

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

GLENDAL EE MIRANDA RHEE SCHULDT

**MEDICAMENTOS DE AÇÃO CENTRAL NA TERAPIA DA DOR
MIOFASCIAL OROFACIAL CRÔNICA**

BELO HORIZONTE/MG

2024

Glenda Lee Miranda Rhee Schuldt

**MEDICAMENTOS DE AÇÃO CENTRAL NA TERAPIA DA DOR MIOFASCIAL
OROFACIAL CRÔNICA**

Monografia apresentada a Faculdade Sete
Lagoas como requisito parcial para conclusão do
curso de Especialização *Lato Sensu* em
Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.
Área de concentração: DTM e Dor Orofacial.
Orientador: Profº Eduardo Januzzi

Belo Horizonte

2024



Glenda Lee Miranda Rhee Schuldt

Medicamentos de ação central na terapia da dor miofascial orofacial crônica

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.

Área de concentração: Odontologia.

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Eduardo Januzzi - Coordenador

Prof(a) Dr(a) _____

Prof(a) Dr(a) _____

Belo Horizonte, ___ de _____ de 2024.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha família, principalmente ao meu marido pelo apoio para que eu me dedicasse a esse momento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores que participaram nesse período de aprendizado, aos colegas que tive a sorte de conhecer e aos pacientes, pela honra de participar desse momento de formação.

RESUMO

Introdução: A Disfunção Temporomandibular é a principal fonte de dor musculoesquelética de origem não odontogênica. Devido à sua complexa fisiopatologia, o tratamento da dor deve ser multimodal, inclusive através da abordagem farmacológica especialmente nos casos de dor crônica. Material e Métodos: Esta revisão de literatura foi realizada por meio de uma busca informatizada na base de dados PubMed de artigos publicados sobre a utilização de fármacos na dor miofascial por DTM. Foram incluídos nesta revisão artigos que indicaram o uso de antidepressivos, relaxantes musculares e gabapentinóides, publicados entre 1988 e 2023. Resultados: foram incluídos 40 artigos. Tantos estudos utilizaram Amitriptilina, Nortriptilina, Duloxetina, Gabapentina, Pregabalina e Ciclobenzaprina. Conclusões: Os fármacos de ação central de acordo com as evidências científicas para DMOPC mais utilizados são os antidepressivos tricíclicos, os gabapentinóides *off-label*, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) e os relaxantes musculares.

Palavras-chave: Dor musculoesquelética. Síndrome da dor miofascial. Manejo da dor. Farmacologia.

ABSTRACT

Introduction: Temporomandibular Disorder is the main source of musculoskeletal pain of non-odontogenic origin. Due to its complex pathophysiology, pain treatment must be multimodal, including through a pharmacological approach, especially in cases of chronic pain. **Material and Methods:** This literature review was carried out through a computerized search in the PubMed database of articles published on the use of drugs in myofascial pain due to TMD. This review included articles that indicated the use of antidepressants, muscle relaxants and gabapentinoids, published between 1988 and 2023. **Results:** 40 articles were included. So many studies used Amitriptyline, Nortriptyline, Duloxetine, Gabapentin, Pregabalin and Cyclobenzaprine. **Conclusions:** The most used centrally acting drugs according to scientific evidence for PCMD are tricyclic antidepressants, off-label gabapentinoids, selective serotonin reuptake inhibitors and norepinephrine (SNRI) and muscle relaxants.

Keywords: Musculoskeletal pain. Myofascial pain syndrome. Pain management. Pharmacology.

LISTA DE ABREVIATÓES

IASP International Association to Study of Pain

DTM Disfunção Temporomandibular

ATM Articulação Temporomandibular

AAOP American Association of Orofacial Pain

DMOPC Dor Miofascial Orofacial Primária Crônica

SNC Sistema Nervoso Central

CPS Canadian Pain Society – Sociedade Canadense de Dor

CDME Corno Dorsal da Medula Espinhal

SNP Sistema Nervoso Periférico

5-HT Adrenalina

N-ADR Noradrenalina

CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide

BDNF Brain-Derived Neurotrophic Factor

ADTs Antidepressivos Tricíclicos

IRSN Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

IMAO Inibidores da Monoamina Oxidase

FDA Food and Drug Administration

REM Rapid Eyes Movement

NMDA N-Metil-D-Aspartato

GABA Ácido Gama-Aminobutírico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivos Específicos	12
2.2 Materiais e Métodos	12
3. DESENVOLVIMENTO	14
3.1 Atuação farmacológica dos medicamento de ação central	14
3.2 Medicamentos de ação central para tratamento da dor miofascial orofacial primária crônica	16
3.2.1 <i>Antidepressivos</i>	16
3.2.2 <i>Antidepressivos Tricíclicos</i>	16
3.2.3 <i>Antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina ou duais</i>	19
3.2.4 <i>Gabapentinóides</i>	20
3.2.5 <i>Relaxantes Musculares</i>	22
3.2.6 <i>Resultados</i>	23
4. DISCUSSÃO	26
5. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Segundo a *International Association to Study of Pain*, dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante à associada a um dano tecidual real ou potencial (IASP, 2020). As disfunções temporomandibulares (DTMs), pela definição da Academia Americana de Dor Orofacial, são um grupo de condições musculoesqueléticas e neuromusculares que envolvem os músculos da mastigação, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas (AAOP, 2018).

Os Critérios de Diagnóstico para Desordens Temporomandibulares (DC/TMD) são confiáveis e universalmente aceitos, no entanto, a Classificação Internacional de Dor Orofacial, num processo de evolução do DC/TMD, acrescenta uma distinção temporal das dores miofasciais. O ICOP utiliza o termo Dor Miofascial Orofacial Primária Crônica (DMOPC), descrevendo-a como níveis leves a moderados de dor profunda ou em pressão nos músculos mastigatórios, ocorrendo de forma episódica ou contínua, frequentemente associada a comprometimento funcional, como dificuldades percebidas em movimentar a mandíbula, mastigar e/ou bocejar, com início a mais de 3 meses, frequentemente associada com sofrimento psicológico (Schiffman *et al.*, 2014; ICOP, 2020).

