

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**EFICÁCIA DA MELATONINA NO  
TRATAMENTO DA DOR MIOFASCIAL  
CRÔNICA FACIAL: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,  
CONTROLADO COM PLACEBO**

**Liliane Pinto Vidor**

**Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre**

**2010**

## FICHA CATALOGRÁFICA

V654e **Vidor, Liliane Pinto**

Eficácia da melatonina no tratamento da dor miofascial crônica facial : ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo / Liliane Pinto Vidor ; orient. Wolnei Caumo. – 2010.  
118 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Síndromes da dor miofascial 2. Dor facial 3. Terapia 4.

Melatonina 5. Limiar da dor I. Caumo, Wolnei II. Título.

NLM: WE 550

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)**

Porto Alegre, 2010

**BANCA EXAMINADORA**

**Pedro Schestatsky, Md., PhD.**

Prof. Dr. (UFRGS)

**Rodrigo Grassi de Oliveira, Md., PhD.**

Prof. Dr. (PUCRS)

**Ionara Siqueira Rodrigues, Md., PhD.**

Profa. Dra. (UFRGS)

*“Ter um objetivo que valha a pena e cumpri-lo  
com firmeza é um dos segredos de uma  
vida digna de ser vivida”.*

(Herbert Casson, 1869-1951)

**A meu pai Newton (*in memoriam*) e a  
minha mãe Marlene, meus primeiros  
mestres no caminho do saber.**

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, **Newton e Marlene**, pelo amor, carinho, amizade, apoio e incentivo em todos os momentos de minha vida.

Ao **Prof. Dr. Wolnei Caumo**, orientador, pelo incentivo, compreensão, paciência e exemplo de inteligência e humanidade. Obrigada pela orientação e oportunidade de ser sua aluna.

Aos meus irmãos, **Viviane e Newton Jr.**, pelo apoio constante, carinho, amizade e colaboração na realização do trabalho.

Aos meus cunhados **Sidnei e Simone**, pelo apoio e amizade.

À minha dinda, **Zélia de Paula**, pelo carinho e amizade.

Ao meu amigo **Julio Carlos Pezzi**, pela amizade, apoio constante e colaboração na realização do trabalho.

À amiga **Mirella T. Dias**, à **Prof<sup>a</sup> Iraci Lucena da Silva Torres** e à **Izabel Cristina Custodio de Souza**, pela amizade e colaboração na produção desta dissertação.

Aos membros dos **Grupos de Pesquisa em Cronofarmacologia, Dor e Neuromodulação e Farmacologia da Dor**, pela parceria e amizade.

À **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL** e ao **HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**, por propiciarem a realização do Mestrado Interinstitucional e pelo conhecimento científico adquirido.

À **CAPES** pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos **pacientes da pesquisa**, pela colaboração.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>X</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>XI</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>XII</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XIV</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>XVI</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES.....	21
2.2 SÍNDROME DOLOROSA MIOFASCIAL .....	23
2.2.1 Aspectos epidemiológicos .....	23
2.2.2 Mecanismos fisiopatogênicos .....	24
2.2.3 Diagnóstico .....	30
2.2.4 Aspectos terapêuticos .....	37
2.3 MELATONINA.....	41
2.3.1 Histórico.....	41
2.3.2 Melatonina ação hipnótica.....	43
2.3.3 Melatonina, dor e ação terapêutica .....	44
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>47</b>
<b>4 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>49</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
5.1 OBJETIVO GERAL.....	52
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>53</b>
<b>7 ARTIGO EM INGLÊS: EFFICACY OF MELATONIN IN TREATING MYOFASCIAL FACE PAIN: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY.....</b>	<b>66</b>

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>68</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>69</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>70</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>78</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>81</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>87</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>99</b>
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>101</b>
<b>10 ANEXOS .....</b>	<b>103</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>MPS</b>	“Myofascial Pain Syndrome”
<b>PPT</b>	“Pain Pressure Threshold”
<b>GEE</b>	“Generalized Estimating Equations”
<b>ES</b>	“Effect Size” (tamanho do efeito)
<b>VAS</b>	“Visual Analog Scale”
<b>VASQS</b>	“Visual Analog Sleep Quality Scale”
<b>SDM</b>	síndrome dolorosa miofascial
<b>LDP</b>	limiar de dor à pressão
<b>SNS</b>	ssistema nervoso simpático
<b>EMG</b>	eletromiografia
<b>AEE</b>	atividade elétrica espontânea
<b>PGM</b>	ponto-gatilho miofascial
<b>Ach</b>	acetilcolina
<b>SSE</b>	sensibilização segmentar espinhal
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>CDME</b>	corno dorsal medula espinhal
<b>sP</b>	substância P
<b>CGRP</b>	“Calcitonin Gene Related Peptide”
<b>ATP</b>	adenosina trifosfato
<b>AA-NAT</b>	enzima aril-alquil-N-acetiltransferase
<b>AINE</b>	anti-inflamatórios não esteróides
<b>GABA</b>	ácido gama-aminobutírico
<b>NF-κB</b>	“Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells”
<b>5HT</b>	serotonina
<b>BK</b>	bradicinina
<b>PG</b>	prostaglandinas
<b>NO</b>	Oxido nitrico
<b>RS</b>	reticulo sarcoplasmático
<b>TENS</b>	“Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation” (estimulação nervosa elétrica transcutânea )

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do artigo em inglês

<b>Table 1.</b>	Characteristics of the study sample. Values are given as mean $\pm$ (SD) or frequency (n=44) .....	97
<b>Table 2.</b>	Longitudinal changes in outcomes parameters by GEE models (n=44).....	98

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da Revisão da Literatura

<b>Figura 1</b>	Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	22
<b>Figura 2</b>	Banda tensa e nó de contração.....	26
<b>Figura 3</b>	Teoria da crise energética.....	26
<b>Figura 4</b>	Placa motora contendo <i>locus</i> sensitivo e <i>locus</i> ativo gerando um ponto-gatilho miofascial em banda tensa do músculo.....	27
<b>Figura 5</b>	<i>Trigger points</i> miofascias mais comuns da cabeça e da região cervical e seus respectivos padrões de dor referida.....	33
<b>Figura 6</b>	Circuitos medulares aumentando campos receptivos e permitindo o surgimento de pontos-gatilho satélites.....	35
<b>Figura 7</b>	Linha temporal da glândula pineal e surgimento do estudo da melatonina.....	42
<b>Figura 8</b>	Modelo conceitual das relações entre melatonina exógena e SDM.....	46
<b>Figuras do Artigo em Inglês</b>		
<b>Figura 1</b>	Flow diagram of study, including number of patients at each point.  Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular disorder (RDC/TMD).....	92
<b>Figure 2</b>	Pain scores reported on VAS by treatments and daily assessment from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.....	93
<b>Figure 3</b>	Mean of percentage changes of pain threshold from mechanical stimulation from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.....	94
<b>Figure 4</b>	Mean VASQS scores from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.....	95

## RESUMO

**Cenário clínico:** A síndrome dolorosa miofascial (SDM), causa comum de dor musculoesquelética, pode ser incapacitante e desafiadora terapêuticamente, devido à ineficácia dos tratamentos convencionais para dor. Intervenções terapêuticas alternativas precisam ser pesquisadas para alcançar vias do processo de doença não contempladas com a terapêutica clássica. Dentre estas, o uso da melatonina, com efeitos cronobiótico, ansiolítico e analgésico, tem se apresentado como uma opção terapêutica atrativa no tratamento da SDM, que cursa com alterações de sono, dor, sintomas depressivos e de ansiedade.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia da melatonina exógena na redução da dor, no limiar de dor à pressão (LDP) e na qualidade de sono de pacientes com SDM facial.

**Métodos e Resultados:** Um estudo randomizado, controlado foi realizado em 45 mulheres com dor miofascial, com idades entre 18 e 40 anos, segundo critérios Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder (RDC/TMD). A eficácia da melatonina oral foi avaliada na redução da dor e melhora tanto do limiar de dor a pressão (LDP) como da qualidade do sono. Os participantes foram randomizados para receber 5 mg / dia de melatonina, 5 mg / dia ciclobenzaprina, ou placebo durante um período de quatro semanas. O efeito absoluto das intervenções, apresentado como ES (tamanho do efeito) sobre a dor: placebo versus melatonina foi de 2,08 (1,17-2,97) e de ciclobenzaprina vs placebo foi de -1,25 (0,45-2,06)]. O número de pacientes necessários para tratar (NNT) para evitar a dor moderada a intensa foi 3 (95% CI, 2-4) e 18 (95% IC, 9 a a) nos grupos de melatonina e de ciclobenzaprina, respectivamente, em relação ao placebo. O ES no LDP melatonina vs placebo e ciclobenzaprina vs placebo foi de 2,72 (1,69-3,75) e

1,01 (0,23-1,79), respectivamente. O ES na escala visual analógica de Qualidade de Sono (VASQS) utilizada para avaliar a forma como as pacientes se sentiram ao acordar, durante o período de tratamento, foi nos grupos melatonina versus placebo de 2,47 (1,49-3,45) e 1,01 (0,23-1,79), respectivamente.

**Conclusão:** Melatonina foi mais eficaz do que placebo para melhorar a dor miofascial crônica facial e ambos os tratamentos foram mais eficazes do que placebo para melhorar o LDP e a qualidade de sono.

**Palavras-chave:** síndrome dolorosa miofascial, melatonina, ciclobenzaprina, limiar de dor

## ABSTRACT

**Background:** The Myofascial Pain Syndrome (SDM), a common cause of musculoskeletal pain, can course with disability and can be a therapeutical challenge, due to the ineffectiveness of conventional treatments for pain. Alternative therapeutic interventions must be researched to achieve the process of the disease process that in not dealt with the classical therapy. Among these, the use of melatonin, which takes effect chronobiotic, anxiolytic and analgesic, has been presented as an attractive therapeutic option in the treatment of SDM, which leads to sleep disturbances, pain, anxiety and depressive symptoms.

**Objectives:** Evaluate the efficacy of exogenous melatonin in reducing pain, pain pressure threshold (PPT) and the sleep quality of patients with chronic myofascial face pain.

**Methods and Results:** A randomized, controlled trial was conducted with 45 females, aged 18 to 40 years who presented myofascial pain according to the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder (RDC/TMD) guidelines. The efficacy of oral melatonin was evaluated in reducing pain and improving both the pain pressure threshold (PPT) and sleep quality. Participants were randomized to receive 5 mg/day melatonin, 5 mg/day cyclobenzaprine, or a placebo during a four-week period. The absolute effect of interventions, presented as ES (effect size) on pain for melatonin *vs.* placebo was 2.08 (1.17 to 2.97) and for cyclobenzaprine *vs.* placebo -1.25 (0.45 to 2.06)], respectively. The Number of Patients Needed to be Treated (NNT) to prevent moderate to intense pain was 3 (95% CI, 2 to 4) and 18 (95% CI, 9 to  $\alpha$ ) in the melatonin and cyclobenzaprine groups, respectively compared to the placebo. The ES on the PPT for melatonin *vs.*

placebo and cyclobenzaprine *vs.* placebo was 2.72 (1.69 to 3.75) and 1.01 (0.23 to 1.79), respectively. The ES on the Visual Analog Sleep Quality Scale (VASQS) scores used to assess how they felt when they woke up during the treatment period for the melatonin *vs.* placebo were 2.47 (1.49 to 3.45) and 1.01 (0.23 to 1.79), respectively.

**Conclusion:** Melatonin was more effective than placebo for improving chronic myofascial face pain and both treatments were more effective than placebo for improving sleep quality and the PPT.

**Keywords:** myofascial pain syndrome, melatonin, cyclobenzaprine, pain threshold

# 1 INTRODUÇÃO



## 1 INTRODUÇÃO

Dor crônica é uma doença debilitante, de natureza multifatorial, com consequências nefastas às condições física, psicológica e comportamental. Dentre estas, a dor crônica musculoesquelética causa enorme sofrimento *per se*, e seus portadores, frequentemente, têm reduzidas a qualidade de vida e a capacidade funcional para atividades da vida diária, além de apresentarem maior incidência de sintomas depressivos e de ansiedade e pensamentos catastróficos sobre a vida. A doença afeta 30% da população do mundo. Estatísticas mundiais demonstram que 75-80% das pessoas procuram o sistema de saúde por dor e que 40% dos adultos padecem de algum tipo de dor crônica, acarretando invariavelmente ausências frequentes ao trabalho, com um prejuízo anual de 550 milhões de dias de trabalho perdidos ao ano, somente nos Estados Unidos da América. Em 2003, dor musculoesquelética representou a principal causa de morbidade na população mundial. Tendo em conta a gravidade do problema, a Associação Internacional para o Estudo da Dor definiu o ano de 2010 como o Ano Mundial contra a Dor Musculoesquelética (*World Health Organization*, 2003, 2010).

