

## Tratamento farmacológico da desordem temporomandibular muscular: uma revisão sistemática

### *Pharmacological treatment of myofascial temporomandibular disorders: systematic review*

Rivail Almeida Brandão Filho<sup>1</sup>; Tiago Costa Ramacciotti<sup>2</sup>; Felipe Fregni<sup>3</sup>; Eduardo Pondé de Sena<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas; <sup>2</sup>Bolsista de Iniciação Científica CNPq – Acadêmico de Medicina – UFBA; <sup>3</sup>Professor Associado – Harvard Medical School; <sup>4</sup>Professor Adjunto de Farmacologia – ICS/UFBA

#### RESUMO

**Objetivo:** Esta revisão sistemática avaliou a eficácia de tratamentos farmacológicos em pacientes com desordem temporomandibular (DTM) do tipo muscular. **Metodologia:** Analisaram-se ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos dez anos, nos quais verificou-se a eficácia da terapia farmacológica para tratamento de pacientes, mulheres ou homens, com idade de 18 a 65 anos, com DTM do tipo muscular, registrados nos bancos de dados do National Center for Biotechnology Information via Pubmed e da Cochrane Library, até 05 junho de 2012. Dos 213 artigos desses bancos de dados, avaliaram-se 11 e se realizou busca manual para estudos com analgésicos e anti-inflamatórios, porém sem sucesso. Todos os trabalhos foram avaliados por dois revisores quanto à qualidade da randomização e do mascaramento, ao poder estatístico e aos riscos de vieses. **Resultados:** Com relação à qualidade na descrição dos aspectos avaliados, dois artigos descreveram adequadamente todos eles. Não houve descrição de cálculo do poder estatístico em oito artigos. Dois artigos descreveram de forma inadequada o sigilo da alocação e dois o mascaramento. Quanto aos desfechos, houve falha da descrição dos efeitos colaterais em quatro artigos. Na análise através da escala de JADAD, oito artigos apresentaram boa qualidade e três não. Quanto aos riscos de vieses, apenas dois artigos apresentaram baixo risco, cinco foram considerados com risco moderado e quatro com alto risco. **Conclusão:** É preciso que se realizem trabalhos com amostras maiores e com melhor controle e qualidade metodológica para que a terapia farmacológica em pacientes com DTM muscular seja aplicada com maior segurança na clínica especializada.

**Palavras-chave:** Dor miofacial, Revisão Sistemática, Síndrome Miofascial de Disfunção Dolorosa Temporomandibular, Tratamento Medicamentoso.

#### ABSTRACT

**Aim:** This systematic review assessed the efficacy of pharmacological treatments in patients with temporomandibular disorders (TMD) of muscular type. **Methodology:** We analyzed randomized controlled trials, published in the last ten years, in which the effectiveness of pharmacologic therapies were assessed, in women or men, aged 18-65 years with TMD of muscular type, registered in the National Center for Biotechnology Information via Pubmed and the Cochrane Library until June 05 of 2012. Of the 213 articles in these databases, 11 met our inclusion criteria. We also conducted a manual search for studies of analgesic and anti-inflammatories, but no additional articles could be found. We evaluated the quality of randomization and blinding, the statistical power and risk of bias. Two independent reviewers evaluated entries. **Results:** Only two articles could be classified as having adequate quality. There was no description of the calculation of statistical power in eight articles. Two articles described improperly allocating concealment and in two of them blinding were not adequately reported. Regarding the results, four articles failed to report side effects. In the analysis of quality as indexed by the JADAD scale, eight articles were classified as having good quality. As to the risk of bias, only two articles were low risk, five were considered at moderate risk, and four as high risk. **Conclusion:** It is necessary to conduct further studies with larger samples and with better control and methodological quality for pharmacological therapy in patients with muscular TMD.