Cerca de um terço dos pacientes podem desenvolver dor crônica, muitas vezes associada a fatores perpetuantes do tipo biopsicossocial. A DMOPC é caracterizada por disfunção do sistema nervoso central (SNC), por sensibilização central, que pode ser definida como uma resposta amplificada do SNC a estímulos sensoriais e nociceptivos periféricos. Essa hiperexcitabilidade ocorre nos neurônios presentes no gânglio trigeminal que ascendem pelo trato trigeminotalâmico (Ferrillo *et al.*, 2022).

A maioria dos pacientes melhora com uma combinação de terapias não invasivas e conservadoras, sejam elas farmacológicas ou não. Pacientes com DMOPC necessitam de uma abordagem multimodal que inclui terapia farmacológica, abordagens comportamentais, psicoterapia, terapias físicas,

controle de sobrecarga e tratamentos periféricos. Os medicamentos com melhores resultados analgésicos para a fase crônica são as drogas com mecanismos de ação central pois favorecem a regulação da sensibilização central que é o mecanismo subjacente à cronificação da dor musculoesquelética (Ferrillo *et al.*, 2022; Harper *et al.*, 2016; Raja *et al.*, 2020; AAOP, 2010; Treede *et al.*, 2015; Gauer, Semidey, 2015).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi identificar por meio de revisão da literatura, os agentes farmacológicos de primeira linha para o tratamento da Dor Miofascial Orofacial Primária Crônica, com o intuito de promover conforto e qualidade de vida de forma mais individualizada na abordagem clínica desses pacientes.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre o tratamento farmacológico da Dor Miofascial Orofacial Primária Crônica em adultos.

2.1 Objetivos específicos

Identificar fármacos de primeira linha de acordo com consensos validados para o controle da dor miofascial orofacial primária crônica, seus mecanismos de ação, posologias e efeitos adversos.

2.2 Materiais e métodos

A metodologia empregada nesta revisão de literatura foi através de pesquisa e leitura de artigos, livros e diretrizes farmacológicas que abordam como tema principal o manejo farmacológico da Dor Miofascial Orofacial Primária Crônica. Como critérios de exclusão, artigos não relacionados ao tema e publicados antes do ano 1988 foram eliminados. Já como critérios de inclusão foram artigos e livros que abordavam o tema dor orofacial e o manejo da dor crônica musculoesquelética por meio de medicamentos antidepressivos e relaxantes musculares.

Para a procura da pesquisa foram utilizados os seguintes termos nas buscas nas bases de dados “*antidepressive agents*”, “*facial pain*”, “*drug therapy*”, “dor crônica”, “dor Musculoesquelética”, esses termos eram conectados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. Os descritores utilizados nas estratégias de busca, incluindo os termos DeCS e Mesh, foram: “dor”, “dor crônica”, “farmacoterapia”, “disfunção temporomandibular”, “dor musculoesquelética”, “dor miofascial”, “dor nociplástica”, “antidepressivos”, “anticonvulsivantes”, “amitriptilina”, “nortriptilina”, “duloxetina”, “gabapentina”, “pregabalina”, “relaxantes musculares”, “ciclobenzaprina”, tanto em língua portuguesa como em inglês.

Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e livros dos últimos 10 anos, relacionados a farmacoterapia em adultos com dor crônica musculoesquelética, dor relacionada a DTM de origem muscular e a sensibilização central de dor, publicados em inglês e português. Os artigos foram selecionados em duas etapas, na primeira foi feita a leitura dos títulos e resumos e os estudos que passaram pelos critérios de elegibilidade partiram para a segunda etapa, onde foram lidos os artigos na íntegra, em ambas as etapas foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Dor e atuação farmacológica dos medicamentos de ação central

Os processos dolorosos podem advir não apenas de lesões sobre os tecidos, mas também de estímulos diários que recebemos como estresse e esforço físico intenso. A remissão da dor geralmente ocorre através dos mecanismos fisiológicos que podem inibir ou facilitar a atividade das unidades nociceptivas ao longo da sua trajetória no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e Sistema Nervoso Central (SNC). Ainda, o processamento cerebral da informação da dor envolve várias estruturas, como as regiões cingulada, parietal e cortical pré-frontal que conectam entre si em diferentes matrizes. Entre os diferentes tipos de células presentes no SNP e no SNC, os neurônios sensoriais são importantes, pois transmitem de forma contínua ao cérebro informações sobre o ambiente (Brandão, 2001; Fillingim *et al.*, 2016; Teixeira *et al.*, 2001; Woolf, 2011).

Na DTM, a dor é o sintoma mais comum e é considerada a principal razão para a procura desses pacientes por atendimento clínico. Fatores locais como macro ou micro traumas podem causar inflamação ou isquemia local, aumentando a entrada nociceptiva restrita ao local da lesão tecidual. Porém, podem evoluir e induzir uma sensibilização central. Essa sensibilização é caracterizada por um aumento prolongado da excitabilidade e eficácia sináptica dos neurônios nas vias nociceptivas centrais, havendo expansão dos campos receptores dos neurônios nociceptivos de segunda ordem e redução do limiar de ativação e descarga neuronal prolongada (Woolf, 2011).

Nos pacientes com DTM, os sintomas de sensibilização central estão associados a um sofrimento emocional, por isso, fatores biopsicossociais podem dificultar a recuperação, promovendo a persistência da dor tornando-a crônica, desencadeada por um mecanismo fisiológico chamado de sensibilização central.

Este termo significa uma amplificação dos sinais de dor consequência de um aumento da neurotransmissão nos sistemas pró-nociceptivo e diminuição da neurotransmissão nas vias antinociceptivas. Assim, a sensibilização central poderia representar, portanto, a base da dor crônica “ou dor que persiste além do tempo normal de cura” em pacientes afetados por DTM (Ferrillo *et al.*, 2022).