A síndrome dolorosa miofascial (SDM), causa comum de dor musculoesquelética, caracteriza-se por *trigger points* miofasciais em bandas tensas do músculo esquelético, tendões e fâscias, dor referida, sensibilidade local, disfunção motora, fenômenos autonômicos, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e respostas contráteis breves durante a estimulação mecânica dos pontos-gatilho miofasciais (Simons *et al.*, 1999; Maixner, 2004). É identificada em mais de 85% dos pacientes encaminhados para clínicas especializadas em manejo da dor (Borg-Stein & Simons, 2002) e em 55% dos pacientes encaminhados para clínicas dentárias de dor crônica de cabeça e pescoço (Fricton *et al.*, 1985), sendo mais

prevalente em mulheres, com uma incidência de quase 70% (Skootsky & Bernadet, 1989). Um dos aspectos preocupantes é o limitado impacto das intervenções terapêuticas clássicas no curso das dores musculoesqueléticas (~30% de alívio). Possivelmente parte desta pobre resposta se deva à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos dos métodos diagnósticos e à consequente aplicação de medidas que não alcançam as principais vias deste processo de doença. As patologias dolorosas crônicas usualmente concorrem com a ruptura da função do eixo imunopineal, que é regulado pelo sistema nervoso simpático (SNS). Tendo em conta que a glândula pineal é diretamente regulada pelo sistema simpático, é plausível supor que disfunções deste sistema autonômico, por estresse físico ou psíquico, determinem alterações no eixo imunopineal, expressas como disfunções do ritmo circadiano. Paulson *et al.* (2002) relataram que a dor persistente modifica o sistema reticular ativador ascendente, o que poderia explicar a manutenção do processo em cascata -- alterações do sistema de temporização, dor e alterações de humor. Foo & Mason (2003) sugeriram que a dor persistente determina alterações funcionais nas células do núcleo magno da rafe, as quais modulam manifestações afetivas, a dor e o ciclo sono-vigília, este último regulado essencialmente pela melatonina, indolamina secretada primariamente pela glândula pineal (Claustrat *et al.*, 2005; Peres, 2005). A melatonina tem se mostrado uma opção terapêutica atrativa em patologias que cursam com ruptura do sistema temporizador endógeno, associada a dor, inflamação e alterações do ritmo sono-vigília, possivelmente, por apresentar ação pleotrófica que inclui ações cronobióticas, analgésicas e anti-inflamatórias. Os possíveis mecanismos pelos quais a melatonina pode interferir no processo inflamatório e algogênico são: i) inibição da produção de óxido nítrico e redução da expressão da enzima óxido nítrico sintetase; ii) ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B; iii) redução da expressão da enzima óxido nítrico sintetase em nível transcricional; iv) redução dos níveis de prostaglandinas e da expressão da ciclo-oxigenase-2, e v) redução do recrutamento de polimorfonucleares no sítio

inflamado (Cuzzocrea, 2001). O efeito analgésico da melatonina é provavelmente secundário à ação em receptores específicos do tipo M1 e M2 (Caumo *et al.*, 2007).

Mesmo que os efeitos da melatonina sobre a dor tenham sido demonstrados no tratamento da dor aguda e em um estudo em pacientes com fibromialgia (Citera *et al.*, 2000), seu impacto clínico no alívio da dor e limiar de dor não tem sido amplamente explorado, nem comparado com outra intervenção com eficácia comprovada no tratamento da dor miofascial. Assim, idealizamos este estudo para testar a hipótese de que melatonina é pelo menos tão eficaz quanto ciclobenzaprina e que ambas são mais eficazes do que placebo no alívio da dor em pacientes com SDM. Além disso, analisamos o efeito destes fármacos sobre o limiar de dor a pressão (LDP) e a qualidade do sono.

A presente pesquisa originou um artigo que está elaborado de acordo com as normas da revista *Pain*, à qual o mesmo foi submetido para apreciação e possível publicação. A estrutura da apresentação deste trabalho segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

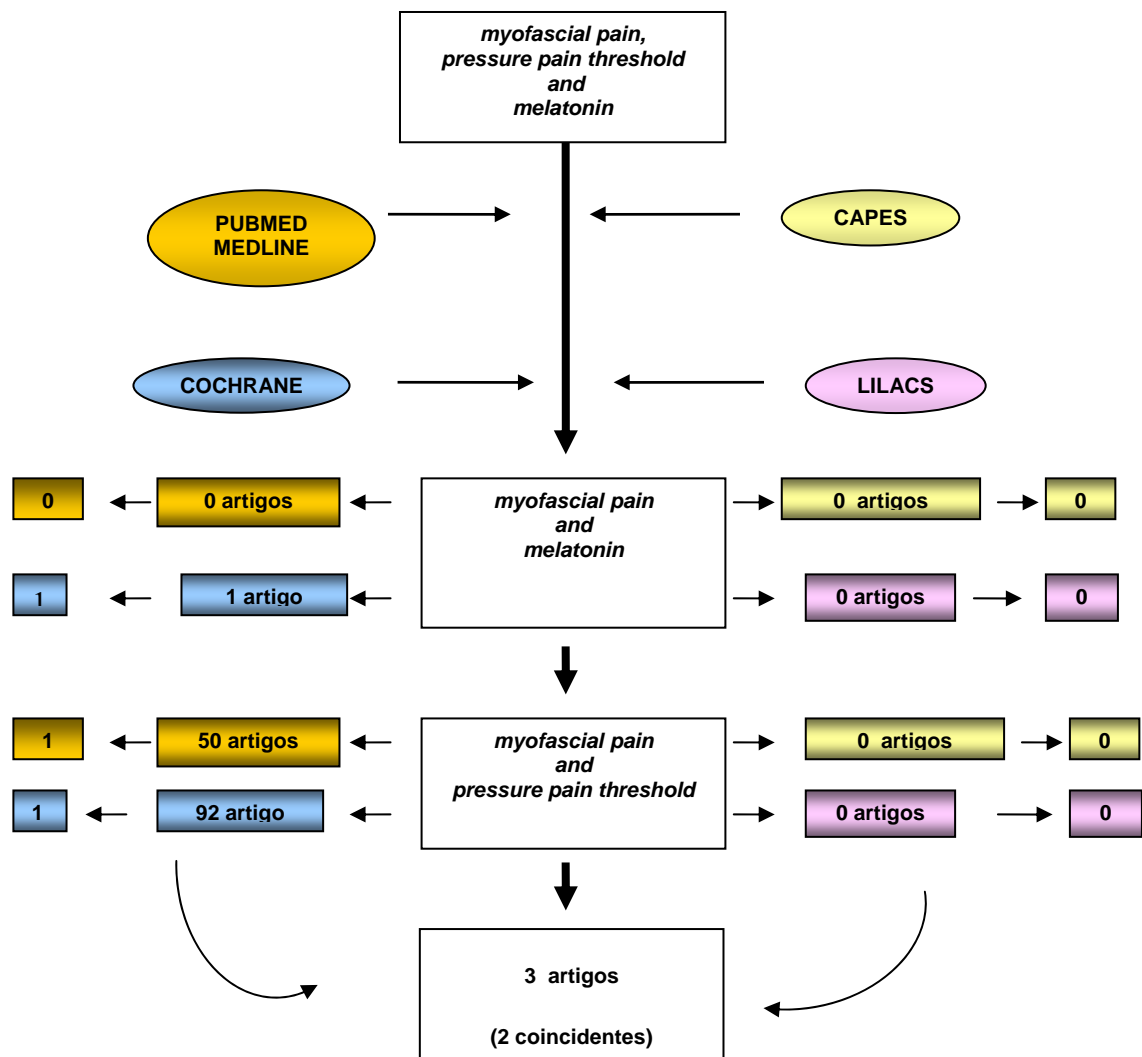
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura apresenta alguns aspectos sobre a SDM e suas estratégias terapêuticas, com ênfase no uso da melatonina. A apresentação do tema foi baseada nas seguintes questões relacionadas à SDM: 1) aspectos epidemiológicos; 2) mecanismos fisiopatogênicos; 3) diagnóstico; 4) aspectos terapêuticos; 5) escassez terapêutica; e 6) ação terapêutica da melatonina.

Os ensaios clínicos randomizados, cegos ou duplo-cegos, controlados e metanálises foram pesquisados nas seguintes bases de dados: MEDLINE (de 1960 a 2010) (MeSH, *site* PubMed), LILACS (de 1982 a 2010) e COCHRANE. Foram ainda utilizados o banco de teses da CAPES, livros-texto e monografias buscando identificar materiais relevantes. As palavras-chave empregadas foram *myofascial pain*, *pressure pain threshold and melatonin* em diversas combinações, apresentadas na figura 1.

Considerou-se nesta pesquisa a ação terapêutica da melatonina como fator e a redução dos níveis de dor ou redução nos limiares de dor à pressão como desfecho.



**Fig. 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas**

## 2.2 SÍNDROME DOLOROSA MIOFASCIAL

### 2.2.1 Aspectos epidemiológicos

A prevalência da SDM em estudo que incluiu 164 pacientes com dor há pelo menos seis meses encaminhados a clínica por cervicálgia, indicou que 55% deles tinham o diagnóstico primário de SDM (Friction *et al.*, 1985). Outro trabalho que avaliou 105 doentes com cefaléia cervicogênica observou a presença da SDM nas regiões cervical e craniana de todos os pacientes (Teixeira *et al.*, 2008). Schiffman *et al.* (1990), ao avaliarem 269 estudantes de Enfermagem do sexo feminino, não selecionadas, com ou sem sintomas dolorosos, encontraram alta prevalência de pontos-gatilho na musculatura mastigatória. Fishbain *et al.* (1986) verificaram, em 283 pacientes de uma clínica especializada em dor, que a SDM foi diagnóstico primário em 85% dos casos. As causas mais comuns da SDM são sobrecarga aguda, microtraumatismos repetitivos (sobrecarga repetitiva crônica) ou uso excessivo dos músculos (Hong & Simons, 1998; Borg-Stein & Simons, 2002; Teixeira *et al.*, 2008). Outros fatores que também podem contribuir para o surgimento da SDM são: contusões, estiramentos, acidentes automobilísticos (chicote com comprometimento da região cervical ou lombar), postura inadequada, hábito não funcional, esforço muscular, imobilização e más condições ergonômicas (Gerwin, 1993; Friction, 1994; Sakata & Issy 2008; Teixeira *et al.*, 2008). Entre os fatores causais neuroendócrinos estão envelhecimento, degeneração estrutural dos ossos e das articulações e perda gradual da flexibilidade miofascial. Estes fatores são corroborados pelo fato de a irritação radicular desencadear a sensibilização de um segmento espinal e a SDM nos músculos correspondentes a esta inervação (Chu, 1997; Hsuch *et al.*, 1998; Letchuman *et al.*, 2005). Outras causas reconhecidas da SDM são ansiedade, tônus simpático aumentado e privação do sono (Ge *et al.*, 2006), insuficiências tireoidiana, estrogênica e de vitaminas e minerais e infecções virais ou parasitárias crônicas (Yap, 2007).

### 2.2.2 Mecanismos fisiopatogênicos

Simons *et al.* (1999) consideram que os pontos-gatilho têm 3 a 6 mm de extensão (figura 2). No entanto, não há teste laboratorial ou patológico para a identificação desses pontos. Portanto, grande parte das pesquisas sobre sua fisiopatologia foi direcionada para verificar as teorias comuns de sua formação (Lavelle *et al.*, 2007). Apesar das diversas teorias, a natureza exata dos *trigger points* miofasciais é desconhecida (Fricton *et al.*, 1985). As teorias mais aceitas são: i) a da crise energética (Bengtsson *et al.*, 1986; Hong, 1996; Simons *et al.*, 1999); ii) a do ruído da placa motora (Simons, 2001; Simons *et al.*, 2002); iii) a integrada (Simons *et al.*, 1999); e iv) a radiculopática (Gunn, 1997). Os conceitos atuais de dor crônica geralmente incorporam uma interação complexa entre nocicepção periférica e sensibilização central (Mense, 1997).

- *Teoria da crise energética*

A teoria da crise energética foi a primeira explicação para a formação dos pontos-gatilho (Bengtsson *et al.*, 1986; Hong, 1996; Simons *et al.*, 1999). Esta teoria postula um aumento da concentração de cálcio fora do retículo sarcoplasmático devido à ruptura deste ou do sarcolema, ocasionada por uma demanda aumentada de um músculo por macrotrauma ou microtrauma. Um aumento do cálcio ativaria ao máximo a atividade contrátil da actina e da miosina e, por conseguinte, um prolongado encurtamento dos sarcômeros (Simons *et al.*, 1999). Esse encurtamento compromete a circulação, com a subsequente redução do suprimento de oxigênio e incapacidade de produzir adenosina trifosfato (ATP) suficiente para iniciar o relaxamento ativo. Os produtos metabólicos criados por esta isquemia se acumulam (Simons, 1996) e são responsáveis, em parte, por sensibilizar e por estimular os nervos sensoriais. Não há estudos consistentes que confirmem lesão



muscular como fator desencadeante. O conceito de disfunção metabólica é baseado no achado de alterações nos depósitos de energia dos músculos avaliados (Bengtsson, 1986), como adenosina trifosfato, fosfocreatina e adenosina difosfato. Em um estudo de pacientes com fibromialgia, achados de biópsia mostraram que os níveis de fosfato de alta energia estavam reduzidos e os de baixa energia aumentados nos *trigger points*, comparados a pontos musculares controles (Bengtsson *et al.*, 1986), o que apoia a idéia de um desarranjo metabólico local. No entanto, lactato e piruvato, produtos do metabolismo muscular anaeróbico, não estavam elevados nesses pontos. Este conjunto de dados suporta a idéia de que, embora uma causa puramente isquêmica seja improvável, há fortes indícios que sugerem anormalidade metabólica nos locais dos pontos-gatilho.

A teoria da crise energética está esquematizada na figura 3.

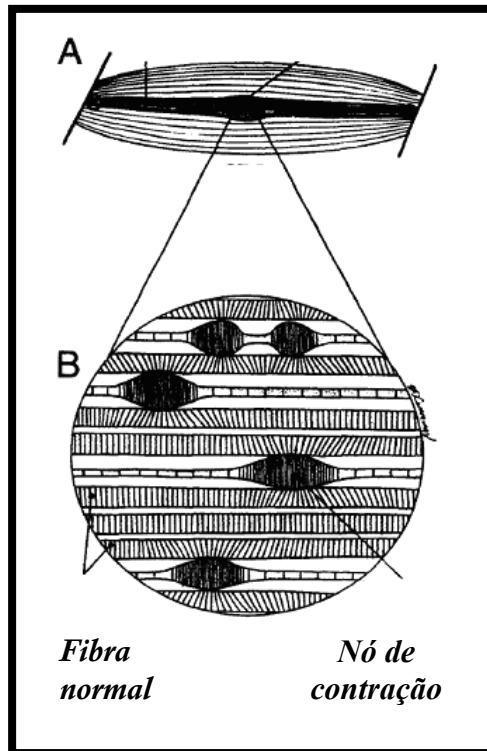


Fig. 2 - Banda tensa e nó de contração.

A – banda muscular; B - visão microscópica com vários nós de contração. A região densa dos sarcômeros contraídos aumenta a tensão da fibra com alongamento compensatório dos sarcômeros restantes da fibra, o que eleva a tensão da fibra em repouso envolvida (Simons *et al.*, 1999).