**Keywords:** Drug Therapy, Myofacial Pain, Review, Systematic, Temporomandibular Joint, Dysfunction Syndrome.

## 1 INTRODUÇÃO

A dor, cada dia mais, encontra-se entre as principais queixas de grande parte dos pacientes que procuram os diversos tipos de profissionais da área da saúde. Isso se torna ainda mais evidente nas desordens

temporomandibulares (DTMs) ou em qualquer outro tipo das denominadas disfunções orocraniofaciais. Esta é uma área tão relevante que, desde 1987, a International Headache Society promove encontros para classificar os tipos de dores associadas à cabeça, o que resultou na publicação do manual de classificação das dores de cabeça. (THE INTERNATIONAL Classification of Headache Disorders, 2004)

As DTMs se devem a fatores diversos podendo ser de caráter muscular e/ou articular, ambas com a possibilidade de ter origem emocional, inflamatória,

Recebido em 29/06/2012; revisado em 20/08/2012.

Correspondência / Correspondence: Secretaria do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP 40.110-100. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (55) (71) 3283-8959, Fax: (55) (71) 3283-8894. E-mail - ppgorgsistem@ufba.br

autoimune, estrutural ou até mesmo infecciosa. A literatura mostra que as do tipo muscular são as mais prevalentes em pacientes com esse tipo de disfunção. (SCRIVIANI; KEITH; KABAN, 2008) Sobre isso, Leeuw e outros (2005a), em estudo com imagem funcional do cérebro, demonstraram que, apesar da maioria dessas disfunções estar associada a dores musculares, isto seria secundário a um processo disparado pelo sistema nervoso central (SNC). Suportando essa linha de raciocínio, alguns estudos na área comportamental têm demonstrado que as DTMs, quase sempre, encontram-se relacionadas a psicopatologias pré-existentes. (FILLINGIM et al., 1997; LEEUW et al., 2005b)

Há um grande número de estratégias utilizadas para o tratamento de pacientes com DTM, a depender do tipo de problema diagnosticado ou até mesmo do que cada profissional acredita ser o mais indicado, além do que várias são as especialidades da saúde envolvidas nesse processo. As estratégias incluem desde aconselhamentos sobre hábitos de vida, psicoterapia, terapia comportamental cognitiva, contenção da mandíbula, manobras musculares, ultrassom, TENS, placas mio-relaxantes, terapias medicamentosas, até cirurgia da articulação temporomandibular (ATM), em casos extremos. (SCRIVIANI; KEITH; KABAN, 2008) Algumas dessas condutas visam a tratar a musculatura, outras agem sobre a oclusão dentária ou estruturas articulares e há aquelas cujo foco principal é o fator psíquico-emocional. Parece não haver a mais correta, mas sim a mais indicada, o que apenas pode ser determinado se o paciente for avaliado criteriosamente, de forma individualizada.

Com relação à aplicação de fármacos no tratamento da DTM muscular, sugerem-se analgésicos, opioides ou não, anti-inflamatórios corticoesteroides ou não esteroides (SCRIVIANI; KEITH; KABAN, 2008), ansiolíticos (PRAMOD et al., 2008; RIZZATTI-BARBOSA et al., 2003b), relaxantes musculares (HERMAN et al., 2002; MANFREDINI et al., 2004), antidepressivos (RIZZATTI-BARBOSA et al., 2003a), anticonvulsivantes (KIMOS et al, 2007), anestésicos (CASTRILLON et al, 2008), antihipertensivos (LIGHT et al., 2009, TCHIVILEVA et al, 2010.) e toxina botulínica tipo A (GUARDA-NARDINI et al., 2008; VON LINDERN; NIEDERBAGEN; BERGÉ, 2003). Apesar da variedade de fármacos utilizados, parece ainda não haver consenso entre os autores, o que, de certa forma, cria certa insegurança clínica para a sua utilização no tratamento das referidas desordens.

Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar estudos que avaliaram a eficácia de tratamentos farmacológicos em pacientes com desordem temporomandibular do tipo muscular.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada de acordo com as orientações do *guideline* Prisma Statement Website (2012). Foram revisados ensaios clínicos randomizados (ECR), nos quais a eficácia da terapia medicamentosa para tratamento de pacientes com DTM do tipo muscular foi avaliada. As fontes de busca foram os bancos de dados do National Center for Biotechnology Information, por meio do Pubmed, e da The Cochrane Library, utilizando-se as ferramentas de filtro para tipo de

estudo, apenas *RCT* para Pubmed e *trials* para a Cochrane, textos em inglês e data de publicação (últimos dez anos). Foram utilizadas as expressões *treatment e temporomandibular disorders* para busca em qualquer campo do texto. O acesso e a seleção foram realizados por um dos revisores (RABF) no mês de junho de 2012. Inicialmente, obtiveram-se 164 artigos no Pubmed e 143 na Cochrane. Os estudos localizados nos dois bancos de dados foram cruzados para se verificarem possíveis repetições, tendo sido encontrados 94 artigos repetidos. Sendo assim, o total de artigos foi de 213. Destes, 102 tinham como principal foco de tratamento o aspecto muscular.