Na literatura científica, a sensibilização central mostrou ter um papel importante na fisiopatologia da DMOPC, por esta razão, há necessidade em alguns casos de um tratamento farmacológico para corrigir os sistemas de neurotransmissores em desequilíbrio. Esses desequilíbrios ocorrem tanto na via ascendente sensitiva como na via descendente de modulação e inibição de dor (Ferrillo *et al.*, 2022).

A via descendente de modulação favorece a inibição da dor. Nessa via, a adrenalina (5-HT) e a noradrenalina (N-ADR) exercem um papel fundamental, induzindo o aumento dos níveis de opióides endógenos e/ou a regulação dos respectivos receptores que promovem a elevação do limiar de ativação dos neurônios secundários. O resultado é uma menor percepção da dor e equilíbrio da transmissão aferente nociceptiva nas vias ascendentes. Os estudos mostram outras funções da noradrenalina como a atuação direta no controle de fatores fisiológicos, como a atenção, sono-vigília, normalmente alterados em pacientes com dor crônica (Hersh *et al.*, 2007; Ji *et al.*, 2018; Micó *et al.*, 2006).

A via ascendente sensitiva é responsável pela transmissão de estímulos nociceptivos do SNP até o SNC e pode sofrer alterações fisiológicas promovidas pela sensibilização central que vão induzir a hiperatividade e hiperexcitabilidade neuronal no núcleo trigeminal espinal e no cérebro através do aumento da liberação de neurotransmissores como glutamato, substância P, Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), entre outros (Ji *et al.*, 2018).

Sendo o manejo de DMOC multimodal, o uso de fármacos pode ser adjuvante em um protocolo terapêutico. Para pacientes com dores musculoesqueléticas, analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais funcionam bem na fase aguda, no entanto, na fase crônica os medicamentos que possuem ação central obtêm efeito analgésico mais eficiente. Atualmente, as diretrizes de

tratamento para DMOPC indicam os medicamentos com atuação farmacológica sobre os sistemas ascendentes da via sensitiva ou descendentes de modulação e inibição de dor do SNC, ou seja, os medicamentos de ação central (Ferrillo *et al.*, 2022). Os medicamentos de primeira linha para as DMOPC são os Antidepressivos Tricíclicos, Gabapentinóides, Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina e Relaxantes Musculares. Estes dados podem ser conferidos em diretrizes de entidades científicas respeitadas no mundo, como Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (2003), AAOP (2018), Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (2003), *Canadian Pain Society* (CPS) e *Canadian Dental Association* (2014), *Pharmaceutics* (2023).

3.2 Medicamentos de ação central para tratamento da DMOPC

3.2.1 Antidepressivos

Os antidepressivos são medicamentos inicialmente formulados para tratamento da depressão, mas que podem ser utilizados como analgésicos de ação central para tratamento de DMOPC através da atuação na via descendente da dor. Ao contrário dos analgésicos clássicos, o efeito dos antidepressivos na dor crônica é observado após duas a quatro semanas, supondo uma atuação terapêutica sobre a plasticidade neuronal ou sensibilização central (Micó *et al.*, 2006).

Atuam na via descendente contribuindo para o equilíbrio da transmissão aferente nociceptiva nas vias espinhais ascendentes (analgesia a nível espinhal). Interessante observar que a dor é um sintoma comum da depressão, sugerindo a hipótese de que a dor e a depressão compartilham alguns mecanismos bioquímicos comuns. Os antidepressivos mais utilizados de acordo com as diretrizes para manejo de dor crônica musculoesqueléticas são os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos seletivos de recaptação da serotonina/noradrenalina ou duais (ISRN) (Gray *et al.*, 1998).

3.2.2 Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Conceito: Os ADTs são uma classe de medicamentos utilizados no manejo e tratamento do transtorno depressivo maior e tratamento de dor crônica

musculoesquelética. São comumente utilizados para DMOPC, sendo a ação analgésica independente da ação antidepressiva, apresentando uma estrutura química que consiste em uma estrutura de três anéis com uma amina secundária ou terciária ligada, daí o termo “antidepressivo tricíclico” (Gray *et al.*, 1998).

Representantes da classe: as aminas secundárias incluem a desipramina, nortriptilina enquanto as aminas terciárias consistem em amitriptilina, doxepina, imipramina. Dentre todos os ADTs, os que apresentam menores efeitos colaterais são a amitriptilina e a nortriptilina, por isso são os fármacos mais utilizados deste grupo. A amitriptilina é considerada o padrão-referência dos antidepressivos para dores crônicas musculoesqueléticas de acordo com a maioria das evidências clínicas, sendo o principal representante dos ADTs. Possui um grau de recomendação “A” que significa que o medicamento já passou por estudos randomizados e metanálises para confirmar a sua eficácia (Gray *et al.*, 1998; Sindrup *et al.*, 2005).

Mecanismos de Ação dos ADTs: Os ADTs promovem analgesia tanto periférica quanto central, além de prolongar o sono REM (Rapid Eyes Movement), proporcionando uma melhor qualidade de sono. O Seu principal mecanismo de ação ocorre na via descendente de modulação da dor, através da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina pelos receptores pré-sinápticos periféricos (Ferjan, Lipnik-A, 2013).

Os ADTs também atuam como antagonistas de alguns receptores:

- Receptor NMDA: promove a redução da hiperalgesia induzida pelo glutamato;
- Canais de sódio: presentes nas terminações nervosas nociceptivas que são responsáveis pela aferência do estímulo doloroso ao sistema nervoso central, semelhante a ação de anestésicos locais;
- Canais de cálcio voltagem dependente: reduzindo conseqüentemente a liberação de neurotransmissores excitatórios (Ferjan, Lipnik-A, 2013).