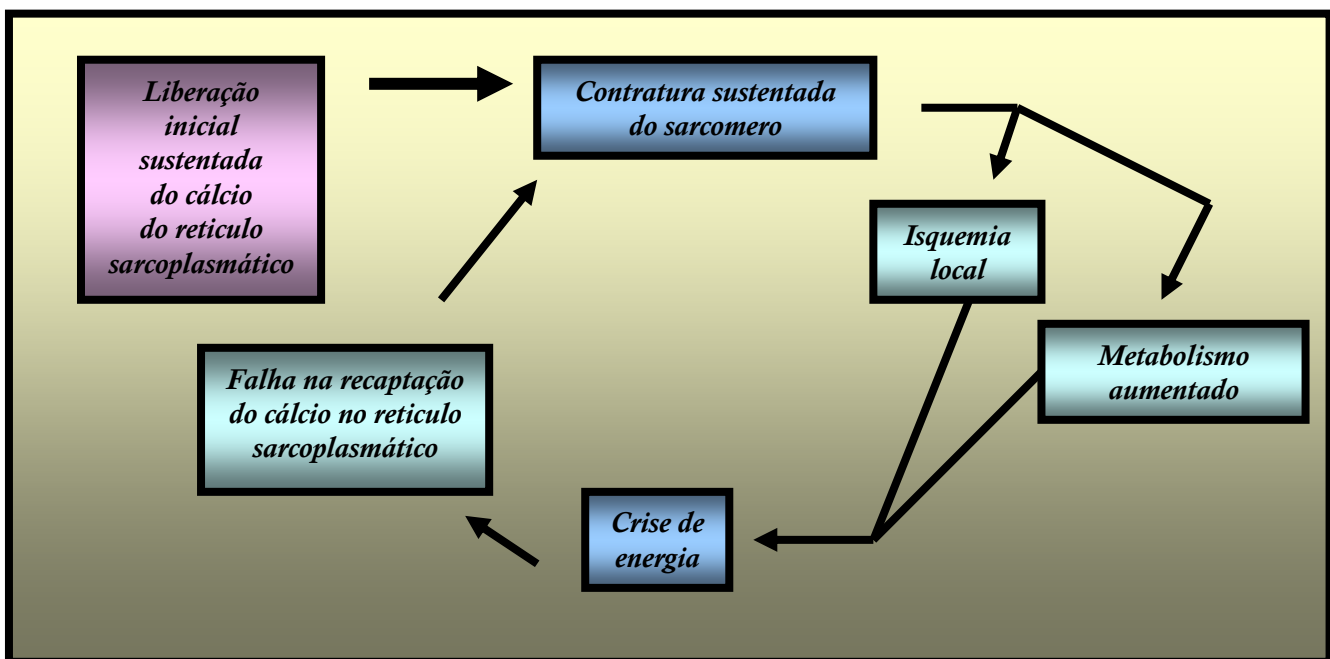
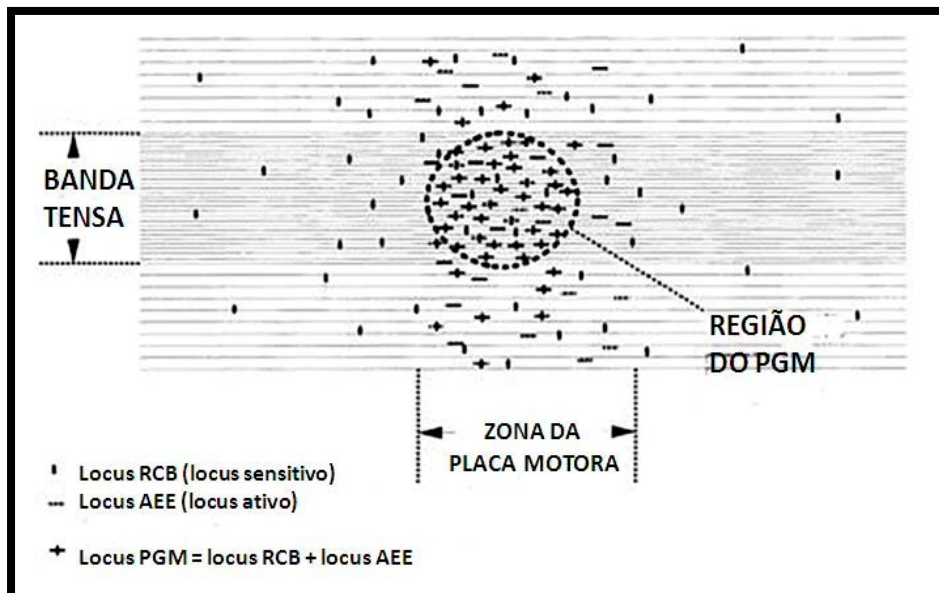


Fig. 3 - Teoria da crise energética (Simons *et al.*, 1999).

- *Teoria do ruído da placa motora*

Estudos com agulha de eletromiografia (EMG) observaram que cada ponto-gatilho contém minúsculos locais que produzem uma atividade elétrica característica (Hubbard & Berkhoff, 1993), localizados predominantemente na zona da placa motora (Simons, 2001; Simons *et al.*, 2002). O ruído da placa motora, ou atividade elétrica espontânea (AEE), visto à EMG pode representar um nível aumentado de liberação de acetilcolina (Ach) pelo terminal do nervo. Embora pequena quantidade de atividade na placa motora não seja suficiente para causar uma contração muscular, pode produzir potenciais de ação propagados por pequena distância ao longo da membrana da célula muscular, mas suficiente para causar ativação de elementos contráteis e para produzir algum grau de encurtamento muscular (Simons, 1996). O local da AEE é definido como *locus* ativo e se encontra imediatamente próximo a um *locus* sensitivo (Hong, 2002).

A teoria do ruído da placa motora está esquematizada na figura 4.



**Fig. 4 - Placa motora contendo *locus* sensitivo e *locus* ativo gerando um ponto-gatilho miofascial em banda tensa do músculo (Hong ,2002).**

- *Teoria integrada*

Quando combinadas, as linhas de evidência eletrofisiológica e histológica indicam que o ponto-gatilho é essencialmente uma região de muitas placas terminais disfuncionais, e que cada uma delas está associada a uma parte da fibra muscular contraída ao máximo (nó de contração). Esta hipótese baseia-se na produção e liberação excessiva e contínua de Ach de um terminal disfuncional do nervo motor em sua fissura sináptica em condições de repouso. A função diminuída da colinesterase potencializaria o efeito. O número bastante aumentado de potenciais de placa terminal produz o ruído de placa terminal e a despolarização sustentada de membrana pós-juncional da fibra muscular. Essa despolarização poderia causar liberação e absorção contínuas de íons cálcio do retículo sarcoplasmático local e produzir o encurtamento (contratura) sustentado dos sarcômeros. Cada uma dessas quatro alterações destacadas aumentaria a demanda de energia. O encurtamento sustentado da fibra muscular comprime os vasos sanguíneos locais, reduzindo, assim, os suprimentos de nutrientes e oxigênio que normalmente satisfazem as demandas de energia dessa região. A demanda aumentada de energia diante de um suprimento de energia diminuído produziria uma crise de energia local, conduzindo à liberação de substâncias sensibilizadoras que poderiam interagir com os nervos autonômicos e sensoriais (alguns nociceptivos) que atravessam essa região. A liberação subsequente de substâncias neuroativas poderia, por sua vez, contribuir para a liberação excessiva de acetilcolina do terminal nervoso, completando o que então se torna um círculo vicioso autossustentado (Simons *et al.*, 1999).

- *Teoria radiculopática*

O modelo radiculopático é baseado na idéia de que toda estrutura desnervada exhibe hipersensibilidade. Das observações clínicas, Gunn (1997) afirma que as disfunções são mais comumente encontradas nos ramos dos nervos segmentares e, portanto, representam uma radiculopatia. Considera que um dano neural ou compressão ou desnervação parcial ajudam a explicar a ausência de patologia no músculo e as alterações sensoriais, motoras e autonômicas vistas na SDM. Corroborando com esta hipótese, Quintner & Cohen (1994) argumentam que a explicação dada pela teoria da crise energética do que é um ponto-gatilho é circular e exclui a possibilidade de uma origem não muscular. Eles sugerem que as características da dor de pontos-gatilho não são distinguíveis das da dor de origem neuropática e que uma causa neurológica primária pode ser uma explicação provável para as sensações locais e para a dor referida miofascial. No entanto, nenhum estudo neurofisiológico confirmou ou negou estas hipóteses. Apesar de os testes de condução nervosa não identificarem anormalidade, tal fato poderia dever-se à falta de sensibilidade para detectá-las. Fischer *et al.* (2002), assim como Gunn (1997), postulam que o constante bombardeamento do gânglio da raiz dorsal por um foco irritativo de estímulos nociceptivos gera, invariavelmente, uma sensibilização segmentar espinal (SSE) e, conseqüentemente, do sistema nervoso central (SNC). A sensibilização e a hiperexcitabilidade se difundem da área sensitiva para o componente motor do segmento através do corno anterior da medula espinal, induzindo hipertonicidade e sensibilidade e criando pontos-gatilho ou pontos sensíveis no miótomo.

### 2.2.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico são importantes a anamnese e o exame físico. A SDM é uma condição dolorosa muscular regional, caracterizada pela ocorrência de bandas musculares tensas palpáveis, nas quais se identificam pontos intensamente dolorosos, os pontos-gatilho (Simons *et al.*, 1999). Os *trigger points* miofasciais podem ser ativos ou latentes. Os ativos são focos de irritabilidade sintomático-muscular situados em bandas musculares tensas, em regiões onde há dor e, quando pressionado, gera dor referida em áreas padronizadas, reproduzíveis para cada músculo. A dor é espontânea ou surge durante a movimentação, limita a amplitude de movimento e pode causar sensação de fraqueza muscular (Siqueira & Teixeira, 2001). Os latentes são pontos dolorosos com características similares às dos ativos, mas presentes em áreas assintomáticas e não se associam a dor durante atividades físicas normais. Podem ser menos dolorosos à palpação e produzir menos disfunção que os pontos-gatilho ativos (Siqueira & Teixeira, 2001). Diante de estressores físicos exógenos, endógenos ou emocionais tornam-se ativos e geram síndromes dolorosas e/ou incapacidade funcional (Gal *et al.*, 1991). Esses pontos podem permanecer assintomáticos durante períodos prolongados e ocasionam sensibilização das fibras nervosas de baixa velocidade de condução em associação à vasoconstrição decorrente do aumento da atividade neurovegetativa simpática (Sola & Bonica, 2001).

Ao exame clínico é importante observar: i) banda tensa; ii) nódulo sensível; iii) reconhecimento da dor; iv) dor referida; v) resposta contrátil local; vi) amplitude de movimento limitada; vii) contração dolorosa; e viii) fraqueza (Simons *et al.*, 1999).

- *Banda tensa*

A banda tensa pode ser pressionada ou rolada sob o dedo nos músculos acessíveis. Esfregando o dedo suavemente na direção das fibras musculares de um músculo superficial, o examinador pode sentir um nódulo no ponto-gatilho e uma endureção “tipo corda” que se estende desse nódulo até a inserção das fibras musculares tensas em cada extremidade do músculo (Simons *et al.*, 1999). O achado de uma banda tensa, em si, pode ser ambíguo, porque também pode ser observada em indivíduos sem dor e sem outras evidências clínicas de fenômenos de pontos-gatilho (Wolfe *et al.*, 1992; Njoo & Does, 1994). A adição de um nódulo palpável no ponto sensível pode aumentar a sensibilidade diagnóstica (Simons *et al.*, 1999).

- *Nódulo sensível*

A palpação ao longo da banda tensa revela um nódulo que exibe um ponto muito bem localizado e intensamente sensível, que é característico de um ponto-gatilho. Quando se explora a sensibilidade dolorosa desse foco sensível, um deslocamento de 2 cm do algômetro de pressão produz uma elevação da leitura do limiar de dor (Reeves *et al.*, 1986). Clinicamente, o deslocamento da aplicação de pressão de 1 a 2 mm em um ponto-gatilho pode resultar em resposta de dor marcadamente reduzida. O deslocamento de 5 mm para cada lado do *trigger point* resulta em perda quase total da resposta (Simons *et al.*, 1999).

- *Reconhecimento da dor*

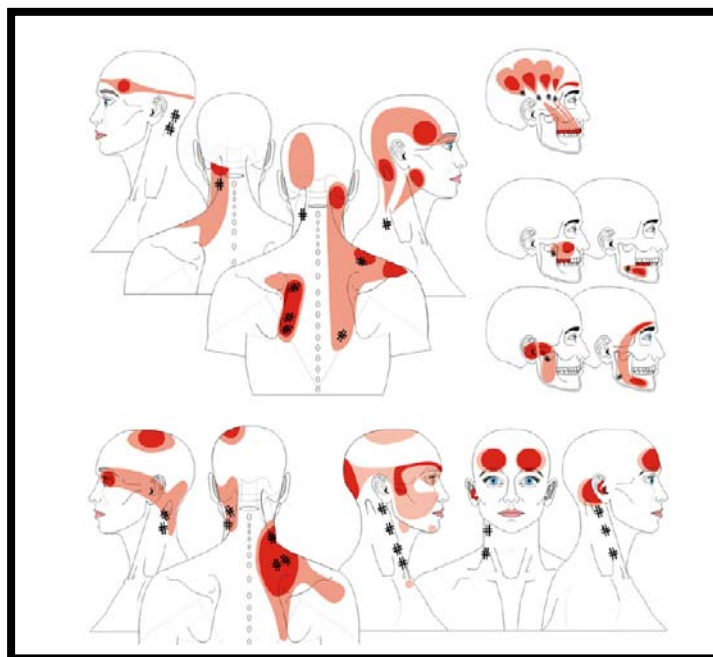
A aplicação de pressão digital em um *trigger point* pode despertar um padrão de dor referida característico do músculo envolvido. É um dos critérios diagnósticos disponíveis mais importantes (Simons, 1996).

