaborative in Evidence-based Dentistry research network. *J Am Dent Assoc*. 2015; 146(10):721-8.e3. doi: 10.1016/j.adaj.2015.04.001.
- Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Cytokine*. 2016;77:98-106. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.005.

Klasser GD, Reyes MR. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. Hanover Park: Quintessence, 7. ed., 2023.

Kloppenburg M. Hand osteoarthritis-nonpharmacological and pharmacological treatments. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2014; 10(4): 242–251. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.214>

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):145-56. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00321-1.

Kroeling P, Gross A, Graham N, Burnie SJ, Szeto G, Goldsmith CH, Haines T, Forget M. Electrotherapy for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD004251. doi: 10.1002/14651858.CD004251.pub5.

Kuroki Y, Honda K, Kijima N, Wada T, Arai Y, Matsumoto N, Iwata K, Shirakawa T. In vivo morphometric analysis of inflammatory condylar changes in rat temporomandibular joint. *Oral Dis*. 2011;17(5):499-507. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01782.x.

Lacerda, JT, Ribeiro JD, Ribeiro DM, e Traebert J. Prevalência da dor orofacial e seu impacto no desempenho diário em trabalhadores das indústrias têxteis do município de Laguna, SC. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011; 16(10): 4275–4282. doi:10.1590/S1413-81232011001100033.

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10:895-926.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(9):1568-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(9):1568-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c.

Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother*. 2008; sch8(5):799-808. doi: 10.1586/14737175.8.5.799.

Liu S, Kelliher L. Physiology of pain—a narrative review on the pain pathway and its application in the pain management. *Dig Med Res*. 2022; 5:56.

López-Pérez AE, Nurgali K, Abalo R. Painful neurotrophins and their role in visceral pain. *Behav Pharmacol*. 2018; 29: 120-39. doi:10.1097/FBP.0000000000000386.

López-Pérez AE, Nurgali K, Abalo R. Painful neurotrophins and their role in visceral pain. *Behav Pharmacol*. 2018; 29: 120-39. doi:10.1097/FBP.0000000000000386.

Macêdo M, Valadas, Guimaraes A. (2022). Termoterapia na prevenção da limitação de abertura de boca recorrente a disfunção temporomandibular após cirurgia de terceiro molar.. *Brazilian Journal of Case Reports*. 2022; 2(3): 692-697. doi: 10.52600/2763583X.bjcr.2022.2.Suppl.3.692-697.

Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kinsey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002; 30(1):52-60. doi: 10.1034/j.1600-0528.2002.300108.x.

Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain*. 2000;14(4):310-9. PMID: 11203765.

Martins, TL. Entendendo a dor crônica: características e causas. In: Mencialha R. *Abordagem clínica da dor crônica em cães e gatos: identificação e tratamento*. Curitiba: MEDVEP, 2019. p. 19 – 25.

Matsuda RH, Tardelli GP, Guimarães CO, Souza VH, Baffa Filho O. Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2019; 13(1): 49–56. Doi:10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p49-56.

McKenzie-Brown AM, Boorman DW, Ibanez KR, Agwu E, Singh V. Low-Dose Naltrexone (LDN) for Chronic Pain at a Single Institution: A Case Series. *J Pain Res*. 2023 Jun 14;16:1993-1998. doi: 10.2147/JPR.S389957.

Mehta S, Orenczuk K, McIntyre A, Willems G, Wolfe DL, Hsieh JT, Short C, Loh E, Teasell RW; SCIRE Research Team. Neuropathic pain post spinal cord injury part 1: systematic review of physical and behavioral treatment. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2013;19(1):61-77. doi: 10.1310/sci1901-61.

Mencialha R, Dale CS, Generoso CS. Bases Neuroanatomicas e Fisiológicas da Dor Crônica. In: Mencialha R. *Abordagem clínica da dor crônica em cães e gatos: identificação e tratamento*. Curitiba: MEDVEP, 2019. p. 26 - 41.

Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, Bardoni R. BDNF as a pain modulator. *Progress in Neurobiology*. 2008; 85(3). doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.

Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function. 2009; 194(194). doi:10.1007/978-3-540-79090-7.

Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience*. 2004;129(3):767-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.035.

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111(6), 1002–1007. doi:10.1016/S1388-2457(00)00284-4.

Muley MM, Krustev E, McDougall JJ. Preclinical Assessment of Inflammatory Pain. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(2):88-101. doi: 10.1111/cns.12486.

Muller VT, Santos PP dos, Carnaval T, Gomes MM, Fregni F. O que é estimulação magnética transcraniana? *Rev Bras Neurol*. 2013;49(1):20-31.

National Institute of Dental and Craniofacial Research - Facial Pain. Disponível em: <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain>.

Nicot R, Barry F, Chijcheapaza-Flores H, Garcia-Fernandez MJ, Raoul G, Blanchemain N, Chai F. A Systematic Review of Rat Models With Temporomandibular Osteoarthritis Suitable for the Study of Emerging Prolonged Intra-Articular Drug Delivery Systems. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Aug;79(8):1650-1671. doi: 10.1016/j.joms.2021.02.034.

Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: A new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(4). doi: 10.1517/14728222.2014.994506.

Oliveira Junior JO, Portella Junior CS, Cohen CP. Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17(1):35-42.

Oliveira LK, Almeida G, Lelis ER, Tavares M, Fernandes Neto AJ. Temporomandibular disorder and anxiety, quality of sleep, and quality of life in nursing professionals. *Baz. Oral Res*. 2015; 29(1): 1-7. doi:10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0070.

Oral A, Ilieva E. (2011). Physiatric approaches to pain management in osteoarthritis: a review of the evidence of effectiveness. *Pain Management*. 2011; 1(5): 451–471. doi:10.2217/pmt.11.46

Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Ilieva EM, Valero R, Berteanu M, Christodoulou N. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM



Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(4):565-77. PMID: 24084415.

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018.

Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain medicine*. 2009 Mar 1;10(2):289-99.

Park J, Hughes AK. Nonpharmacological approaches to the management of chronic pain in community-dwelling older adults: a review of empirical evidence. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 60(3): 555–568. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03846.x

Parker CE, Nguyen TM, Segal D, MacDonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*.;4(4):CD010410. doi: 10.1002/14651858.CD010410.pub3

Parkitny L, Younger J. Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5(2):16. doi: 10.3390/biomedicines5020016.

Passard A, Attal N, Benadhira R, Bresseur L., Saba G, Sichere P, Perro S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(10):2661–2670.doi:10.1093/brain/awm189.

Peres ASC, Souza VHO, Maziero D, Araújo DB de, Salmon CEG, Baffa O. Vector magnetic field mapping of a transcranial magnetic stimulation coil using magnetic resonance imaging: in vivo experiments. *IFMBE Proceedings*. 2009; 25( 7): 571 -574.

Philippe L, Gegout-Pottier P, Guingamp C, Bordji K, Terlain B, Netter P, Gillet P. Relations between functional, inflammatory, and degenerative parameters during adjuvant arthritis in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(4):1550-1556. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.4.R1550.

Priyank H, Shankar Prasad R, Shivakumar S, Sayed Abdul N, Pathak A, Cervino G, Cicciù M, Minervini G. Management protocols of chronic Orofacial Pain: A Systematic Review. *Saudi Dent J*. 2023; 35(5):395-402. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.04.003.

Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg.* 2002;183(3):268-73. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00781-x.

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.

Rupp A, Young E, Chadwick AL. Low-dose naltrexone's utility for non-cancer centralized pain conditions: a scoping review. *Pain Med.* 2023; 24(11):1270-1281. doi: 10.1093/pm/pnad074.