Os ADTs inibem a degranulação de mastócitos responsável pela liberação de serotonina, pois esta, periféricamente tem um papel pró-nociceptivo evitando a hiperalgesia periférica. O uso prolongado dos ADT, tais como a

amitriptilina, diminui o número de receptores pré-sinápticos α_2 que atuam na neurotransmissão noradrenérgica. Este mecanismo de ação poderia explicar a dissociação dos efeitos analgésicos e antidepressivos, observados na clínica (Ferjan, Lipnik-A, 2013).

As aminas terciárias tendem a ter maior bloqueio da recaptção de serotonina, enquanto as aminas secundárias têm maior bloqueio da captação de noradrenalina. A amitriptilina tem ação inibidora forte no transportador de serotonina e moderada em noradrenalina, já a nortriptilina tem ação bloqueadora preferencialmente de noradrenalina na medula espinhal. No entanto, embora a via noradrenérgica descendente seja essencial para analgesia endógena de dor crônica, o aumento da recaptção da serotonina exercido pela amitriptilina intensifica os efeitos inibitórios da noradrenalina de maneira auxiliar (Gray *et al.*, 1998; Sindrup *et al.*, 2005; Ferjan, Lipnik-A, 2013; Birkinshaw *et al.*, 2023).

Posologia: a dose de Amitriptilina e Nortriptilina utilizada com propriedade analgésica é abaixo da dose prescrita para fins antidepressivos, sendo indicado 1 vez ao dia em doses que variam de 10mg a 25mg, para tratamento da dor musculoesquelética orofacial em pacientes com ou sem depressão e distúrbios do sono. Parece não ocorrer aumento do efeito analgésico proporcional ao aumento da dose limite determinada para esse fim. Seu uso deve acontecer duas horas antes de dormir pois seu efeito anticolinérgico provoca sedação, sendo inclusive benéfico para pacientes com problemas de insônia relacionados a ansiedade, comum em pacientes com dor crônica (Birkinshaw *et al.*, 2023).

Efeitos adversos: Os efeitos anticolinérgicos são os mais frequentes e podem causar constipação, xerostomia, visão turva, sedação e retenção urinária. Quanto aos efeitos anti-histamínicos podem causar ganho de peso, hipotensão ortostática, redução do limiar convulsivo, disúria e alterações cognitivas são potencialmente prejudiciais em idosos, população mais frágil e que muitas vezes apresenta comorbidades. Em muitos casos pode ocorrer ainda disfunção sexual e em raros casos pode provocar reações de hipersensibilidade (agranulocitose). Os ADTs potencializam o efeito de bebida alcóolica e há risco de depressão respiratória (Gray *et al.*, 1998; Park *et al.*, 2010).

Contraindicações:

- Arritmias, problemas cardíacos;
- Cautela no uso em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária, convulsões;
- A terapia com tricíclicos deve ser iniciada 14 dias após desuso de Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO);
- Contra indicado em pacientes que fazem uso de outros antidepressivos ou tramadol pelo risco de crise serotoninérgica;
- Doses mais baixas são aconselháveis para insuficiência renal e hepática;
- Descontinuar amitriptilina antes de cirurgia eletiva, considerando possível interação com agentes anestésicos e aumento do risco de arritmia;
- Enquanto um paciente estiver recebendo amitriptilina, deve-se monitorar o aumento da tendência suicida e mudanças incomuns de comportamento, especialmente durante 2 meses após o início da medicação ou durante os períodos de ajuste da dose. Deve-se evitar prescrever esse medicamento em pacientes que relatam tendência suicida (Kremer *et al.*, 2016; Park, 2010; Medawar, Matheus, 2012; Montgomery, 1997).

3.2.3 Antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) ou duais

Conceito: são chamados de Duais porque inibem a recaptção de dois neurotransmissores a serotonina e noradrenalina, indicados no tratamento de ansiedade, depressão (Hennemann-Krause, Srednis, 2016; Kremer *et al.*, 2016).

Mecanismo de ação: inibem a recaptção da serotonina e noradrenalina pelo neurônio pré-sináptico, atuando seletivamente. Não apresentam afinidade por receptores adrenérgicos α -1, receptores muscarínicos ou histamínicos, ou seja, tem menores efeitos colaterais que o ADTs, porém há menos benefícios nos padrões de sono que frequentemente encontram-se alterados nos pacientes que apresentam dor crônica (Hennemann-Krause, Srednis, 2016; Kremer *et al.*, 2016).

Representante da classe: dentro desta classe, o fármaco que tem a melhor evidência de eficácia para dor musculoesquelética crônica é a duloxetina, a qual é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de

dor crônica orofacial, apresentando atuação relativamente equilibrada na recaptação de serotonina e noradrenalina (Sindrup, *et al.*, 2005; Ferjan, Lipnik-A, 2013; Kremer *et al.*, 2016; Birkinshaw *et al.*, 2023).

Posologia: A dose com evidência de eficácia para analgesia central é de uma vez ao dia 30mg e há poucas evidências de que doses maiores que 60mg sejam mais eficazes para essa finalidade (Hennemann-Krause, Srednis, 2016; Kremer *et al.*, 2016).

Principais efeitos adversos: náusea, sedação, constipação, xerostomia, diminuição do apetite, ansiedade, tonturas, fadiga, insônia, disfunção sexual, hiper-hidrose, hipertensão arterial e ataxia (Sindrup *et al.*, 2005; Hennemann-Krause, Srednis, 2016; Kremer *et al.*, 2016).

Contraindicação: uso cauteloso em pacientes com história de convulsões, glaucoma, retenção urinária e que estejam usando anticoagulantes, antidepressivos ou tramadol (Sindrup, *et al.*, 2005; Hennemann-Krause, Srednis, 2016; Kremer *et al.*, 2016).

3.2.4 Gabapentinóides

Definição: são medicamentos anticonvulsivantes utilizados no tratamento farmacológico das dores neuropáticas. Os gabapentinóides têm sido cada vez mais prescritos off-label para dores crônicas musculoesqueléticas orofaciais como na DMOPC. Em países como Inglaterra, os gabapentinóides tiveram na última década seu consumo muito aumentado para combate a dor crônica no lugar dos analgésicos opioides, os quais ocasionam dependência (Kremer *et al.*, 2016).