- *Sinais sensoriais referidos*

A teoria usada para explicar o fenômeno da dor referida é a da projeção convergente. Esta afirma que vários neurônios sensitivos primários fazem sinapse com um neurônio de segunda ordem. A convergência tem sido documentada no complexo nuclear sensitivo do tronco encefálico trigeminal. Os subnúcleos orais e interpolares recebem extensa convergência dos impulsos aferentes bucofaciais e musculares (Sessle & Greenwood, 1976). A mesma convergência foi demonstrada no subnúcleo caudado (Okeson, 2006). Na região orofacial, os principais nociceptores aferentes da musculatura fazem sinapse no núcleo caudal do trato trigêmio espinal (Fishman *et al.*,2009). Considerando que os nervos cervicais superiores são as principais fontes de dor que se dissemina para a região mastigatória e que o núcleo caudal do trato trigêmio espinal desce até o nível de C3-C4 da medula espinal, a convergência e a modulação central nesses locais de impulso nociceptivo das estruturas cervicais profundas, como a dos *trigger points* miofasciais, podem prontamente ser responsáveis pelo fenômeno de dor referida encontrada da SDM na face (Fishman *et al.*,2009).

Os *trigger points* miofasciais mais comuns da cabeça e da região cervical e seus respectivos padrões de dor referida estão esquematizados na figura 5.

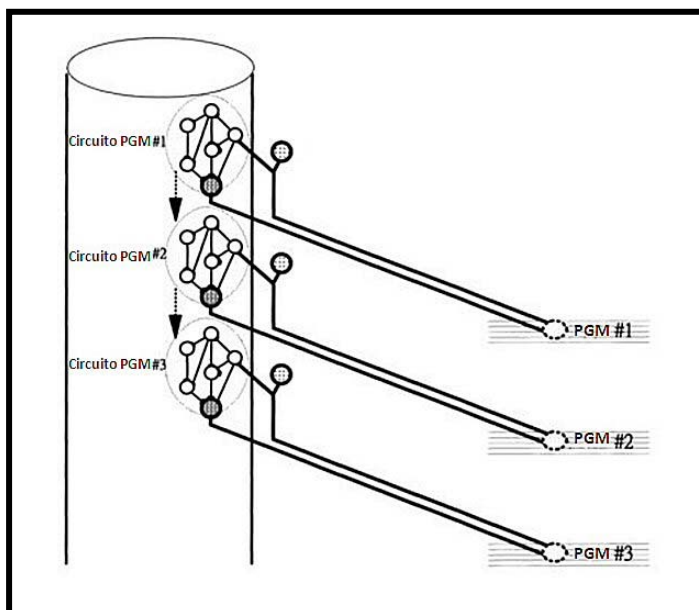




**Fig. 5 – *Trigger points* miofasciais mais comuns da cabeça e da região cervical e seus respectivos padrões de dor referida (Cumings & Bradly, 2007).**

Atualmente há grande concordância de que o fenômeno da dor muscular referida se deva a uma base central. Postula-se que, em estado de repouso, cada neurônio do corno dorsal da medula tenha um campo receptivo no corpo de onde recebe o estímulo nódico. Esta hipótese é suportada pelos estudos de Hoheisal *et al.* (1993) e Mense (1996) que aplicaram estímulos a conhecidos campos receptivos de neurônios específicos do corno dorsal em ratos e observaram que novos campos receptivos foram recrutados a esses neurônios, passando a responder a estímulos provenientes de mais de uma fonte, e os animais apresentaram dor referida. Hong (1996) mostrou que esse processo pode se propagar para diferentes níveis da medula espinhal que apresentam níveis medulares aumentados de substância P (sP) e CGRP. Portanto, teorizam que a liberação aumentada de sP e CGRP no corno dorsal em resposta a um estímulo propague-se a diversos níveis da medula espinhal e aumente a sensibilidade daquelas áreas ao estímulo nódico. Os níveis desses dois

transmissores aparentemente são independentes, e não se sabe se são produzidos por neurônios locais ou liberados de centros neurais superiores (Vaeroy *et al.*, 1989). Esse processo de recrutamento é conhecido como fenômeno de sensibilização central, no qual estímulos inócuos passam a ser percebidos como dor, e percebidos em locais anatômicos não relacionados ao segmento de entrada do estímulo em nível medular. Isto também pode ser aplicado à teoria do campo receptivo, de forma que uma sensação de aperto ou pressão no músculo é interpretada como dor (Bendtsen *et al.*, 1996). Os espasmos musculares, que ocorrem em muitas condições de dor muscular, parecem se relacionar à conexão entre neurônios do corno dorsal na medula espinhal e neurônios aferentes gama. Os últimos suprem os fusos musculares e são responsáveis pelo reflexo de encurtamento muscular, como o visto nos reflexos tendíneos. A inibição dos neurônios do corno dorsal indiretamente inibe a descarga dos aferentes gama (Xian-Min *et al.*, 1992). Uma vez que os pontos-gatilho podem criar efeitos excitatórios centrais, podem surgir, além da dor referida, hiperalgesia secundária, co-contração protetora e efeitos autonômicos (Simons, 1995; Hong, 1998). Circuitos medulares aumentando campos receptivos e permitindo o surgimento de pontos-gatilho satélites estão esquematizados na figura 6.



**Fig. 6 - Circuitos medulares aumentando campos receptivos e permitindo o surgimento de pontos-gatilho satélites (Hong, 2002).**

- *Resposta contrátil local*

As respostas contráteis breves (*twitch response*) têm sido descritas como uma resposta característica de *trigger points* miofasciais. Trata-se de uma contração rápida das fibras do músculo em torno da banda tensa provocada pela palpação ou pela inserção de uma agulha no *trigger point*. O local sensível onde é encontrada uma resposta contrátil breve foi denominado "locus sensível". Essas observações foram realizadas durante injeções do ponto-gatilho com êxito, em um modelo com múltiplos *loci* em uma região com *trigger points* miofasciais (Simons, 1994). Em estudo histológico, foi observado que o *locus* sensível está correlacionado com receptores sensoriais (Hong, 1996). Hubbard & Berkoff (1993) notaram que a atividade elétrica espontânea foi demonstrada no local do *trigger point*, enquanto que atividade similar não foi vista em locais adjacentes. O local onde a atividade elétrica espontânea é registrada é chamado de "*locus ativo*". Para obter registro elétrico da atividade espontânea, uma gravação de alta sensibilidade e uma suave técnica de inserção no ponto-gatilho devem ser usadas (Simons, 1994). As ondas da atividade elétrica espontânea

correspondem ao ruído da placa motora, que pode representar um nível aumentado de liberação de Ach pelo terminal do nervo (Simons, 2001; Simons *et al.*, 2002). Assim, a atividade elétrica espontânea é, provavelmente, um tipo de potencial de placa motora, e os *loci* ativos, provavelmente, estão estreitamente relacionados com placas motoras. Foi sugerido que um *locus* do ponto gatilho miofascial é formado quando os *loci* ativo e sensível coincidem. É possível que *locis* sensíveis estejam amplamente distribuídos no músculo inteiro, com maior contração na região dos *trigger points*.

- *Sinais clínicos*

Os músculos com pontos-gatilho ativos têm amplitude de movimento passiva restrita devido à dor. Quando um músculo com ponto-gatilho ativo é fortemente contraído contra uma resistência fixa, há relato de dor (Macdonald, 1980). Embora a fraqueza seja uma característica de um músculo com *trigger points* ativos, a magnitude é variável de músculo para músculo e de indivíduo para indivíduo. Estudos eletromiográficos indicam que, em músculos com pontos-gatilho ativos, o músculo inicia seu movimento fatigado, se cansa mais rapidamente e se esgota mais cedo do que os músculos normais (Headley, 1992).

#### 2.2.4 Aspectos terapêuticos

O tratamento da SDM envolve estratégias terapêuticas diversas e busca restabelecer a função do músculo (Sakata & Issy, 2008). Alicerça-se invariavelmente nas técnicas de desativação dos pontos-gatilho miofasciais, sendo essencialmente dividida em técnicas invasivas e não invasivas. Técnicas não invasivas são relacionadas às terapias manuais e físicas, e as terapias invasivas, ao agulhamento seco ou às infiltrações de lidocaína (Couto, 2009). Contudo, o limitado impacto das intervenções terapêuticas clássicas no curso das dores musculoesqueléticas (~30% de alívio) ainda é um aspecto preocupante. O uso de analgésicos anti-inflamatórios não hormonais facilita a realização da cinesioterapia. No entanto, o emprego crônico desse tipo de terapia deve ser reservado para crises de agudização ou para controle de dor após a execução da cinesioterapia, procedimentos de agulhamento e/ou infiltração dos *trigger points*. Os relaxantes musculares de ação periférica não parecem ter efeito satisfatório (Siqueira & Teixeira, 2001). Ciclobenzaprina, o relaxante muscular de ação central mais utilizado, mostrou eficácia limitada no tratamento de SDM em estudo com 79 pacientes (Leite *et al.*, 2009), cujo efeito foi relacionado à sedação (See & Ginzburg, 2008). Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clorimipramina, nortriptilina) e os inibidores específicos da recaptação da serotonina e da noradrenalina são prescritos para o tratamento de dor crônica e auxiliam a normalização do padrão de sono e a melhora da dor. Quando associados às fenotiazinas, proporcionam analgesia, ansiólise, estabilização do humor e modificação dos aspectos afetivos da dor (Bonica, 1957). Benzodiazepínicos, como alprazolam e clonazepan, regulam o sono, mas se deve ter parcimônia ao indicá-los como relaxantes musculares. A indicação desta classe de fármacos não é recomendada para pacientes com dor crônica musculoesquelética (Siqueira & Teixeira, 2001). Hipotetiza-se que a pobre resposta terapêutica à dor esteja vinculada à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos dos métodos diagnósticos e à consequente aplicação de

medidas que não alcançam as principais vias deste processo de doença. As patologias dolorosas crônicas usualmente concorrem com a ruptura da função do eixo imunopineal. A melatonina tem se apresentado como opção terapêutica neste tipo de patologia que cursa com dor, inflamação e alterações do ritmo sono-vigília.

- *Técnicas não-invasivas*

Alongamento após a aplicação de *spray* congelante foi relatado por Simons *et al.*, 1999. É apontado como o mais simples e eficaz dos tratamentos para a dor dos pontos-gatilho. O impacto dessa terapêutica na dor crônica cervical e de cabeça foi investigado a partir de desfechos mensurados por escalas de dor e pelo limiar à pressão (Jaeger & Reeves, 1986). Embora o estudo mencionado produzisse redução significativa tanto na dor relatada quanto no limiar de dor à pressão e tenha usado o lado contralateral como controle, a falta de cegamento prejudicou de modo significativo os resultados, além de não haver convergência na correlação entre os dois parâmetros de desfecho. Quanto ao mecanismo implicado nessa resposta, foi postulado que o *spray* congelante atuou por mecanismo contrairritativo. Mas os resultados são inconclusivos, não sendo possível afirmar se o efeito se deveu ao *spray* ou ao alongamento isolado (Simons *et al.*, 1999).

Hanten *et al.* (2000) compararam os resultados de um programa doméstico de pressão isquêmica e alongamento isolado em indivíduos com pontos-gatilho na região do trapézio. A pressão isquêmica combinada ao alongamento resultou em maior benefício em termos de melhora nos escores de dor e no limiar de dor à pressão. O mecanismo implicado na resposta à pressão prévia ao alongamento pode ser devido à sua ação como técnica contra-estimulatória. Embora o mecanismo da resposta não seja claro, o estudo mencionado mostrou maior benefício das técnicas manuais comparado ao efeito isolado do alongamento.

Lewit & Simons (1984) propuseram técnicas de relaxamento pós-isométrico, pois advogaram ser muito mais fácil relaxar um músculo enrijecido seguindo uma contração e,

consequentemente, muito mais fácil alongar um músculo relaxado. Hong *et al.* (1993) combinaram a pressão do ponto-gatilho com manipulação profunda da banda tensa e relataram ser uma técnica eficaz para o alívio imediato da dor de um ponto-gatilho. Os exercícios aeróbicos são indicados para dor crônica para evitar recorrência da dor (Sakata & Issy, 2008).

Outras modalidades terapêuticas são utilizadas no tratamento da SDM, dentre as quais, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS, acupuntura), infiltrações com anestésicos locais, toxina botulínica e agulhamento seco dos *trigger points* miofasciais. No entanto, não cabe abordagem extensa destas modalidades terapêuticas neste estudo.

- *Terapêutica farmacológica*

Embora na atenção primária o padrão inicial de tratamento possa incluir medicamentos, poucos ensaios clínicos randomizados abordando o tratamento farmacológico da SDM foram publicados. Esse tipo de tratamento geralmente é visto como terapêutica suplementar às intervenções mecânicas e físicas (Molloy, 2005), principalmente pela falta de efeito nos limiares de dor periféricos.

#### **- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)**

O efeito dos AINEs é atribuído à inibição da ciclo-oxigenase, enzima que cataliza a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos instáveis intermediários (prostaglandinas, prostaciclina) envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização das unidades dolorosas centrais e periféricas (Siqueira & Teixeira, 2001). Podem ser utilizados no tratamento de dor musculoesquelética leve a moderada (Carlsson & LeResche, 1995; Drangsholt & LeResche, 1999). Diclofenaco é um dos AINEs tópicos mais estudados no tratamento da dor muscular miofascial (Moore *et al.*, 1998; Galer *et al.*, 2000; Affaitati *et al.*,

2001; Di Rienzo Businco *et al.*, 2004). Estudo realizado para investigar o efeito do diclocefano sobre as fibras musculares observou que a injeção do fármaco elevou o limiar mecânico por um período de 10 min pós-injeção, indicando exercer um efeito "anestésico local" (Cairns *et al.*, 2008).