Posteriormente, foi observado se cada um dos estudos encontrados apresentava os critérios utilizados para inclusão: sujeitos da pesquisa (mulheres ou homens), na idade de 18 a 65 anos, com tratamento principal dirigido à DTM do tipo muscular, diagnosticada por protocolos validados pela literatura, com pelo menos um grupo sendo tratado por terapia medicamentosa. Esses critérios foram observados na leitura do título e do resumo de cada um dos artigos, salvos via ferramenta "Enviar arquivo". Foram 11 os artigos que preencheram todos esses critérios (Figura 1).

Para avaliação do nível da qualidade dos estudos, levou-se em consideração fatores como cálculo do poder estatístico, unidade de aleatorização, mascaramento e desfechos primário e secundário. Para tanto, utilizou-se formulário padronizado relatando as seguintes respostas para cada um desses fatores: A - descrição adequada; B - não descrita; ou C - descrição inadequada. (POCINHO, 2008)

Foi utilizada uma escala de qualidade que avalia três fatores que influenciam a validade interna de um estudo: 1 - O estudo foi aleatório? 2 - O estudo foi duplo-cego? 3 - As perdas de pacientes do estudo foram descritas? Cada um dos itens recebeu um ponto quando a resposta foi "sim" e zero, quando não. Além disso, somou-se ou subtraiu-se um ponto quando a resposta foi positiva ou negativa, respectivamente, para as seguintes questões: A - A aleatorização foi adequada? B - O vedamento foi apropriado? A pontuação máxima possível foi de 5 pontos. Os estudos que obtiveram notas

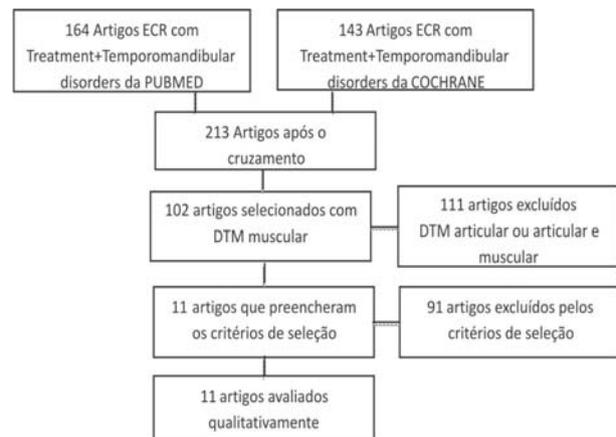


Figura 1- Fluxograma do trabalho

Fonte: Baseado no *Guideline* Prisma (PRISMA, 2012)

ARTIGOS SELECIONADOS			
AUTORES	TÍTULO	FÁRMACOS	ANO
1-Tchivileva et al.	Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover pilot study	antihipertensivo	2010
2-Castrillon et al.	Effect of peripheral NMDA receptor blockade with ketamine on chronic myofascial pain in temporomandibular disorder patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	anestésico	2008
3-Kurtoglu et al.	Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement	toxina botulínica A	2008
4-Pramod et al.	Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: a double blind randomized clinical trial	antidepressivo	2008
5-Guarda-Nardini et al.	Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study	toxina botulínica A	2008
6-Venâncio et al.	Different substances and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches	anestésico	2008
7-Kimos et al.	Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial	anticonvulsivante	2007
8-Von Lindernet al.	Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity	toxina botulínica A	2003
9-Rizzatti-Barbosa et al. B	Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders	miorelaxante e ansiolítico	2003
10-Rizzatti-Barbosa et al. A	Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain	antidepressivo	2003
11-Herman et al.	The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial	miorelaxante e ansiolítico	2002