Representantes da classe: os que apresentam maior evidência de atuação sobre dor crônica musculoesquelética são a gabapentina e pregabalina. (Kimos *et al.*, 2007).

A gabapentina é um dos medicamentos mais eficazes no tratamento da dor neuropática do tipo paroxística, associada a neuralgia do trigêmeo, do glossofaríngeo, pós-herpética e diabética. Foi demonstrada ação analgésica para a dor crônica nos músculos mastigatórios em comparação com placebo (Kimos *et al.*, 2007).

A pregabalina tem indicação para o tratamento da dor neuropática de qualidade contínua, associada à neuropatia periférica diabética, tratamento da fibromialgia e dor neuropática em região orofacial. Pode ser particularmente útil como analgésico adjuvante na DTM em pacientes com dores persistentes com características de sensibilização central, incluindo o fenômeno de *wind-up* de neurônios aferentes de segunda e terceira ordem. A pregabalina tem um esquema de dosagem mais simples que a gabapentina (Hersh *et al.*, 2008; Mathieson *et al.*, 2020; Nicholson, 2000).

Mecanismo de ação: os gabapentinóides ligam-se as subunidades $\alpha 2\delta$ -1 voltagem dependente dos canais de cálcio, reduzindo a entrada de cálcio no neurônio pré-sináptico, conseqüentemente reduzindo a liberação de glutamato, noradrenalina, serotonina, substância P e potencialmente reduzem a sensibilização central ao diminuir a facilitação descendente da dor (obs: a nível periférico a noradrenalina e serotonina exercem ação pró-nociceptiva). Os gabapentinóides reduzem a hiperexcitabilidade neuronal pós-sináptica das vias ascendentes da dor, possivelmente determinando sua atuação anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica de ação neuromoduladora. Os gabapentinóides também ativam o sistema inibitório da dor noradrenérgica descendente através dos adrenoreceptores $\alpha 2$ espinhais (Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholso, 2000).

A gabapentina é um aminoácido estruturalmente relacionado ao GABA que não interage com receptores GABAérgicos. A gabapentina apresenta elevada afinidade pela subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio, reduzindo assim a liberação de neurotransmissores e atenuando a excitabilidade pós-sináptica. A ação sobre os canais de cálcio resulta em redução na liberação de neurotransmissores excitatórios, incluindo o glutamato e substância P, que provocam a despolarização do neurônio pós-sináptico. Ainda, a pregabalina atua através da modulação da subunidade $\alpha 2\delta$ no canal de cálcio controlado por voltagem e estabilização da membrana, reduzindo a liberação sináptica de vários neurotransmissores excitatórios como o glutamato (Conti, 2021; Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000).

Ambos os medicamentos requerem titulação gradual tanto no acréscimo como no decréscimo de dose terapêutica devido a presença de efeitos colaterais no início abrupto e na descontinuação súbita da terapia (Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000).

Posologia: Gabapentina: sugere-se uma dose inicial de 100mg por dia e podendo aumentar se necessário até 2400mg, dividindo em 3 vezes ao dia, com elevação gradual, 100-200mg acrescidos ao longo dos dias. Recomenda-se que a retirada ou substituição do medicamento deva ser igualmente gradual. Pregabalina: dose média inicial recomendada de 75mg duas vezes ao dia (150mg/dia) e se for necessário, poderá ser aumentada gradualmente ao longo de intervalos de 3 a 7 dias, até 300mg duas vezes ao dia (600mg/dia) (Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000; Conti, 2021).

Efeitos adversos: a gabapentina é um agente atraente devido ao seu perfil relativamente baixo de efeitos colaterais em comparação com outros anticonvulsivantes. Os efeitos colaterais mais comuns dos gabapentinóides são: sonolência, tontura, ataxia, fadiga, nistagmo, cefaleia, tremores, náuseas, vômitos e diplopia (Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000; Conti, 2021).

Contraindicação: a pregabalina é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou a outros componentes da formulação. Tonturas e sonolência são relatadas com mais frequência. Outros efeitos adversos menos comuns são boca seca, edema periférico, visão turva, ganho de peso e incapacidade de concentração (Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000; Conti, 2021).

3.2.5 Relaxantes musculares

Esses antidepressivos cíclicos são utilizados off label para dor miofascial em disfunções temporomandibulares. O relaxante muscular comumente usado para dor muscular é a ciclobenzaprina, que apresenta estrutura semelhante aos ADTs. A ciclobenzaprina é o relaxante muscular mais pesquisado para distúrbios musculoesqueléticos, no entanto sua atuação é limitada no tratamento da dor crônica orofacial. Foi superior ao placebo no tratamento da fibromialgia, bem

como para alívio da dor muscular crônica generalizada, espasmos musculares em região cervical e lombar, assim, pensou-se que poderia ser útil para tratar dores musculares em decorrência da DTM. Porém, as evidências não foram suficientes para apoiar a sua utilização no tratamento da DMOPC, portanto, considera-se uma terapia complementar para reduzir a hiperalgesia periférica a nível medular (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

Definição: a ciclobenzaprina faz parte de um grupo de medicamentos conhecidos como antidepressivos cíclicos. A ciclobenzaprina é um sal de amina tricíclica que atua no SNC como um depressor que reduz a hiperatividade muscular. Embora não seja um antidepressivo, tem um efeito sedativo e sensação de relaxamento (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

Mecanismo de ação: a ciclobenzaprina é um antagonista do receptor de serotonina de ação central que reduz o tônus muscular, inibindo os sistemas descendentes serotoninérgicos. Tem efeito depressor geral no sistema nervoso central, podem reduzir a atividade reflexa polissináptica e diminuir a excitabilidade do neurônio motor alfa (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

Posologia: A ciclobenzaprina deve ser usada de 1 a 2 horas antes do horário de dormir em baixas doses (5-10mg) para reduzir o efeito sedativo ao acordar e recomenda-se seu uso por tempo limitado, não mais que duas semanas (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

Efeitos adversos: deve ser usado com cautela devido ao seu efeito colateral sedativo. Os efeitos colaterais mais relevantes são atribuídos a atividade anticolinérgica como xerostomia e taquicardia (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

Contraindicação: para pacientes com cardiopatia, hipotireoidismo, glaucoma de ângulo fechado e pacientes com depressão (Katz, Dube, 1988; Kobayashi *et al.*, 1996; Turturro, 2003).