### **- Relaxantes musculares**

Os miorrelaxantes utilizados em dor crônica incluem benzodiazepínicos, tizanidina, carisoprodol, ciclobenzaprina, orfenadrina e baclofeno. A tizanidina é usualmente prescrita para espasticidade associada à esclerose múltipla e mais recentemente no tratamento de dor crônica musculoesquelética. Possui ação agonista  $\alpha_2$  e tem sido apontada como eficaz no tratamento de dores lombar e cervical e de cefaleia tensional (Gorska, 2005). Em doses de 2, 4 e 8 mg, três vezes ao dia, parece reduzir a dor e melhorar a mobilidade (Malanga, 2008). Carisoprodol é convertido em meprobamato, um tipo de barbitúrico, e seu mecanismo de ação não é conhecido. Acredita-se que atue em circuitos multineuronais no tronco encefálico e na medula espinhal. Pode alterar o estado mental e a capacidade motora, bem como causar tolerância ou dependência. Ciclobenzaprina, com estrutura similar à dos tricíclicos, promove miorrelaxamento por atuar em circuitos polissinápticos no tronco encefálico e na medula espinhal. Esta substância atua na formação reticular, reduzindo a atividade motora tônica somática por ação nos sistemas alfa e gama. Apresenta também efeitos sedativo e indutor do sono, similares aos dos tricíclicos. Pode produzir sedação, fraqueza, impotência funcional, tonturas e depressão. Tem eficácia estabelecida no tratamento da fibromialgia e exerce efeitos em reflexos mono e polissinápticos. Por seu efeito antineurálgico, tem sido usada como adjuvante no tratamento da neuralgia do trigêmeo, mas esta indicação não está fundamentada em evidências originadas de ensaios clínicos (Chou, 2004). Baclofeno se liga aos receptores GABA-B pré-sinápticos, inibindo a transmissão em nível medular e



promovendo alívio da espasticidade e das contraturas musculares. Os relaxantes musculares são usados em combinação com outros analgésicos em dores musculoesqueléticas do tipo miofascial, fibromialgia e cefaleia tensional. Existe evidência de que baclofeno e tizanidina são superiores a placebo no tratamento de espasticidade (Chou, 2004). Os efeitos adversos são distintos entre os agentes: baclofeno está associado à fraqueza muscular, e tizanidina à xerostomia. Revisão sistemática evidenciou que o uso de benzodiazepínicos por períodos de 2 a 4 dias foi superior ao do placebo no tratamento de lombalgia inespecífica. O RR foi de 0,8 [95% CI; 0,71 – 0,89] para alívio da dor e de 0,49 [95% CI; 0,25 - 0,95] para a eficácia global. O risco de efeitos sobre o SNC foi de 2,04 (IC 95%; 1,23-3,37) nos que receberam benzodiazepínicos (Van Tulder, 2003).

## 2.3 MELATONINA

### 2.3.1 Histórico

O estudo da glândula pineal é bastante antigo, passou por diversos momentos na história da ciência e, a cada momento, uma de suas características funcionais foi enfatizada, atribuindo-se-lhe importância de acordo com as concepções filosóficas e científicas predominantes. Os filósofos gregos, Herófilo e Erasítrato em 300 a.C., descreveram pela primeira vez a glândula pineal. Consideravam-na uma espécie de válvula que regulava o fluxo do *spiritus*, através dos ventrículos encefálicos. No século II, Galeno relatou que a pineal estava localizada fora do sistema ventricular. Sugeriu que se tratava de uma glândula linfática. Foi Galeno que, com base na sua forma de pinha, a denominou *Konarium* (em latim, pineal). René Descartes (1596-1650) - atribuiu a pineal a função de sede da alma, centro, portanto de toda função sensitiva, motora e cognitiva. Otto Heubner (1898), famoso pediatra alemão, foi o primeiro a dar a glândula pineal um *status* endócrino. Após esse período foi considerada um órgão vestigial. A glândula pineal ressurgiu na história científica

contemporânea, a partir do livro de Kitay & Alschule, em 1954, que por uma revisão extensa da literatura recoloca-a como objeto de estudo das ciências biológicas e das ciências médicas. O marco seguinte deu-se em 1958 e 1959, quando Lerner (1960) e sua equipe, na Faculdade de Medicina da Universidade de Yale, extraíram uma substância da pineal bovina, que chamaram de melatonina (Cipolla-Neto & Afeche, 2010). A partir deste momento surge uma serie enorme de trabalhos, congressos e simpósios que procuram estudar e esclarecer o papel funcional da pineal e seus produtos de secreção principalmente – a melatonina. Atualmente, sabe-se que a melatonina possui ação pleotrófica apresentando efeitos cronobiótico, antioxidante, hipnótico, ansiolítico, analgésico e anti-inflamatório.

A figura 8 mostra a linha temporal da glândula pineal e surgimento do estudo da melatonina.

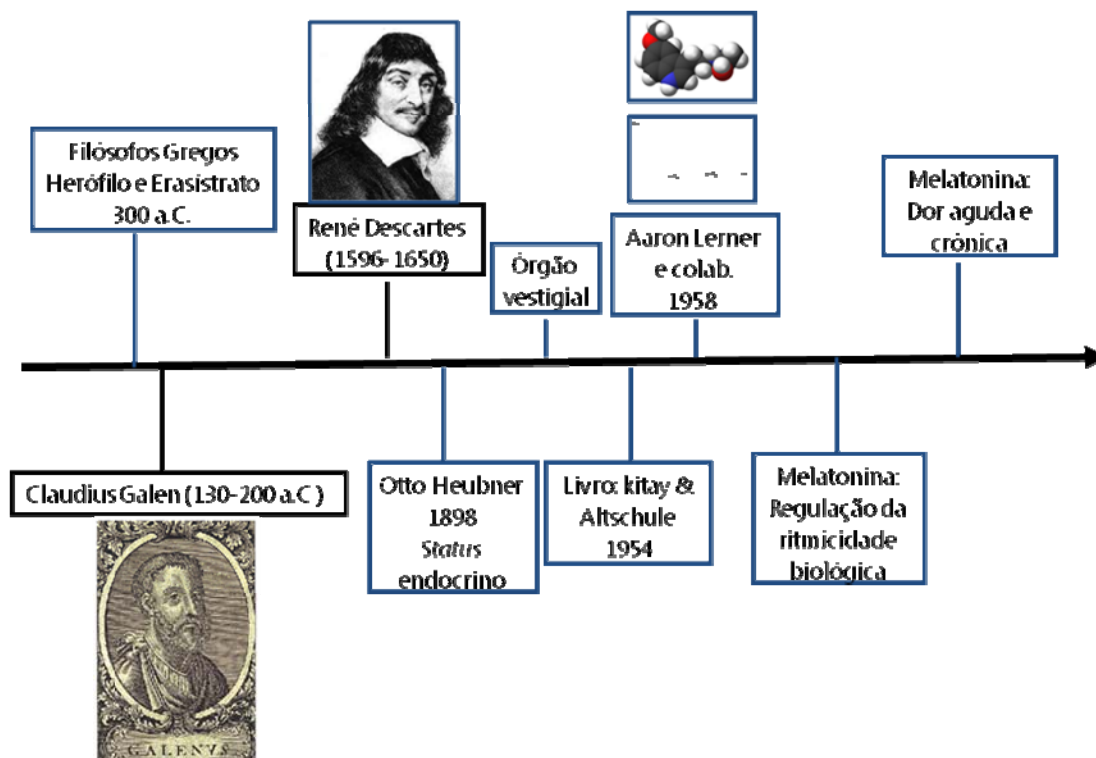


Fig. 7 - Linha temporal da glândula pineal e surgimento do estudo da melatonina.

Em mamíferos, a glândula pineal é a principal responsável pela transdução do fotoperíodo ambiental em sinalização hormonal endócrina. Melatonina, hormônio liberado durante o escuro, sinaliza a existência e a duração desse período. Portanto, sinaliza a alternância entre claro/escuro e entre as estações do ano. A produção de melatonina pela pineal aumenta em cerca de 60 a 100 vezes durante a noite, sendo considerada a expressão hormonal do relógio biológico. Esse sistema possibilita a antecipação de funções biológicas internas a eventos cíclicos ambientais, sendo a adaptação às variações desses estímulos oscilatórios externos controlada por hormônios sinalizadores, como a melatonina. Em algumas situações patológicas, a função pineal é suprimida e o organismo deixa de ser informado da existência do escuro. Estudos em animais sugerem que tanto o estresse psíquico quanto o físico podem produzir disfunções nesse eixo, cujo marcador de ciclo é a melatonina.

### 2.3.2 Melatonina - ação hipnótica

Melatonina é um importante regulador cronobiótico do ciclo sono-vigília. Melatonina exógena (0,1 – 10mg) é capaz de reduzir a temperatura corporal, alterar a curva de resposta dependente de fase à luz e diminuir a latência para o início do sono (Gilbert *et al.*, 1999). A supressão de melatonina noturna em sujeitos mantidos em privação de sono diminui a sonolência. Em indivíduos idosos, para os quais a piora do sono está ligada à diminuição da produção de melatonina, protocolos que restauram seu pico noturno através da administração exógena (3mg/dia) promovem melhora do quadro. No entanto, em idosos não insones, ela não interfere no sono, mesmo que eles apresentem um pico de melatonina menor do que o de indivíduos adultos normais (Wurtman, 2000). Assim, a administração da melatonina exógena possui propriedades circadianas hipnóticas dependentes de fase, permitindo a consolidação da melhora do sono fora da fase que ocorre com a secreção da melatonina endógena, durante a noite circadiana (Wyatt *et al.*, 2006).

### 2.3.3 Melatonina, dor e ação terapêutica

Melatonina é uma molécula notável, com diversas funções fisiológicas. Alguns de seus efeitos são mediados pelos receptores, enquanto outros dependem direta e indiretamente dos radicais livres. Entre os muitos efeitos da melatonina, inclui-se a ação antinociceptiva. Glutamato, ácido gama-aminobutírico e, particularmente, a neurotransmissão opioide têm demonstrado estar envolvidos na analgesia da melatonina. Resultados usando os antagonistas dos receptores de melatonina apoiam a participação de seus receptores na analgesia (Srinivasan *et al.*, 2010). Uma possibilidade do efeito antinociceptivo da melatonina envolve a ativação de centros supraespinhais (Morgan, 1994; Yu, 2000) e a inibição do fenômeno *windup* (Morgan, 1994). Essa hipótese é suportada por dados de modelos experimentais de dor aguda e crônica, incluindo a dor aguda inflamatória, em que a melatonina foi administrada por via oral e por via intratecal (Cuzzocrea, 1997; Yu, 2000; Raghavedra, 2000). Nos estudos citados, a antinocicepção dose dependente foi observada em roedores. A melatonina produz marcado efeito anti-inflamatório em locais periféricos inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Cuzzocrea, 1997;2001). No entanto, mais estudos são necessários para determinar os mecanismos pelos quais a melatonina exógena modula circuitos nociceptivos. Como a melatonina exógena ignora a enzima AA- NAT, pode permitir a recuperação da atividade enzimática (Scheer, 2005), o que explicaria o efeito da melatonina em restaurar a relação temporal normal entre o período de sono e outros ritmos circadianos do sistema, que são alteradas em pacientes com dor crônica (Claustrat, 2005; Cutolo, 2008).

Além do seu efeito analgésico, a melatonina tem efeito na modulação afetiva e no ciclo sono-vigília (Foo & Mason, 2003). Esse efeito multifacetado torna a melatonina uma opção terapêutica atrativa em patologias que cursam com ruptura do sistema temporizador endógeno, associada com dor, inflamação e alterações do ritmo sono-vigília. Tais efeitos

foram observados primeiramente em humanos nas condições de dor aguda (Caumo *et al.*, 2007; 2009) e por outros autores em modelos de dor experimental com animais (El-Shenawy *et al.*, 2002). Suas doses como coanalgésico nos poucos estudos em humanos variaram de 3 – 10 mg/dia (Zhdanova, 2001). Seu uso em pacientes fibromiálgicos, na dose de 3mg/dia, por 30 dias, melhorou a dor, a fadiga e a qualidade do sono (Citera *et al.*, 2000). Os possíveis mecanismos pelos quais a melatonina pode interferir nos processos inflamatório e algogênico são: i) inibição da produção de óxido nítrico e redução da expressão da enzima óxido nítrico sintetase; ii) ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B; iii) redução da expressão da enzima óxido nítrico sintase em nível transcricional; iv) redução dos níveis de prostaglandinas e da expressão da ciclo-oxigenase-2; e v) redução do recrutamento de polimorfonucleares no sítio inflamado (Cuzzocrea, 2001). Também o efeito analgésico da melatonina é provavelmente secundário à ação em receptores específicos do tipo M1 e M2 (Caumo *et al.*, 2007). O modelo conceitual das relações entre melatonina exógena e SDM está esquematizado na figura 8. Este modelo mostra os locais de atuação da melatonina exógena.

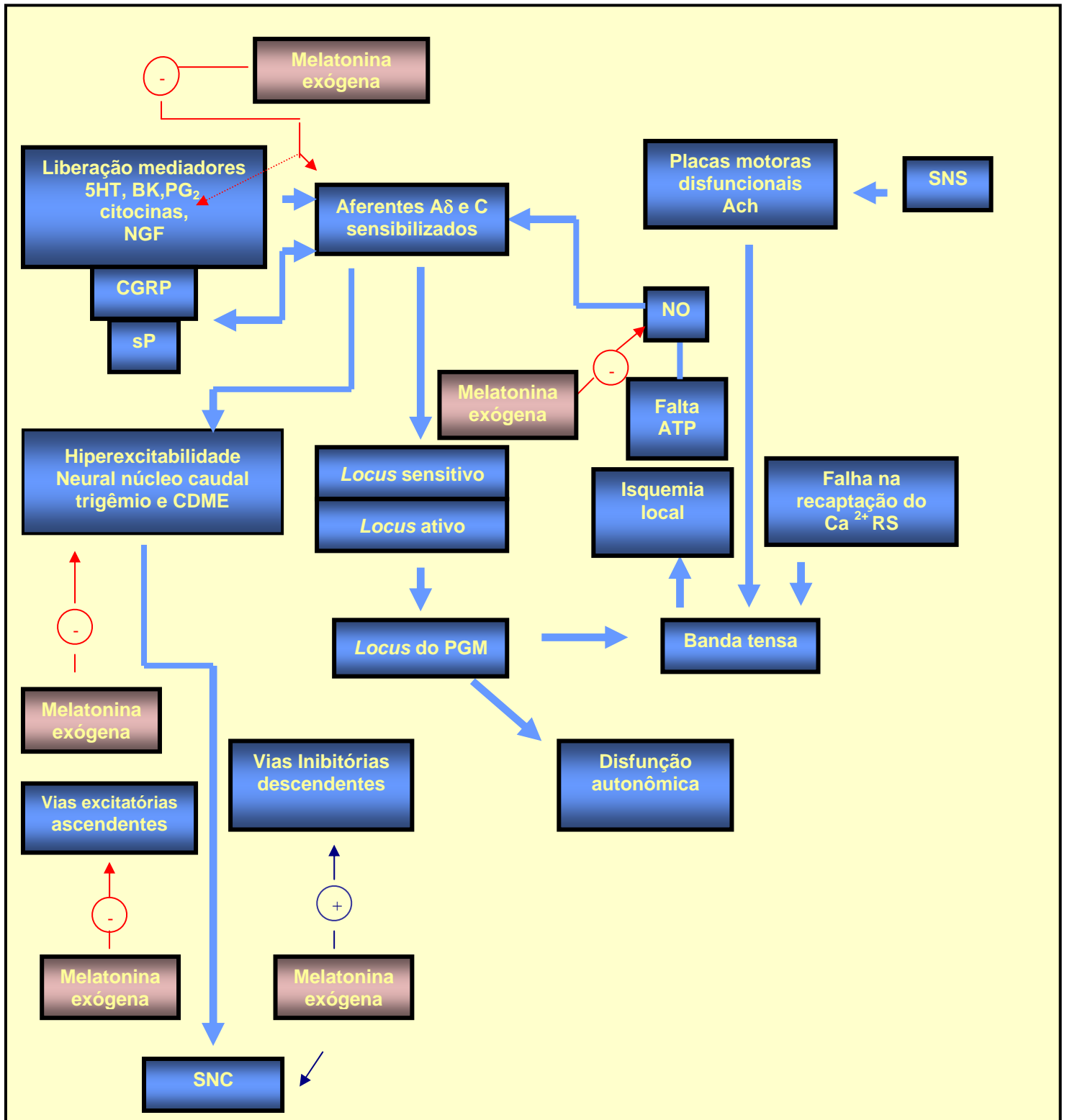


Fig 8 - Modelo conceitual das relações entre melatonina exógena e síndrome dolorosa miofascial construído a partir da base teórica que sustenta este estudo.