Scarabelot VL, de Oliveira C, Medeiros LF, de Macedo IC, Cioato SG, Adachi LNS, Paz AH, de Souza A, Caumo W, Torres ILS. Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model. *J Oral Rehabil.* 2019 ;46(1):40-50. doi: 10.1111/joor.12726.

Scarabelot VL. Abordagens farmacológica e não farmacológica em um modelo de dor crônica orofacial: avaliações comportamentais e neuroquímicas. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Ciência Biológicas: Fisiologia] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.

Schmidt MG, Torres IL, Stahnke DN, Paniz VMV. Naltrexona em baixa dose (LDN): tendência de consumo nas capitais brasileiras e Distrito Federal, 2014-2020 [Low-dose naltrexone (LDN): consumption trend in Brazilian capitals and the Federal District, 2014-2020]. *Cien Saude Colet.* 2023; 28(3):947-955. Portuguese. doi: 10.1590/1413-81232023283.10392022.

Seed SM, Dunican KC, Lynch AM . Treatment options for osteoarthritis: considerations for older adults. *Hospital Practice.* 2011; 39(1): 62–73. doi:10.3810/hp.2011.02.375

Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2010cooper;16(8):964-9. doi: 10.1177/1352458510366857.

Shrivastava M, Battaglino R, Ye L. A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *Int J Oral Sci.* 2021;13(1):23. doi: 10.1038/s41368-021-00129-1.

Silva SRC, Leite CMC, Ferraz MAAL, Silva MFB, Souza TCS. Dor orofacial e qualidade de vida de adultos. *Rev Odontol. Biol Central.* 2013; 21(56):421-5.

Smith D, Wilkie R, Uthman O, Jordan JL, McBeth J. Chronic pain and mortality: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9(6):e99048. doi: 10.1371/journal.pone.0099048.

Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, Zagon IS. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2011;56(7):2088–2097. doi: 10.1007/s10620-011-1653-7.

Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(4):339–345. doi:10.1097/MCG.0b013e3182702f2b

Smith JP, Stock H, Bingaman S, Mauger D, Rogosnitzky M, Zagon IS. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):820–828. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01045.x.

Sommer C, White F - Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F et al. – *Pharmacology of Pain.* 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.

Souza VH, Baffa O, Garcia MAC. Lateralized asymmetries in distribution of muscular evoked responses: An evidence of specialized motor control over an intrinsic hand muscle. *Brain Res.* 2018;1684:60-6. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.031>.

Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg (United Kingdom).* 2016; 34(2):55–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.11.005>.

Stemberger R, Kersch-Schindl K. Osteoarthritis: physical medicine and rehabilitation--nonpharmacological management. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(9-10):228-35. doi: 10.1007/s10354-013-0181-9.

Sweetman SC, et.al. *Martindale – Guia Completo de Consulta farmacoterapeutica.* Barcelona. 2ª Ed. 2005.

Togni L. Caracterização de um modelo de osteoartrite induzida pela anteriorização cirúrgica do disco articular em ratos. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Odintologia] – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2017.

Toledo RS, Stein DJ, Sanches PRS, da Silva LS, Medeiros HR, Fregni F, Caumo W, Torres ILS. rTMS induces analgesia and modulates neuroinflammation and neuroplasticity in neuropathic pain model rats. *Brain Res.* 2021; 1;1762:147427. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147427.

Toljan K, Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of Therapeutic Utilization. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4):82. doi: 10.3390/medsci6040082. PMID: 30248938; PMCID: PMC6313374.

Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019; 160:19-27.

Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain.* 2007b;132(1-2):195-205. doi: 10.1016/j.pain.2007.07.031.

Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 28:12-245. doi: 10.1186/1471-2474-12-245.

Uçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology.* 2007; 69(1): 42-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5.

Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014;4(3):197-209. doi: 10.2217/pmt.14.13.