Quadro 1- Estudos que preencheram os critérios de seleção e foram avaliados

Fonte: Próprios Autores

maiores ou iguais a 3 foram considerados de boa qualidade, enquanto os abaixo de 3 não o foram. (JADAD et al., 1996)

Utilizando um formulário padronizado, adaptado para este estudo, avaliou-se a possibilidade de viés de cada estudo incluído nesta revisão sistemática pelas respostas: 1 - positivo, 2 - negativo, 3 - indeterminado, para cada uma das seguintes questões sobre os vieses do estudo 1. Os participantes não sabiam o que estavam recebendo? 2. As pessoas que avaliaram os pacientes não sabiam a qual grupo estes últimos pertenciam? 3. As pessoas responsáveis pela medida dos resultados não estavam a par do medicamento ingerido por participante? 4. As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos? 5. Houve análise por intenção-de-tratamento? O estudo foi classificado em: A – baixo risco de viés, quando houve “positivo”, como resposta, para todas as questões; B – moderado risco de viés, quando houve “negativo”, como resposta, para uma das questões; C – alto risco de viés, quando houve “negativo”, como resposta, para duas ou mais questões. (HIGGINS; GREEN, 2008) Todo o processo de avaliação dos artigos selecionados foi conduzido por dois revisores (RABF e TCR) que, posteriormente, os confrontaram. Realizou-

se uma reunião para discussão das possíveis discordâncias entre os avaliadores, sob orientação de um terceiro revisor (EPS) mais experiente, para se buscar um consenso.

### 3 RESULTADOS

O quadro 1 mostra, em ordem cronológica decrescente, os estudos que apresentaram todos os critérios de seleção após a avaliação do título, dos resumos e, quando necessário, do texto completo. Foram encontrados três trabalhos que testaram a eficácia da toxina botulínica tipo A, dois dos antidepressivos, dois dos anestésicos, dois dos ansiolíticos, dois dos miorelaxantes, um dos antihipertensivos e um dos anticonvulsivantes. Não foram encontrados trabalhos avaliando o uso dos analgésicos opioides ou não e dos anti-inflamatórios corticosteroides ou não esteroides, realizou-se busca manual para o preenchimento sem sucesso.

No quadro 2 encontram-se os resultados da avaliação de qualidade dos artigos analisados, incluindo a escala de Jadad e outros (1996). Com relação à qualidade na descrição dos aspectos avaliados, dois artigos descreveram adequadamente todos eles. Não

NÍVEL DOS ARTIGOS					
Estudos, Ano	Cálculo do Poder Estatístico	Sigilo de Alocação	Duplo-cego	Desfechos Primário e Secundários	Escala de Qualidade JADAD
1-Tchivileva et al., 2010	A	A	A	A	5
2-Castrillon et al., 2008	A	A	A	C	4
3-Kurtoglu et al., 2008	B	A	A	A	5
4-Pramod et al., 2008	B	A	A	C	3
5-Guarda-Nardini et al., 2008	B	C	A	A	2
6-Venâncio et al., 2008	B	C	C	C	3
7-Kimos et al., 2007	A	A	A	A	5
8-Von Lindernet al., 2003	B	A	C	A	2
9-Rizzatti-Barbosa et al., 2003 B	B	B	A	A	3
10-Rizzatti-Barbosa et al., 2003 A	B	B	A	C	2
11-Herman et al., 2002	B	A	A	A	5

Quadro 2- Nível da qualidade dos estudos incluídos.