3.2.6 Resultados

Foram utilizados 40 artigos e livros, revisando mecanismos neurofisiológicos da DMOPC para entender o papel de terapias farmacológicas

que foram consideradas integrantes de um manejo multimodal. Também foram considerados artigos relacionados aos fármacos de primeira linha, indicados por diretrizes de dor crônica musculoesquelética, que incluíam a descrição dos mecanismos de ação, posologia de uso, efeitos adversos e contraindicações.

Os resultados foram reunidos na tabela 1 de resumo com os representantes de cada classe, seus mecanismos de ação, posologia, efeitos adversos e contraindicações.

Tabela 1: Resumo sobre mecanismos de ação, efeitos adversos e posologia dos medicamentos para dor crônica musculoesquelética.

	ADTs (Amitriptilina / Nortriptilina)	Duais (Duloxetina)	Gabapentinóide s (Gabapentina/ Pregabalina)	Relaxantes Musculares (Ciclobenzaprina)
Mecanismo de Ação	Inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina no SNC	Inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina no SNC	Bloqueio dos canais de cálcio, ativação do sistema inibitório de dor noradrenérgica	Redução do tônus muscular, inibição da via descendente serotoninérgica na medula espinhal. Depressor geral no SNC, diminui a excitabilidade do neurônio motor alfa
Efeitos Colaterais e Contra Indicações	Sedação, aumento do apetite, hipotensão postural, arritmias cardíacas, retenção urinária, visão turva, constipação e xerostomia, confusão mental em idosos	Náusea, sedação, constipação, xerostomia, diminuição do apetite, ansiedade, tonturas, fadiga, insônia, disfunção sexual, hiperhidrose, hipertensão arterial, ataxia.	Sonolência, tontura, ataxia, fadiga, nistagmo, cefaleia, tremores, náuseas, vômitos, boca seca, edema periférico, visão turva, ganho de peso e incapacidade de concentração.	xerostomia e taquicardia
Posologia	10 a 25mg 1 x ao dia, à noite 2 horas	30mg 1 x ao dia pela manhã	Gabapentina: inicial 100mg por dia até 2400mg,	5 a 10 mg, à noite 2hs antes de dormir, não mais

	antes de dormir		3x ao dia, elevação gradual, 100-200mg Pregabalina: inicial 75mg, elevar gradualmente até 2x dia 300mg (600mg)	que duas semanas
--	-----------------	--	--	------------------

Fonte: Birkinshaw *et al.* (2023); Gray *et al.* (1998); Park (2010); Sindrup *et al.* (2005); Hennemann-Krause, Srednis (2016); Kremer *et al.* (2016); Hersh *et al.* (2008); Mathieson *et al.* (2020); Kimos *et al.* (2007); Nicholson (2000); Conti (2021); Katz, Dube (1988); Kobayashi *et al.* (1996); Turturro (2003).

4. DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o tratamento farmacológico da dor crônica musculoesquelética orofacial em adultos para identificar fármacos de primeira linha de acordo com consensos validados, seus mecanismos de ação, posologias, efeitos adversos e contraindicações.

De acordo com as diretrizes de tratamento para DMOPC, as terapias não farmacológicas são as melhores opções de tratamento não invasivo, no entanto, nem sempre são suficientes em pacientes com dor crônica moderada a grave (Al-Saadi, 2023).

Os medicamentos de ação central são eleitos como primeira escolha farmacológica pois atuam sobre a regulação dos mecanismos de sensibilização central subjacentes à cronificação da dor. Antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares possuem um papel importante na modulação através da potencialização da via gabaérgica e redução das vias neurais excitatórias (El-Tallawy 2021).

A terapia farmacológica tem custo acessível, inclusive alguns deles estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename - SUS).

Alguns estudos demonstram que a escolha de determinados medicamentos para tratamento da DMOPC favorece o manejo conjunto de determinadas comorbidades, como:

- Amitriptilina: favorável em indivíduos que apresentam insônia e cefaleia crônica;
- Duloxetina: favorável em pacientes com ansiedade, depressão, dores crônicas neuropáticas e fibromialgia.

- Gabapentina: favorável em pacientes que apresentam dor neuropática do tipo paroxística, associada a neuralgia do trigêmeo e do glossofaríngeo, também favorável em pacientes com dor pós-herpética e diabética, insônia;
- Pregabalina: favorável em indivíduos com ansiedade, insônia, dor neuropática de qualidade contínua, associada à neuropatia periférica diabética, tratamento da fibromialgia;
- Ciclobenzaprina: favorável em pacientes que apresentam insônia.
(Conti, 2018; Kremer *et al.*, 2016; Mathieson *et al.*, 2020; Kimos *et al.*, 2007; Nicholson, 2000; El-Tallawy, 2021).

Os medicamentos de ação central não são suficientes para serem considerados a única opção terapêutica pois não contemplam todo o contexto de adoecimento do indivíduo. Há evidências que um plano de tratamento deve ser multimodal de acordo com a avaliação individual (Gauer, Semidey, 2015).

Há risco de uso abusivo dessas medicações como ocorreu na Europa, onde o descontrole no uso de gabapentinóides chamou a atenção das autoridades sanitárias da região. O abuso esteve presente em 17,9% destes pacientes e os fatores de risco para sua ocorrência foram tabagismo, uso de álcool e antidepressivos, morar sozinho, a dose prescrita, a duração do uso, ansiedade e depressão. A conclusão alerta que o prescritor deve observar a presença desses fatores de risco para promover melhor controle durante sua utilização (Kiliç, Özaslan, 2023).