Vicenzi CB. Avaliação da confiabilidade de um modelo de dor orofacial inflamatória crônica induzido pela administração intra-articular de adjuvante completo de Freund (CFA) em ratos wistar. Dissertação [Mestrado em Ciência Biológicas: Farmacologia e Terapêutica] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2022.

Vilanova LSR, Gonçalves, TMSV, Meireles L, Garcia RCMR. Hormonal Fluctuations Intensify Temporomandibular Disorder Pain Without Impairing Masticatory Function. *The International Journal of Prosthodontics.* 2015; 28(1): 72–74.

Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Med Hypotheses.* 2008; 71(4):564-567. doi: 10.1016/j.mehy.2008.05.011.

Wang XD, Cui SJ, Liu Y, Luo Q, Du RJ, Kou XX, et al. Deterioration of mechanical properties of discs in chronically inflamed TMJ. *Journal of dental research.* 2014;93(11):1170-6.

Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH. Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. *J Dent Res*. 2012;91(5):499–505. doi:10.1177/002203451244194630.

Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):98-107. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.003.

Xiang T, Tao ZY, Liao LF, Wang S, Cao DY. Animal Models of Temporomandibular Disorder. *J Pain Res*. 2021; 14:1415-1430. doi: 10.2147/JPR.S303536.

Xu L, Guo H, Li C, Xu J, Fang W, Long X. A time-dependent degeneration manner of condyle in rat CFA-induced inflamed TMJ. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):556–567. PMID: 27158347.

Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front Neurol*. 2020; 11:114. doi: 10.3389/fneur.2020.00114.

Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med*. 2009;10(4):663-72. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x.

Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth*. 2013; 111(1):95-104. doi: 10.1093/bja/aet125.

Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14(1):37. doi: 10.1186/1129-2377-14-37.

Zamora-Obando HR, Godoy AT, Amaral AG, Mesquita A de S, Simões BES, Reis HO, et al.. Biomarcadores Moleculares de Doenças Humanas: Conceitos Fundamentais, Modelos de Estudo e Aplicações Clínicas. *Quím Nova*. 2022;45(9):1098–113. doi:10.21577/0100-4042.20170905

Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*. 2005 Apr;116(4):775-9. doi: 10.1016/j.clinph.2004.11.008.

Zwiri A, Al-Hatamleh MA, W. Ahmad WM, Ahmed Asif J, Khoo SP, Husein A, Ab-Ghani Z, Kassim NK. Biomarkers for temporomandibular disorders: current status and future directions. *Diagnostics*. 2020; 10(5):303.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1 - Carta de Aprovação pela CEUA – HCPA



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**DIRETORIA DE PESQUISA**  
**Carta de Aprovação**

Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.

**Projeto:** 2021/0579

**Título:** POTENCIAL EFEITO SINÉRGICO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E / OU BAIXAS DOSES DE NALTREXONA EM MODELO ANIMAL DE DOR CRÔNICA INFLAMATÓRIA OROFACIAL **Pesquisador Responsável:** IRACI LUCENA DA SILVA

**TORRES Equipe de Pesquisa:**

LUCAS LIMA MARINI  
STEIN

LICIANE FERNANDES MEDEIROS

DIRSON JOAO

**Data de Aprovação:** 31/10/2022

**Data de Término:** 03/01/2024

Espécie/Linhagem	Sexo/Idade	Quantidade	Data Reunião	Documento
RATO HETEROGÊNICO	M/60 Dia(s)	80		Projeto

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.



Assinado digitalmente por:  
PATRICIA ASHTON PROLLA

DIRETORIA DE PESQUISA  
07/11/2022 09:32:17

[https://sig/assina/externo/hcpa.edu.br/pesquisa/publico/cadastraopoi/conferenciaArquivo.xhtml?cod\\_diaq=2511877](https://sig/assina/externo/hcpa.edu.br/pesquisa/publico/cadastraopoi/conferenciaArquivo.xhtml?cod_diaq=2511877)