Legenda: A=descrição adequada, B=não descrita, C=descrição inadequada, 0 a 5 = valores dados após análise de JADAD

Fonte: Próprios Autores

RISCOS DE VIESES					
Estudos, Ano	Mascaramento Participantes	Mascaramento Avaliadores	Mascaramento Analisadores	Tx de Seguimento Similares	Análise por Intenção de tratamento
1-Tchivileva et al., 2010	+	+	+	+	+
2-Castrillon et al., 2008	+	+	-	+	+
3-Kurtoglu et al., 2008	+	+	-	+	+
4-Pramod et al., 2008	+	+	-	+	+
5-Guarda-Nardini et al., 2008	+	+	-	-	-
6-Venâncio et al., 2008	-	-	-	+	-
7-Kimos et al., 2007	+	+	+	+	+
8-Von Lindernet al., 2003	+	-	-	-	-
9-Rizzatti-Barbosa et al., 2003 B	+	+	-	+	-
10-Rizzatti-Barbosa et al., 2003 A	+	+	-	+	+
11-Herman et al., 2002	+	+	-	+	+

Quadro 3- Avaliação dos riscos de vieses dos estudos

Legenda: baixo risco de viés, quando houve "+" como resposta para todas as questões; moderado risco de viés, quando houve "-" como resposta para uma das questões; alto

houve descrição de cálculo do poder estatístico em oito artigos. Dois artigos descreveram de forma inadequada o sigilo da alocação e dois o mascaramento. Quanto aos desfechos, houve falha da descrição dos efeitos colaterais em quatro artigos. Na análise por meio da escala de Jadad, oito artigos apresentaram boa qualidade e três não.

O quadro 3 apresenta os riscos de vieses de cada um dos estudos de acordo com o protocolo modificado em relação ao proposto por Higgins e Green (2008). Apenas dois artigos apresentaram baixo risco de viés, cinco foram considerados com risco moderado e quatro com alto risco.

#### 4 DISCUSSÃO

Quanto ao uso de **antihipertensivos**, Tchivileva e outros (2010), em ensaio clínico randomizado cruzado, avaliaram o efeito do propranolol em mulheres com DTM muscular, baseando-se na genotipagem para

polimorfismo da catechol-O-methyltransferase, e concluíram que o número de indivíduos que usaram o propranolol e apresentaram redução da dor foi maior, quando comparados com o controle, porém, a significância não variou de acordo com o polimorfismo do gene. Isto pode explicar o fato de alguns estudos divergirem em seus resultados quanto ao uso de betabloqueadores no tratamento da dor muscular. Os próprios autores alertam para os limites do estudo sobre a inferência dos resultados encontrados e pela amostra constituir-se apenas de mulheres caucasianas. Não houve qualquer ressalva a esse estudo com relação aos aspectos metodológicos utilizados.

Quanto à utilização de anestésicos no tratamento da dor muscular decorrente da DTM, Castrillon e outros (2008), avaliando o uso da cetamina em 14 pacientes com DTM muscular crônica, mediante aplicação local em pontos-gatilho do masseter, em estudo cruzado, concluíram não haver achados que

suportem a utilização dessa droga nesses casos. Os autores não descreveram se houve ou não efeitos colaterais pelo uso dos medicamentos.

Venâncio, Alencar e Zamperini (2008) compararam a aplicação local de lidocaína, com e sem corticoide associado, com a injeção seca em 45 pacientes divididos em três grupos de 15. A redução dos sintomas foi significativa e similar entre os três grupos, porém, a sensibilidade na região perfurada pela agulha foi reduzida quando o anti-inflamatório estava associado à lidocaína. Os autores não descreveram adequadamente o mascaramento, o sigilo da alocação e os efeitos colaterais e não calcularam o poder estatístico, nem fizeram análise por intenção de tratamento.

Sobre o uso de miorrelaxantes, Herman e outros (2002) avaliaram os efeitos do clonazepam (ansiolítico) e da ciclobezaprina (miorrelaxante) na melhora de pacientes com DTM ao acordar. O grupo tratado com a ciclobezaprina apresentou melhoras significativas, enquanto o tratado com clonazepam não teve diferença em relação ao placebo. Os autores não descreveram o cálculo do poder estatístico.

Rizzatti-Barbosa e outros (2003b) avaliaram, em estudo cruzado, os efeitos do benzodiazepam (ansiolítico) e do citrato de orfenadrina (miorrelaxante) como adjuvantes no tratamento de pacientes com DTM muscular com placa miorrelaxante. Houve variação apenas em relação à ordem de aplicação de cada um dos procedimentos terapêuticos. A associação dos três métodos de tratamento mostrou efeito significativo na melhora da dor, independentemente da ordem de aplicação. Os autores não descreveram o cálculo do poder estatístico, nem o sigilo da alocação e não fizeram análise por intenção de tratamento.