Importante considerar que não é incomum a presença de comorbidades sobrepostas à DMOPC, dessa forma, a interação medicamentosa vai limitar o acréscimo farmacológico em pacientes que já fazem uso de polifarmácia. Vale ressaltar a necessidade de acompanhamento médico para controle das funções sistêmicas para garantir que os pacientes estejam clinicamente estáveis, pois o tratamento farmacológico pode se estender por até 6 meses após o controle do quadro doloroso. O prescritor deve acompanhar o período de uso e gerenciar quaisquer efeitos colaterais ou reações que possam surgir (Mathieson *et al.*, 2007).

Ainda segundo o pesquisador Daniel Clauw (2014), a presença de comorbidades, características cognitivas, emocionais, comportamentais, ambiente social, qualidade de vida e deficiência funcional precisam ser avaliadas antes de prescrever qualquer terapia farmacológica para DMOC, pois é importante considerar que se trata de uma medicação de ação central que pode interagir com todas essas variáveis.

Os efeitos adversos causam a interrupção do tratamento em 20% dos pacientes pois são perceptíveis desde as primeiras doses. Entretanto, o efeito analgésico e a tolerância aos efeitos adversos demandam mais tempo, cerca de quatro semanas, assim, é aconselhável iniciar o tratamento com doses mais baixas e acompanhar o paciente durante o período de adaptação. Dentre as medicações citadas neste estudo, a gabapentina apresenta um perfil de interação medicamentosa mais limpo e com menores efeitos colaterais do que os ADTs, porém, quando se trata de sua utilização para dor miofascial, sua indicação é *off-label*, uma vez que é mais indicada para dor do tipo neuropática (Park, Moon, 2010; Medawar, Matheus, 2012; Mathieson *et al.*, 2007; Kimos *et al.*, 2007).

Abordagens farmacológicas em relação à DMOPC devem respeitar as etapas crescentes de riscos, para que o emprego de medicamentos de ação central não ofereça risco à saúde do paciente. Assim alguns aspectos devem ser considerados, como:

- obter um profundo conhecimento acerca do medicamento adequado e sua ação e objetivo terapêutico;
- acompanhamento inclusive médico durante o período de uso;
- considerar o impacto dos efeitos adversos, pois eles são muito particulares em cada paciente e não devem ocasionar transtornos maiores que a doença em si (Clauw, 2014).

São necessários mais estudos para entender todos os aspectos da DMOPC de maneira a alcançar maior eficácia nas terapias, menos efeitos adversos, menor custo, permitindo maior acesso e adesão dos pacientes (Ilari *et al.*, 2022). Além disso, esse estudo possui um viés em relação ao seu

delineamento, pois se trata de uma revisão da literatura, para diminuir tal viés, métodos de seleção foram aplicados seguindo os critérios de elegibilidade e exclusão de forma assisada.

5. CONCLUSÃO

Terapias farmacológicas são consideradas adjuvantes em programas multimodais para indivíduos com dor musculoesquelética orofacial crônica moderada a intensa. A sua via de atuação depende da classe medicamentosa escolhida, pode ser na via descendente de dor no caso dos antidepressivos e relaxantes musculares ou pode ser na via ascendente de dor, no caso dos gabapentinóides.

Os fármacos de primeira linha no tratamento da dor crônica musculoesquelética presentes em DMOPC são os de ação central pois atuam colaborando no reequilíbrio dos mecanismos neurofisiológicos de modulação/inibição centrais de dor. Os medicamentos com evidências de analgesia centralmente mediada são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina), os gabapentinóides *off-label* (gabapentina e pregabalina), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (duloxetina) e os relaxantes musculares (ciclobenzaprina). Entretanto, os medicamentos possuem eficácia analgésica parcial, diversos efeitos adversos, necessitando ainda de mais estudos e melhorias na sua atuação.

REFERÊNCIAS

AL-SAADY, M. A. (2023). Chronic Orofacial Pain Management: A Narrative Review of Pharmacological and Promising Therapy. **Therapy**, 20, 24-7.

BIRKINSHAW H, FRIEDRICH CM, COLE P, ECCLESTON C, SERFATY M, STEWART G, WHITE S, MOORE RA, PHILLIPPO D, PINCUS T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**. 2023 May 10;5(5):CD014682. doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2. PMID: 37160297; PMCID: PMC10169288.

BRANDÃO, M. L. Dor. In: Psicofisiologia – As bases fisiológicas do comportamento. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, p. 151-166, 2001. cap. 8.

CLAUW DJ. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266. PMID: 24737367.

CONTI P. DTM Disfunções Temporomandibulares e Dores Orofaciais. Aplicação Clínica das Evidências Científicas. **Dental Press**. 2021.

De LEEUW R. Dor orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento 4ª ed. **São Paulo: Quintessence**; 2010.

EL-TALLAWY, S. N., NALAMASU, R., SALEM, G. I., LeQUANG, J. A. K., PERGOLIZZI, J. V., & CHRISTO, P. J. (2021). Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. **Pain and therapy**, 10, 181-209.

European Commission. Indicators for monitoring musculoskeletal problems and conditions: musculoskeletal problems and functional limitation. Oslo: University of Oslo; 2003.

FERJAN I, LIPNIK-A TANGELJ M (2013). Chronic pain treatment: the influence of tricyclic antidepressants on serotonin release and uptake in mast cells. **Mediators Inflamm** 2013: 340473.

FERRILLO M, NUCCI L, GIUDICE A, CALAFIORE D, MAROTTA N, MINERVINI G, d'APUZZO F, AMMENDOLIA A, PERILLO L, de SIRE A. Efficacy of conservative approaches on pain relief in patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review with network meta-analysis. *Cranio*. 2022 Sep 23:1-17. doi: 10.1080/08869634.2022.2126079. **Epub ahead of print**. PMID: 36148997.