### **3 JUSTIFICATIVA**

### 3 JUSTIFICATIVA

A SDM é muito prevalente no âmbito da atenção primária e pouco responsiva aos métodos terapêuticos convencionais. A reduzida resposta terapêutica pode dever-se à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos dos métodos diagnósticos e à consequente aplicação de medidas que não alcançam as principais vias deste processo de doença. O eixo imunopineal, que integra a função dos sistemas adrenérgico, imunológico e da glândula pineal, possivelmente represente uma das principais vias implicadas na fisiopatologia das dores crônicas musculoesqueléticas. A glândula pineal é diretamente regulada pelo sistema nervoso simpático, sendo plausível supor que disfunções desse sistema autonômico, por estresse físico ou psíquico, determinem alterações no eixo imunopineal, expressas como disfunções do ritmo circadiano. Tendo em conta as insatisfatórias taxas de sucesso terapêutico alcançadas com as abordagens clássicas e a relevância social do problema, se justificam estudos inovadores nesta área. Apesar dos milhões de dólares gastos com tratamento de dor, estudo realizado nos EUA demonstrou que 4 de cada 10 pessoas com dores crônicas moderadas a severas relatavam alívio inadequado há pelo menos 5 anos. Embora não disponhamos de dados estatísticos no Brasil, eles certamente seriam alarmantes. Portanto, o estudo da melatonina como um agente terapêutico no tratamento de condições dolorosas crônicas que apresentam em seu curso cronopatológico sinais e sintomas de disfunção do eixo imunopineal, poderá representar um grande avanço no diagnóstico e no manejo dessas condições, prevenindo as nefastas consequências da dor crônica.



## **4 MARCO TEÓRICO**

#### **4 MARCO TEÓRICO**

Estudos apontam que as alterações clínicas observadas na SDM e a característica presença de pontos-gatilho miofasciais são decorrentes de múltiplas disfunções orgânicas segmentares e teciduais, ou seja, alterações metabólico-energéticas nos tecidos locais, atividade elétrica espontânea em placas motoras e possivelmente uma alteração do fluxo neural nos segmentos medulares relacionados. Sabe-se que na gênese da disfunção miofascial existem vários fatores extrínsecos aliados a fatores intrínsecos que influenciam na manifestação clínica desta desordem musculoesquelética, levando a um quadro de encurtamento muscular, com áreas potencialmente geradoras de dor referida à distância, fadiga muscular e disfunção sensitiva/motora/autônômica que interferem na regularização da inervação recíproca (músculos agonistas/antagonistas), além de contribuir para a desestabilização de outros fatores inerentes ao processo de evolução natural da dor crônica.

A SDM tem sido pouco responsiva aos tratamentos convencionais. Possivelmente por sua ação pleotrófica, a melatonina, como agente terapêutico, tem apresentado efeitos cronobiótico, antioxidante, hipnótico, ansiolítico, analgésico e anti-inflamatório.

## **5 OBJETIVOS**

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do uso de melatonina, na dose de 5mg por via oral, em pacientes com dor miofascial crônica facial.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o impacto do efeito de melatonina, ciclobenzaprina e placebo por meio dos seguintes desfechos:

- Nível de dor diária relatada na escala análogo-visual
- Limiar de dor à algometria de pressão
- Consumo diário de analgésicos
- Qualidade diária do sono

## **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuña-Castroviejo D, Escames G, Macías M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Arauzo M, Montes R. Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 1995;19:57-63.
- Acuña-Castroviejo D, Escames G, López LC, Hitos AB, León J. Melatonin and nitric oxide: two required antagonists for mitochondrial homeostasis. *Endocrine* 2005; 27:159-168.
- Affaitati G, Vecchiet F, Lerza R, De Laurentis S, Iezzi S, Festa F, Giamberardino MA. Effects of topical diclofenac (DHEP plaster) on skin, subcutis and muscle pain thresholds in subjects without spontaneous pain. *Drugs Exp. Clin. Res* 2001;27:69–76.
- Barreca T, Siani C, Franceschini R, Francaviglia N, Messina V, Perria C, Rolandi E. Diurnal betaendorphin changes in human cerebrospinal fluid. *Life Sci* 1986; 38:2263–2267.
- Barrett. T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci* 2000; 66: 467-476.
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain 1996; 65:259-264.
- Bengtsson, A., Henriksson, K., Larsson, J. Reduced high energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:817–821.
- Bonica JJ. Management of myofascial pain syndromes in general practice. *Am Med Assoc.* 1957;164:732-8.
- Borg-Stein J, Simons DG. Focused Review: Myofascial pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:S40-47.
- Cairns BE, Mann MK, Mok E, Dong XD, Svensson P. Diclofenac exerts local anesthetic-like actions on rat masseter muscle afferent fibers. *Brain Res.* 2008;1194:56-64.

- Carlsson G.E, LeResche, L. Epidemiology of temporomandibular disorders. In: Sessle, B., Bryant, P., Dionne, R. (Eds.), *Temporomandibular Disorders and Related Pain Conditions*. IASP Press, Seattle, WA, 1995. pp. 497–506.
- Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, Ribeiro DF, Hidalgo MP. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007;105:1263-1271.
- Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain* 2009; 10:100-108.
- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 2:140-75.
- Chu J. Twitch-obtaining intramuscular stimulation (TOIMS): Effectiveness for long-term treatment of myofascial pain related cervical radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78(9):1042.
- Cipolla-Neto J, Afeche S. Glandula Pineal in <[www.dfs.uem.br/Joomla/index.php?option=com](http://www.dfs.uem.br/Joomla/index.php?option=com)> disponível em maio de 2010.
- Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:9-13.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9:11-24.
- Couto CLM, Caumo W.. Eficácia da Estimulação intramuscular (EIM) no Tratamento da Dor Miofascial crônica. 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- Cummings M, Baldry P. Regional myofascial pain: diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21:367-387.
- Cutolo M, Straub RH, Buttgereit F. Bedside rheumatoid arthritis: translation from bench to Circadian rhythms. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 905-908
- Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabó C: Protective effect of melatonin in carrageen-induced models of local inflammation: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res* 1997;23:106-116.
- Cuzzocrea S, Tan DX, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP, Reiter RJ: The protective role of endogenous melatonin in carrageenan induced pleurisy in the rat. *FASEB J* 1999;113:1930-1938.
- Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, Britti D, De Maio M, Caputi AP. Absence of endogenous interleukin-10 enhances the evolution of murine type-II collagen-induced arthritis. *Eur Cytokine Netw.* 2001;12:568-580.
- Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital* 2004;24:279–285.
- Domingues-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia M, Ferrer J, de laRosa A, Vargas M, Reiter RJ. Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine* 2004;2:89–93.
- Drangsholt, M, LeResche, L. Temporomandibular disorder pain. In: Crombie, I.K., Croft, P.R., Linton, S.J., LeResche, L., Von Korff, M. (Eds.), *Epidemiology of Pain*. IASP Press, Seattle, WA, 1999, pp. 497–506.
- Dubocovich ML. Melatonin receptors are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:5–56.



- El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res* 2002;46:235-243.
- Escames G, León J, Macías M, Khaldy H, Acuña-Castroviejo D. Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats. *FASEB J* 2003;17:932-934.
- Esposti D, Esposti G, Lissoni P, Parravicini L, Fraschini F. Action of morphine on melatonin release in the rat. *J Pineal Res.* 1988;5(1):35-9.
- Fernandes PACM, Cecon E, Markus RP, Ferreira Z. Effect of TNF- $\alpha$  on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a —feedback□ of the immune response on circadian timing. *J Pineal Res* 2006;41:344–350.
- Foo H, Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev.* 2003;7:145-154.
- Fishbain, DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic Pain-Associated Depression: Antecedent or Consequence of Chronic Pain? A Review. *Clin J Pain* 1997; 13: 116-137.
- Fisher AA. New injection techniques for treatment of musculoskeletal pain. In: Rachlin ES, Rachlin IS, editors. *Myofascial Pain and Fibromyalgia. Trigger Point Management*. St. Louis: Mosby; 2002, p.403-419.
- Fishman SM, Ballantyne J C, Rathmell J P. *Bonica's Management of Pain*. 4th ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 2009.
- Fricton JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:615-623.
- Fricton JR. Myofascial pain. *Bailliers Clin Rheumatol* 1994; 8:857-80.

- Gaffori O, Geffard M, van Ree JM. des-Tyr1-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides*. 1983;4:393-5.
- Gal PLM, Kaziana HHS, Lin TY, Teixeira MJ, Correa CF. Síndrome miofascial. Abordagem fisiátrica. *Arq Bras Neurocirurg* 1991;10: 181-187.
- Galer BS, Rowbotham M, Perander J, Devers A, Friedman E, Topical diclofenac patch relieves minor sports injury pain: results of a multicenter controlled clinical trial. *J. Pain Symp. Manag.* 2000; 19:287–294.
- Ge HY, Fernández-de-las Peñas C, Arendt-Nielsen L. Sympathetic facilitation of hyperalgesia evoked from myofascial tender and trigger points in patients with unilateral shoulder pain. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117:1545-1550.
- Gerwin RD. The management of myofascial pain syndrome. *J Musculoskel Pain* 1993; 1:83-94.
- Gilbert SS, van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol.* 1999;;514:905-14.
- Gorska J. Effects of back pain treatment with tizanidine. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005;7:306-309.
- Govitrapong P, Pariyanonth M, Ebadi M. The presence and actions of opioid receptors in bovine pineal gland. *J Pineal Res.* 1992;13:124-32.
- Gunn CC, *Radiculopathic Pain: Diagnosis and Treatment of Segmental Irritation or Sensitization.* *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997; 5: 119-134.
- Hanten WP, Olsen SI, Butts NL, Nowicki AL. Effectiveness of a home program of ischaemic pressure followed by sustained stretch for treatment of myofascial trigger points. *Physical Therapy* 2000; 80:997-1003.

Headley BJ. Assessing surface EMG. Rehab Manag. 1992;5:87-91.

Hoheisal U, Mense S, Simons D, Yu X-M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neuroscience Letters* 1993; 153:9-12.

Hong C-Z, Chen Y-C, Pon CH, Yu J. Immediate effects of various physical medicine modalities on pain threshold of the active myofascial trigger points. *J Musculoskel Pain* 1993; 1:37-52.

Hong C-Z. Pathophysiology of myofascial trigger point. *Jornal of the Formosan Medical Association* 1996; 95:93-104.

Hong CZ. New trends in myofascial pain syndrome. *Chinese Medical Journal* 2002;65:501-512.

Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:863-72.

Hsuch TC, Yu S, Kuan TS, Hong CZ. Association of active myofascial trigger points and cervical disc lesions. *J Formos Med Assoc* 1998; 97:174-80.

Hubbard, D., Berkhoff, G., 1993. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 18, 1803–1807.

Jaeger B, Reeves JL. Quantification of changes in myofascial trigger point sensitivity with the pressure algometer following passive stretch. *Pain* 1986; 27:203-210.

Jansen KL, Faull RL, Dragunow M. NMDA and kainic acid receptors have a complementary distribution to AMPA receptors in the human cerebellum. *Brain Res*. 1990;532:351-4.

- Laurido C, Pelissie T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernandez A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport* 2002;13: 89–91.
- Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial Trigger Points. *Anesthesiology Clin* 2007; 25:841–851.
- Leite FM, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EM. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD006830.
- León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res* 2005; 38:1–9.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y "Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands.". *J Biol Chem* 1960; 235: 1992-7.
- Letchuman R, Gay RE, Shelerud RA, VanOstrand LA. Are tender points associated with cervical radiculopathy? *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1333-7.
- Lewit K, Simons D. Myofascial pain: relief by postisometric relaxation. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 452–456.
- Macdonald AJ. Abnormally tender muscle regions and associated painful movements. *Pain*. 1980;8(2):197-205.
- Maixner W. Myogenous temporomandibular disorder: a persistent pain condition associated with hyperalgesia and enhanced temporal summation of pain. In: Brune K, Handwerker HO, editors. *Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications*, vol. 30. Seattle: IASP Press; 2004. pp. 373–386.

- Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 12:2209-15.
- Mayo JC, Sainz RM, Tan DX et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol* 2005;165:139–149.
- Mense S. Biochemical pathogenesis of myofascial pain. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996; 4:145-162.
- Mense S. Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1997;8:23-53.
- Moloy RE. Myofascial Pain Syndrome. In: Benzon, Raja, Molloy, Liu, Fishman, eds. *Essential of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. Philadelphia: Elsevier 2005;366-370.
- Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316:333–338.
- Morgan PJ, Barret P, Howell E, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 1994;24:101–146.
- Njoo KH, Van der Does E. The occurrence and inter-rater reliability of myofascial trigger points in the quadratus lumborum and gluteus medius: a prospective study in non-specific low back pain patients and controls in general practice. *Pain*. 1994;58:317-23.
- Okeson JP *Dores bucofaciais de Bell – Tratamento clinico da dor bucofacial.* , 6nd ed., São Paulo: Quintessence, 2006.

- Paulson PE, Casey KL, Morrow TJ. Long-term changes in behavior and regional cerebral blood flow associated with painful peripheral mononeuropathy in the rat. *Pain* 2002;95:31-40.
- Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005;25:403-411.
- Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MMS, Markus R. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes)—melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J Pineal Res* 2006;41:136–141
- Quintner J, Cohen M., 1994. Referred pain of peripheral nerve origin: na alternative to the myofascial Pain construct. *The Clinical Journal of Pain* 10, 243–251.
- Raghavedra V, Agrewala JN, Kulkarni SK: Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induce thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur Pharmacol* 2000;395:15-21.
- Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford SB. Reliability of the pressure algometer as a measure of myofascial trigger point sensitivity. *Pain*. 1986;24:313-21.
- Sakata RK, Issy AM. *Dor - guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM*. 2nd ed., São Paulo: Manole, 2008.
- Scheer FA, Cajochern C, Turek FW, Czeisler CA. Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms. In: *Principles B. C. P. Koch et al. and Practice of Sleep Medicine*, 4th edn, eds Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2005; 395–405
- Schiffman EL, Friction JR, Haley DP. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc* 1990;120: 295-303.

See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician* 2008;78:365-370.

Sessle BJ, Greenwood LF. Inputs to trigeminal brain stem neurones from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues: I. Responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res.* 1976; 26;117:211-26.

Simons D. Single-muscle myofascial pain syndromes. In: Tollison CD, Satterthwaite CD, Tollison J, editors. *Handbook of pain management*. 2nd edition. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1994. p. 539–55.

Simons DG. The nature of myofascial trigger points. *Clin J Pain.* 1995;11:83-4.

Simons, DG. Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996;4:93–121.

Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, vol 1: Upper Half of Body, 2nd ed.*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.

Simons DG. Do endplate noise and spikes arise from normal motor endplates? *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:134–40.

Simons DG, Hong C-Z, Simons LS. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:212–22.

Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor orofacial – diagnóstico, terapêutica e qualidade de vida*. Paraná:Maio, 2001.

Skootsky SA, Bernadette J, Oye RK. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med* 1989; 151:157-160.

Sola AE, Bonica JJ. Myofascial pain syndromes. *In*: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. Bonica's management of pain. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p 530-542.

Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, Cardinali DP. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull.* 2010;;81:362-71.

Strouse TB. The Relationship Between Cytokines and Pain/Depression: A Review and Current Status. *Current Pain and Headache Reports* 2007; 11:98–103

Teixeira MJ, Yeng LT, Kaziyama HHS. Dor síndrome dolorosa miofascial e dor músculo-esquelética. São Paulo: Roca, 2008.

Vaeroy H, Sakurada T, Forre O, Kass E, Terenius L. Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). *Journal of Rheumatology* 1989; 16 (suppl. 19):94-97.

Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD004252.

Wang Sj, Liu Hc, Fuh JI, Liu Cy, Wang Pn, Lu Sr. Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain* 1999;82:239-43.

Wolfe F, Simons DG, Fricton J, Bennett RM, Goldenberg DL, Gerwin R, Hathaway D, McCain GA, Russell IJ, Sanders HO, et al. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol.* 1992; 19:944-51.

World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium: report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: WHO 2003.



Wu FS, Yang YC, Tsai JJ. Melatonin potentiates the GABA (A) receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 1999;260:177–180.

Wu FS, Yang YC, Tsai JJ. Noncompetitive inhibition of the glycine receptor-mediated current by melatonin in cultured neurons. *Brain Res* 2000;881:208–211.

Wurtman RJ. Age-related decreases in melatonin secretion--clinical consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2135-6.

Wyatt JK, Dijk DJ, Ritz-de Cecco A, Ronda JM, Czeisler CA. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep* 2006;29:609-18.

Xian-Min Y, Hoheisel U, Mense S. Effect of a novel piperazine derivative (CGP 29030A) on nociceptive dorsal horn neurons in the rat. *Drugs and Experimental Clinical Research* 1992; 17:447-459.

Yap E-C, Myofascial Pain – A Overview. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:43-8.

Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC: The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403:49-53.

Zhdanova LV et al. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001; 86: 4727 – 4730.

**7 ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA  
REVISTA PAIN**

**Efficacy of Melatonin in Treating Myofascial Face Pain:  
A Double-Blind,  
Randomized, Placebo-Controlled Study**

**Efficacy of melatonin in treating myofascial face pain: A Double-Blind,  
Randomized, Placebo-Controlled Study**

Liliane Pinto Vidor, DDS, MSH<sup>1</sup>; Iraci da Silva Lucena Torres, Phm, PhD<sup>1, 3</sup>; Izabel Cristina Custódio de Souza, Biol., PhD<sup>1</sup>; Andressa de Souza, Phm., MsH<sup>1</sup>; Bernardo Detânico, BME, MSH<sup>1</sup>; Wolnei Caumo, MD, PhD<sup>1,3</sup>

*Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)<sup>1</sup>; Anesthetist, Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)<sup>2</sup>; and Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil<sup>3</sup>*

From the Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Porto Alegre, Brazil

Short title: **Efficacy of melatonin in treating myofascial pain**

The number of text pages in the entire manuscript (including figures and tables): 33

The number of tables: 2

The number of figures: 4

*Correspondence and reprints should be addressed to:*

*Wolnei Caumo MD, PhD*

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Laboratory of Chronobiology – Chronopharmacology and Pain division*

*Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003*

*Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS – Phone (51) 3359.8083*

*E-mail: caumo@cpovo.net*

## **Abstract**

Myofascial pain can be disabling and therapeutically challenging because of the inefficacy of traditional pain treatments. A randomized, controlled trial was conducted with 45 females, aged 18 to 40 years who presented myofascial pain according to the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorder (RDC/TMD) guidelines. The efficacy of oral melatonin was evaluated in reducing pain and improving both the pain pressure threshold (PPT) and sleep quality. Participants were randomized to receive 5 mg/day melatonin, 5 mg/day cyclobenzaprine, or a placebo during a four-week period. The absolute effect of interventions, presented as ES (effect size) on pain for melatonin *vs.* placebo was 2.08 (1.17 to 2.97) and for cyclobenzaprine *vs.* placebo -1.25 (0.45 to 2.06)], respectively. The Number of Patients Needed to be Treated (NNT) to prevent moderate to intense pain was 3 (95% CI, 2 to 4) and 18 (95% CI, 9 to  $\infty$ ) in the melatonin and cyclobenzaprine groups, respectively compared to the placebo. The ES on the PPT for melatonin *vs.* placebo and cyclobenzaprine *vs.* placebo was 2.72 (1.69 to 3.75) and 1.01 (0.23 to 1.79), respectively. The ES on the Visual Analog Sleep Quality Scale (VASQS) scores used to assess how they felt when they woke up during the treatment period for the melatonin *vs.* placebo were 2.47 (1.49 to 3.45) and 1.01 (0.23 to 1.79), respectively. Melatonin was more effective than the placebo for improving myofascial face pain, and both treatments were more effective than the placebo for improving PPT and sleep quality.

**Keywords:** Myofascial Pain; melatonin; cyclobenzaprine; pain threshold

## **Introduction**

Myofascial pain is commonly reported in patients with chronic musculoskeletal disorders. In the masticatory muscles, pain or tenderness from palpation is a common complaint [22]. Pain tenderness from palpation is identified in nearly 90% of patients with temporomandibular disorders (TMD) [47]. Physical examination is usually performed to confirm the diagnosis. The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) questionnaire is commonly applied. RDC/TMD is a standardized examination method that classifies patients into one or more subgroups of TMD (group I: muscle disorders, group II: disc displacement, and group III: arthralgia, osteoarthritis, and osteoarthrosis). The results of palpation play a dominant role in the classification of these patients in group I of RDC/TMD [22]. Although initial treatment may include medication in the primary care context, few randomized clinical trials (RCTs) have been published on drug therapy for myofascial pain. Currently, clonazepam and cyclobenzaprine are drug treatments used for treating myofascial pain [14]. Drug treatments are generally viewed as supplementary treatments to mechanical and physical interventions because of the treatments' ineffectiveness on peripheral pain thresholds [2].

Melatonin, a methoxyindole synthesized from tryptophan and secreted principally by the pineal gland, has several putative functions that make it an attractive adjuvant for treating chronic pain, such as musculoskeletal pain. Melatonin helps regulate circadian rhythms, produce hypnotic, anxiolytic, analgesic, anti-inflammatory, and has antioxidative effects [7,8,23,28]. It also plays an important role in pain regulation since it exerts actions in several pathways involved in pain mechanisms, such as: (i) in membrane-signaling pathways, (ii) in nuclear signaling pathways, (iii) in receptor-independent radical scavenging functions, (iv) in inhibiting of the release of

proinflammatory cytokines on peripheral sites, and (v) in modulatory functions on opioid and gamma-aminobutyric acid (GABA)-ergic systems [38].

Although the effects of melatonin have been demonstrated for the treatment of acute pain [7,8] and in one study on patients with fibromyalgia [9], its clinical impact on pain relief and threshold has not been widely explored. Thus, this study was designed to test the hypothesis that melatonin is effective compared to cyclobenzaprine and placebo treatments. The effect of melatonin on PPT (pain pressure threshold) and sleep quality was examined.

## **2. Methods**

### **2.1. Design overview, setting, and participants**

This study was approved by the Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participants were first screened by telephone using a structured questionnaire (n=359). The participant flowchart is shown in Fig. 1. Forty-five women who gave written informed consent were enrolled and randomly allocated in a double-blind, parallel, placebo-controlled study. All participants were females, ages 18 to 40 years, who presented diagnostic criteria of myofascial pain according to the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular disorder (RDC/TMD) guidelines (Group I - muscle disorders) [22]. Additionally, they needed to have a mean pain score equal to 3 cm or more on the visual analogue scale (VAS), as recorded in their pain diary logs (possible scores on this VAS range from 0 to 10 cm) within seven days before beginning treatment.

Patients were excluded if they had active caries lesions, pulpal lesions, urgent treatment for TMD, osteoarthritis of the temporomandibular joint, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, neurologic deficits, primary radiculopathy, history of psychiatric disorder or with positive screening (scores > 8) for minor psychiatric disorders (somatic symptoms, depressive moods, depressive thoughts, and decreased energy) on the World Health Organization's (WHO) Self-

Reporting Questionnaire (SRQ-20) [37], and or if they had language difficulties. Also, were excluded those that had a history or were currently using psychotropic drugs, habitual use of anti-inflammatory steroids, anticonvulsants, and other drugs with contraindications to the use of paracetamol, hypersensitivity to cyclobenzaprine, urinary retention, glaucoma, heart disease, or hyperthyroidism. Additionally, due the oil-solubility of melatonin, patients with a body mass index (BMI) higher than 27 kg/m<sup>2</sup> were excluded. Also excluded were those with one or more of the following group diagnoses according to RDC/TMD guidelines [22]: disc displacement (Group II), arthralgia, osteoarthritis, and osteoarthrosis (Group III).

## **2.2. Clinical assessment and diagnosis**

The anamnesis data and clinical examination were conducted according to RDC/TMD [22] with the adoption of the internationally accepted standard of the Portuguese/Brazil version. Clinical assessment was made by a trained investigator who received RDC/TMD calibration training by a gold-standard examiner. The diagnostic criteria of myofascial pain according RDC/TMD were the following: patients reported pain or ache in the jaw, temples, face, preauricular area, or inside the ear at rest or during function; pain reported by the subject in response to palpation of three or more of the following muscle sites (right and left sides were counted as separate sites for each muscle): the posterior temporalis, the middle temporalis, the anterior temporalis, the origin of the masseter, the insertion of the masseter, the posterior mandibular region, the submandibular region, the lateral pterygoid area, or the tendon of the temporalis; at least one of the painful sites must be on the same side as the complaint of pain. Also, they could present myofascial pain with limited opening of the mouth, with pain-free unassisted mandibular opening of less than 40 mm, or a maximum assisted opening (passive stretch) of 5 or more mm greater than pain-free unassisted opening.

## **2.3. Sample size justification**

We chose our sample size to have sufficient statistical power to appropriately test the hypothesis of interest with the primary outcome of pain intensity reported on the VAS. For the initial power analysis, fifteen randomized participants per treatment group were estimated to provide a statistical power of more than 80% (with a two-tailed  $\alpha$  level of 0.05) for detecting statistical significance of an absolute effect of interventions presented as effect sizes [(ES) higher than 1], with the range corresponding to a reduction in pain intensity with melatonin and/or cyclobenzaprine [11]. The power of this study, considering the multiple primary outcomes (pain intensity, pain threshold and analgesics use), exceeds 80% in detecting a difference between treatment groups of 50% an absolute effect between the three groups (average SD = 2) at  $\alpha$  error of 0.01.

#### **2.4. Randomization**

Participants were assigned to one of the three groups using a blocked randomization scheme and appropriate statistical Random Allocation Software. The groups were (1) melatonin (Sigma Chemical; St Louis, MO), (2) placebo, and (3) cyclobenzaprine (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; Ridgefield, CT). A fixed block size of 9 was used to ensure that equal numbers of participants were randomized into the three treatment groups with the same independent probability of being included in either group. Before the recruitment phase the envelopes containing all protocol materials were prepared and numbered sequentially. They were grouped so that the contents of each sealed envelope contained the allocated treatment. A random number was assigned to each envelope. The envelopes were opened sequentially by a pharmacy technician who prepared and delivered the tablets. During the entire protocol timeline, blinding, and randomization were undertaken by two investigators who were not involved in patient evaluation. Other individuals involved in patient care were unaware of the treatment group to which the patient belonged.