Kimos e outros (2006) testaram a capacidade analgésica da gabapentina, um anticonvulsivante, em pacientes com dor muscular crônica na face. Os pacientes tratados com a gabapentina apresentaram melhora clínica e estatisticamente significativa. Apesar de ser um estudo metodologicamente muito bem planejado e conduzido, os próprios autores chamam atenção para o cuidado com a inferência dos seus resultados para outros indivíduos.

O uso da toxina botulínica tipo A foi analisado em três estudos. Ao avaliarem a eficácia dessa droga para diminuir a dor e o apertamento em pacientes com DTM muscular e bruxismo, Guarda-Nardini e outros (2008) encontraram melhora clinicamente significativa no grupo tratado em relação ao placebo. A não-significância estatística faz com que a inferência dos resultados seja limitada, porém não descarta os resultados do tratamento com essa droga, havendo necessidade de futuros estudos com amostras mais representativas. Os autores não descreveram adequadamente o sigilo da alocação, nem fizeram referência ao cálculo do poder estatístico. Além disso, não citaram se a taxa de seguimento foi similar, nem fizeram análise por intenção de tratamento.

Von Lindern, Niederbagen e Bergé (2003) testaram o potencial terapêutico da toxina botulínica tipo A na melhora da dor muscular por hiperatividade dos músculos mastigatórios, concluindo pela eficácia da droga. A maior crítica ao estudo se atribui à avaliação

da dor. Os autores, apesar do número significativo de pacientes na amostra, utilizaram apenas uma escala visual analógica da dor. Esse tipo de aferição, isoladamente, compromete a avaliação do quadro clínico dos pacientes. Quanto a outras falhas metodológicas, não houve mascaramento dos avaliadores; a taxa de seguimento e a análise por intenção de tratamento não puderam ser verificadas e não houve cálculo do poder estatístico.

Kurtoglu e outros (2008), também avaliando eficácia da toxina botulínica tipo A, encontraram diminuição na força muscular e melhora da dor e do estado psicológico dos pacientes tratados com essa droga. Porém, os próprios autores concluem que, por se tratar de uma amostra pequena, há de se inferir esses resultados com ressalvas, apesar de o estudo apresentar metodologia bem controlada.

Rizzatti-Barbosa e outros (2003a) avaliaram a amitriptilina 25mg, um antidepressivo tricíclico, para redução da dor e do desconforto em pacientes com DTM muscular crônica. Os resultados indicaram melhora significativa do pacientes do grupo-teste. Foram utilizadas duas escalas visuais analógicas para avaliação dos pacientes, uma para dor e outra para desconforto. Além disso, os autores não descreveram o sigilo da alocação, o cálculo do poder estatístico e os efeitos colaterais e a amostra era reduzida, com apenas 20 pacientes.

Pramod e outros (2008) avaliaram a eficácia analgésica do diazepam em pacientes com DTM. Tanto o grupo-teste quanto o controle apresentaram melhora significativa da dor e da contração da musculatura mastigatória. Os autores concluem que o efeito placebo deve ser levado em consideração ao se decidir pelo uso de fármacos no tratamento desse tipo de paciente. Não foram descritos o cálculo do poder estatístico, nem a ocorrência de efeitos colaterais.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão sistemática dos artigos avaliados, pode-se verificar que existem falhas nos estudos. A maioria utilizou amostras pequenas, crítica feita pelos próprios autores. Além disso, poucos apresentaram o cálculo do poder estatístico. Outro erro apresentado nesses trabalhos foi a utilização de amostras, sem levar em consideração a variável gênero dos pacientes, uma vez que podem existir diferenças clínicas entre homens e mulheres. Diante dessa situação, é preciso que se realizem trabalhos com amostras maiores e com melhor controle e qualidade metodológica para que a terapia farmacológica em pacientes com DTM muscular seja aplicada com mais segurança no dia-a-dia da clínica especializada.

## REFERÊNCIAS

CASTRILLON, E. E. et al. P. Effect of peripheral NMDA receptor blockade with ketamine on chronic myofascial pain in temporomandibular disorder patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Orofac. Pain*. Carol Stream, v. 22, n. 2, p. 122-130. Spring, 2008.