FILLINGIM RB, LOESER JD, BARON R, EDWARDS RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T10-20. doi: 10.1016/j.jpain.2015.08.010. PMID: 27586827; PMCID: PMC5010652.

GAUER RL, SEMIDEY MJ 2015: Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician* 91: 378-386.

GRAY A.M., SPENCER P.S.J. & SEWELL R.D.E.. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *British Journal of Pharmacology* (1998) 124, 669 ± 674 1998.

HARPER DE, SCHREPF A, CLAUW DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res*. 2016 Sep;95(10):1102-8. doi: 10.1177/0022034516657070. **Epub** 2016 Jun 28. PMID: 27422858; PMCID: PMC5004242.

HENNEMANN-KRAUSE, Lilian, and SREDNI Sidney SREDNI. "Systemic drug therapy for neuropathic pain." *Revista Dor* 17 (2016): 91-94.

HERSH, E. V., BALASUBRAMANIAM, R., & PINTO, A. (2008). Pharmacologic Management of Temporomandibular Disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 20(2), 197–210. doi:10.1016/j.coms.2007.12.005.

ILARI S, PASSACATINI LC, MALAFOGLIA V, OPPEDISANO F, MAIUOLO J, GLIOZZI M, PALMA E, TOMINO C, FINI M, RAFFAELI W, MOLLACE V, MUSCOLI C. Tantal fibromyalgic supplicium: Is there any relief with the antidepressant employment? A systematic review. *Pharmacol Res*. 2022 Dec;186:106547. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106547. **Epub** 2022 Nov 4. PMID: 36336218.

Ji, Ru-Rong et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, v. 129, n. 2, p. 343-366, 2018.

KATZ WA, DUBE J. Cyclobenzaprine in the treatment of acute muscle spasm: Review of a decade of clinical experience. *Clinical Therapeutics* 1988;10(2):216-28.

KIMOS, Pablo, et al. "Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial." *Pain* 127.1-2 (2007): 151-160.

KOBAYASHI H, HASEGAWA Y, ONO H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. **European Journal of Pharmacology** 1996;311(1):29-35.

KREMER M, SALVAT E, MULLER A, YALCIN I, BARROT M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. **Neuroscience**. 2016 Dec3;338:183-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27401055.

MARCIANÒ G, VOCCA C, EVANGELISTA M, PALLERIA C, MURACA L, GALATI C, MONEA F, SPORTIELLO L, DE SARRO G, CAPUANO A, GALLELLI L. The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. **Pharmaceutics**. 2023 Apr 6;15(4):1165. doi: 10.3390/pharmaceutics15041165. PMID: 37111650; PMCID: PMC10144480.

MATHIESON S, LIN CC, UNDERWOOD M, ELDABE S. Pregabalin and gabapentin for pain. **BMJ**. 2020 Apr 28;369:m1315. doi: 10.1136/bmj.m1315. PMID: 32345589.

MEDAWAR CV, MATHEUS ME. Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. **Rev. Bras. Farm.** 93(3): 290-297, 2012.

MICÓ Juan A., Denis Ardid, Esther Berrocoso, Alain Eschaliér. Antidepressants and pain, **Trends in Pharmacological Sciences**, Volume 27, Issue 7,2006, Pages 348-354, ISSN 0165-6147, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.05.004>.

MONTGOMERY SA. Suicide and antidepressants. **Ann N Y Acad Sci**. 1997 Dec 29;836:329-38.

NICHOLSON B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. **Acta Neurol Scand**. 2000 Jun;101(6):359-71. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.0006a.x. PMID: 10877151.

OUANOUNOU A, GOLDBERG M, HAAS DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. PMID: 29513209. 2017.

PARK HJ e MOON DE. Pharmacologic Management of Chronic Pain. **Korean J Pain** 2010 June; Vol. 23, No. 2: 99-108. DOI : 10.3344/kjp.2010.23.2.99. Acessado em 20-11-23.

PATEL R, DICKENSON AH. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. **Pharmacol Res Perspect**. 2016

Feb 27;4(2):e00205. doi: 10.1002/prp2.205. PMID: 27069626; PMCID: PMC4804325.

PERAHIA DG, PRITCHETT YL, DESAIAH D, RASKIN J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? **Int Clin Psychopharmacol.** 2006 Nov;21(6):311-7. doi: 10.1097/01.yic.0000224782.83287.3c. PMID: 17012978.

RAJA, Srinivasa N.; CARR, Daniel B.; COHEN, Milton; FINNERUP, Nanna B.; FLOR, Herta; GIBSON, Stephen; KEEFE, Francis J.; MOGIL, Jeffrey S.; RINGKAMP, Matthias; SLUKA, Kathleen A.; SONG, Xue-Jun; STEVENS, Bonnie; SULLIVAN, Mark D.; TUTELMAN, Perri R.; USHIDA, Takahiro; VADER, Kyle. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN* 161(9):p 1976-1982, September 2020. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939. **International Classification of Orofacial Pain**, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020 Feb;40(2):129-221. doi: 10.1177/0333102419893823. PMID: 32103673.

ROMERO-REYES M, UYANIK JM. Orofacial pain management: current perspectives. **J Pain Res.** 2014 Feb 21;7:99-115. doi: 10.2147/JPR.S37593. PMID: 24591846; PMCID: PMC3937250.

SINDRUP SH, OTTO M, FINNERUP NB, JENSEN TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.** 2005 Jun;96(6):399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x. PMID: 15910402.

TEIXEIRA, M.J., LIN, T.Y., KAZIYAMA, H.H.S., RAMOS, C.A. Fisiopatologia da dor músculo-esquelética. **Rev. Med.** (São Paulo), 80(ed. esp. pt.1):63-77, 2001.

TREEDE, R. D., RIEF, W., BARKE, A., AZIZ, Q., BENNETT, M. I., BENOLIEL, R., ... & WANG, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003.

TURTURRO MA, FRATER CR, D'AMICO FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: A randomized double-blind clinical trial. **Annals of Emergency Medicine** 2003;41(6):818-26.

WOOLF CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030