- DI RIENZO B. L. et al. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. **Acta Otorhinolaryngol. Ital.** Pisa, v. 24, n. 5, p. 279-283. Oct., 2004.
- FILLINGIM, R. B. et al. Sexual and physical abuse history in subjects with temporomandibular disorders: relationship to clinical variables, pain sensitivity, and psychological factors. **J. Orofac. Pain.** Carol Stream, v. 11, p. 11-48. 1997.
- GUARDA-NARDINI, L. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio.** Baltimore, v. 26, n. 2, p. 126-135. Apr., 2008.
- THE INTERNATIONAL classification of headache disorders. 2nd. ed. **Cephalgia: An International Journal of Headache.** Oxford, v. 24, Suppl.1, p. 1-160. 2004. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.
- HERMAN, C. R. et al. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. **J. Orofac. Pain.** Carol Stream, v. 16, n. 1, p. 64-70. Winter, 2002.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.** West Sussex: Wiley-Blackwell. 2008. 649 p. (Cochrane Book Series)
- JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control. Clin. Trials.** New York, v. 17, n. 1, p. 1-12. Feb., 1996.
- KIMOS, P. et al. Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial. **Pain.** Amsterdam, v. 127, n. 1-2, p. 151-160. Jan., 2007.
- KURTOGLU, C et al. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. **J Oral Maxillofac Surg.** Illinois, v. 66, n. 8, p. 1644-1651. Aug., 2008.
- LEEUEW, R. et al. The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implication for orofacial pain. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** St Louis, n. 100, p. 308-314, 2005a.
- LEEUEW, R. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in orofacial pain patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** St Louis, n. 99, p. 558-568. 2005b.
- LIGHT, K. C. et al. W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. **J Pain.** Philadelphia, v. 10, n. 5, p. 542-552. May. 2009
- MANFREDINI, D. et al. Efficacy of tizanidine hydrochloride in the treatment of myofascial face pain. **Minerva Med.** Torino, v. 95, n. 2 p. 165-171. 2004. Apr. 2004.
- MARINI, I. et al. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. **J. Orofac. Pain.** Carol Stream v. 26, n. 2, p. 99-104. Spring, 2012.
- PEREIRA JÚNIOR, F. J. et al. Critérios de diagnóstico para pesquisa das disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). Tradução oficial para a língua portuguesa. **J. Bras. Clin. Odontol. Integr.** Curitiba, v. 8, n. 47, p. 384-395. out.-dez., 2004.
- POCINHO, M. **Lições de metanálise: um trabalho de compilação [dos dados dos cursos do site www.cochrane.org/cochrane/workshop.htm].** [S.l: s.n.], São Paulo, 2008. 112p.
- PRAMOD, G. V. et al. Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: a double blind randomized clinical trial. **Indian. J. Dent. Res.** Ahmedabad, v. 19, n. 3, p. 196-203. Jul-Sep. 2008.
- PRISMA STATEMENT WEBSITE. A template of the PRISMA flow diagram. Disponível em: <<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>>. Acesso em: 10 jun. 2012.
- RIZZATTI-BARBOSA, C. M. et al. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. **Cranio.** Baltimore, v. 21, n. 3, p. 221-225. Jul., 2003.
- SCRIVIANI, S. J.; KEITH, D. A.; KABAN, L. B. Temporomandibular disorders. **The N. Engl. J. Med.** Boston, v. 359, n. 25, p. 2693-2705. Dec., 2008.
- TCHIVILEVA, I. E. et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover pilot study. **Pharmacogenet. Genomics.** Hagerstown, v. 20, n. 4, p. 239-248. Apr., 2010.
- VENÂNCIO, R. de A.; ALENCAR F. G.; ZAMPERINI, C. Different substances and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. **Cranio.** Baltimore, v. 26, n. 2, p. 96-103. Apr., 2008.
- VON LINDERN, J. J.; NIEDERBAGEN, B.; BERGÉ, S. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. **J. Oral Maxillofac. Surg.** Illinois v. 61, n. 7, p. 774-778. Jul., 2003.