## **2.5. Interventions**

All patients received treatment at night for 28 consecutive days. To control the use of medication, we employed the following strategies: *i*) a researcher counted the number of tablets each week during the study period; *ii*) the patients could make a diary entry if they failed to use the medication; and *iii*) as all staff and patients had blinding of the treatment, blood samples were collected from all patients prior to treatment. A second blood sample was collected two hours after the patient took one tablet of medication (5 mg melatonin, 5 mg cyclobenzaprine or placebo) according to randomization. These blood samples were centrifuged in plastic tubes for 10 min at  $3500 \times g$  at  $4^{\circ}\text{C}$ , and the serum was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for hormone assays. When the blinding had been opened, we checked the amount of serum melatonin only in the melatonin-treated samples as a quality control measure in the assessment of bioavailability. The mean  $\pm$  SD of serum melatonin levels prior to treatment and two hours after oral medication in the third week of the treatment period were  $13.93 \pm 3.43$  and  $3784.03 \pm 2251.34$ , respectively. Serum melatonin was determined by ELISA, using commercial kits purchased from MP Biomedicals, Inc (Irvine, California, USA). The procedure followed the basic principle for competitive immunoassays, and the measurements accurately reflected the melatonin concentration of serum melatonin [42]. The detection limit of this assay was 300 pg/mL.

## **2.6. Supplementary analgesic use**

All patients were permitted to use supplementary acetaminophen to relief their pain, if necessary.

## **2.7. Stretching Exercises and Post-isometric relaxation (PIR)**

All the participants were instructed to practice stretching exercises and post-isometric relaxation as a self therapy in home program. The stretching technique was applied to the masseter and cervical muscles, as described by Simons and Travell [45]. Ice was applied in parallel sweeps before stretching to cover the entire muscle involved, as well as the entire temporomandibular area to achieve full muscle length. Passive lengthening of the muscle tissue, without pain, was repeated three times for 30 s each time. The PIR technique was applied to the orofacial muscles, as described by Lewit [36]. In Lewit's technique, the hypertonic muscle is passively lengthened to its resistance barrier and then isometrically contracted, using only 10–20% of its strength, for 5–10 s. After the contraction, the patient completely relaxes, and the practitioner moves the limb to the new resistance barrier, removing any slack, but not stretching the muscle tissue. This process was repeated five times at least twice daily throughout the study period.

## **2.8. Outcomes and follow-up**

The primary outcomes were pain, as assessed by diaries of pain scores, the amount of analgesics used during the treatment period, and the PPT. The secondary outcome was sleep quality, which was assessed daily by how well the patients felt when they awoke and by their daily self-reported sleep quality of the previous night compared to their habitual sleep.

(1) The intensity of pain was measured by a 10-cm VAS [43]. VAS scores ranged from no pain (zero) to worst possible pain (10 cm). The absolute effects presented as effect sizes (ES) of the treatments, were calculated from the following equation [(mean scores reported in the VAS pain diary from treatment epochs to the first week after ending treatment in the melatonin or cyclobenzaprine groups)] minus [(mean scores reported in the VAS from treatment epoch to the first week after ending treatment in the placebo group)], and this was divided by the SD of the control group of participants at post treatment [30,31].

(2) Analgesics used during the treatment period were assessed from diary entries of analgesic intake (acetaminophen), which were assessed in each treatment section. The total analgesic doses taken after the beginning of treatment to the first week after ending treatment were considered for the analysis.

(3) After the diagnosis of myofascial pain was in accordance with RDC/TMD guidelines [22], specific anatomic sites (anterior temporal muscle, masseter muscle origin, masseter muscle insertion, and masseter muscle belly) were again localized bilaterally through palpation by digital pressure in accordance with the RDC/TMD. These points were marked and transferred to face and head figures in the patient's clinical record in order to minimize re-marking errors during the subsequent evaluations. The PPT values were confirmed and quantified by pressure algometry using a Fisher's pressure algometer (Pain Diagnostics and Thermography, Great Neck, NY 11023) [25]. This is a hand-held instrument calibrated in kg/cm<sup>2</sup>, with a range of up to 10 kg/cm<sup>2</sup> graduated in 0.1 increments. It is activated by a metal rod, which is fitted with a 1-cm<sup>2</sup> rubber disk screwed onto the tip. Before application, the entire procedure was described in detail to the patient, who was instructed about the difference in the perception of pressure and the perception of the onset of pain. The patient was then instructed to verbally report when perception of the onset of pain. The tip of the algometer was applied over the marked area of maximum tenderness, perpendicular to the involved muscle. The examiner stabilized the algometer with one hand while applying pressure with the other. The pressure was gradually increased at a rate of 1 kg/s. To guarantee the reliability of the measurement, three successive readings were taken at intervals of 3-5 min. The average values of the readings were used. PPTs were measured at baseline (the first and at seven days), once a week during the treatment period, and one week after the end of the treatment [26,33]. The outcome was expressed as the percentage of pain threshold variation of the tenderness point with the lower threshold from the baseline to the end of the treatment.

(4) Sleep quality during the study period was assessed daily by the 10-cm visual analog sleep quality scale (VASQS). VASQS scores ranged from worst possible (zero) to best possible (10 cm). The patients answered three questions for the sleep diary using VASQS: a) In general, how did you feel when you woke up? b) Assess the sleep quality of the previous night compared to your habitual sleep? c) How well did you sleep last night?

(5) Sleep quality in the month prior to beginning the study was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [6]. The global scores ranged from 0 to 21.

(6) Depressive symptoms were assessed by the Beck Depression Inventory (BDI). The final scores varied from 0 to 63 [29].

(5) The refined version of the Rash analysis of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), adapted to Brazilian Portuguese [32], was used to measure anxiety. State anxiety (a situation-driven transient anxiety) and trait anxiety (stable personality disposition reflecting general level of fearfulness) were evaluated.

(7) Demographic data and medical comorbidity were assessed using a standardized questionnaire.

All tests used in this study were validated for the Brazilian population. Each patient was submitted to all tests in the presence of a previously trained evaluator.

## **2.9. Statistical analysis**

Participant characteristics and baseline measurements of all outcomes were compared across the three treatment groups using a one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post hoc test to analyze parametric variables. Categorical data were examined by the Cochran-Mantel-Haenszel Chi-square test to compare frequencies.

We used Generalized Estimating Equations (GEE) analyses with robust standard errors (SPSS 18.0) to account for the repeated-measures analysis of the primary outcome parameters (VAS pain scores, pain threshold from mechanical stimulation, and daily analgesic doses) and of

the secondary outcome parameters (sleep quality of the last night reported in VAS and how they felt when they woke up). The daily mean variables were analyzed by regression with repeated measures using GEE to take the multiplicity of inter-correlated values in each subject incorporating an exchangeable working correlation structure model. The analyses were performed including a term for interaction of the treatment groups (melatonin, cyclobenzaprine, and placebo) and study day. As the intervention focused on changes, the GEE models were conducted examining group differences over time which produced a model that demonstrated an interaction between the group *vs.* time, as well as specific group effects for the melatonin and cyclobenzaprine treatments compared with the placebo. Firstly, GEE models were conducted separately of each parameter of the primary and secondary outcomes to detect possible differences between treatment groups in the baseline epochs (daily assessment during a seven day period for pain level, sleep quality, and analgesic use) and pain threshold (assessments in the first and in the seventh days). Secondly, GEE models were conducted separately of each parameter of the primary and secondary outcomes to compare changes in the treatment epoch (total of 28 days) to the first week after ending the treatment plus 7 days. In the GEE models of the primary outcomes the VASQS score (How well did you sleep last night?) and the baseline measurement of each outcome were included as covariates. In the GEE models of the secondary outcomes, the scores of the Pittsburgh Scale was included as covariates. Results from the GEE analysis were expressed as a coefficient, 95% CI, and associated the *P* value [19]. Regarding effect sizes, Cohen's effect sizes were calculated, which indicate the strength of the relationship between the intervention and the observed outcome and allow for comparisons across studies. ES were interpreted as 0.20 for small, 0.50–0.60 for moderate, and 0.80 for large [11,12].

The magnitude of the effect of melatonin and cyclobenzaprine in VAS pain scores in the treatment epoch was demonstrated by the number of patients who needed to be treated (NNT). For this reason the VAS pain scores were classified into two groups: absence of pain or mild pain

(mean scores  $\leq 3$  cm); and moderate, intense, or worst possible pain ( $>3$  cm) [13]. Also, the patients were classified into two groups according to the VASQS scores (how they felt when they woke up): feeling bad or mild (mean scores  $\leq 7$  cm); and very well ( $>7$  cm). For the analyses, statistical significance was set at  $P < 0.05$  (two-tailed). Data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) and Excel.

### **3. Results**

#### **3.1. Patient characteristics**

Forty five patients were randomized into one of three groups, and one patient was subsequently withdrawn (Fig. 1). The patients' characteristics are summarized in Table 1. The demographic characteristics were similar for each group of patients assigned to melatonin, cyclobenzaprine, or placebo.

As estimated by the first GEE model, baseline data for the three groups were not statistically different when comparing the mean and SD values of the following parameters assessed during seven days before beginning treatment: VAS pain scores, pain threshold to mechanical stimulation, analgesic doses, sleep quality of the last night comparing to habitual sleep and how they felt when they woke up (all  $P$  values  $>0.05$ ) (Table 1).

#### **3.2. Between-group changes in efficacy on pain and pain threshold**

The effect of treatment on the primary outcome parameters is shown in Figures 2, 3 and Table 2. Changes in the VAS pain scores were shown in Figure 2. The GEE analysis revealed continuous drop over time in the pain scores ( $\chi^2=6.41; df=34; P=0.001$ ). Also, an interaction was found between the time and treatment group ( $\chi^2=4.78; df=34; P=0.001$ ) and an effect on the group treatment ( $\chi^2=6.81; df=2; P=0.03$ ). The results of the GEE analysis, showing associations between VAS pain scores on an individual level, are presented in **Table 2**. Since the pain improvement has an inverse direction on the daily sleep quality, this negative

regression coefficient indicated that pain improvement is associated with worst daily sleep quality, and vice-versa. The regression coefficient thus indicates that improvement of 1 cm in pain scores corresponds with a 0.47 cm reduction in the daily sleep quality score or vice-versa. For melatonin, a regression coefficient of -2.50 was found, which indicates that the melatonin group has a 2.50 cm lower pain score on VAS than the placebo group; effect size [(ES) -2.08 (CI 95%-1.17 to -2.97)] and cyclobenzaprine group has -1.48 cm; higher pain scores on VAS than the placebo group [ES -1.25 (CI 95% -0.45 to -2.06)], respectively.

The incidence of moderate to intense daily pain in the treatment epoch to the end of first week after treatment was 25.92% and 47.81% in the melatonin and cyclobenzaprine, respectively, compared with 42.59% in the placebo group. The NNT to prevent moderate to intense pain was 3 (95% CI, 2 to 4) and 18 (95% CI, 9 to  $\infty$ ) in the melatonin and cyclobenzaprine groups, respectively, compared to the placebo group.

—————→ Insert figure 2

Changes in the threshold of trigger points are shown in **Figure 3**. The GEE analysis revealed that the treatment groups influenced the pain threshold over time ( $\chi^2=27.08$ ;  $df=1$ ;  $P=0.01$ ). An interaction was found between treatment groups and time ( $\chi^2=26.33$ ;  $df=8$ ;  $P=0.001$ ) and the effect of time ( $\chi^2=9.82$ ;  $df=5$ ;  $P=0.03$ ). The melatonin and cyclobenzaprine patients experienced a significant increase in the threshold (see **Figure 3**). For melatonin, a regression coefficient of 32.40 was found indicating that the melatonin group has a 32.4% higher pain threshold than the placebo group; (ES 2.72;.CI 95% 1.69 to 3.75) and cyclobenzaprine group has 19.33% higher pain threshold than the placebo group [ES 1.70(CI 95% 0.83 to 2.57)], respectively. The increase of one point in the VASQS daily sleep score was associated with 6.8% of the increase in the pain threshold.

—————→ Insert figure 3

The results of the adjusted GEE model demonstrates an effect on the treatment group in the mean of analgesic doses ( $\chi^2=11.35$ ;  $df=2$ ;  $P=0.001$ ). Also an interaction was observed between treatment groups and time ( $\chi^2=24.30$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ) and an effect of time ( $\chi^2=2.19$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ). There was a statistically significant decline in the mean of analgesic doses in the melatonin and cyclobenzaprine groups compared to the placebo groups. For melatonin and cyclobenzaprine, the regression coefficients of -0.53 and -0.38 was found, respectively. This indicates that melatonin group used a lower number of analgesic doses than the placebo group; [ES 2.97 (CI 95% 2.07 to 4.05)], as well as the cyclobenzaprine group [ES 1.51(CI 95% 0.67 to 2.35)].

### **3.3. Between-group changes in efficacy on sleep quality**

The effect of treatment on secondary outcome parameters is shown in **Figure 4** and **Table 2**. Changes in the VASQS assessment scores (how they felt when they woke up) are shown in **Figure 4**. The GEE analysis revealed that the treatment groups influenced the patients feelings when they woke up ( $\chi^2=9.24$ ;  $df=2$ ;  $P=0.01$ ). We also found an interaction between treatment groups and time ( $\chi^2=3.94$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ) and an effect of time ( $\chi^2=4.52$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ). Related to VASQS scores used to assess how they felt when they woke up in the treatment epochs, the melatonin group had 4.61 cm higher than the placebo group; effect size [ES 2.47 (CI 95% 1.49 to 3.45)] and cyclobenzaprine group had 2.01 cm [ES 1.01 (CI 95% 0.23 to 1.79)], respectively.

The incidence of daily sleep scores where they felt very well when they woke up in the treatment epoch was 79.81% and 69.1% in the melatonin and cyclobenzaprine groups respectively, compared with 48.59% in the placebo group. The NNT was 3.19 (95% CI, 2.70 to 3.95) and 5.5 (95% CI, 4.14 to 8.20) in the melatonin and cyclobenzaprine groups, compared to the placebo.



—————→ Insert figure 4

Changes in the VASQS scores of the sleep quality of the previous night compared with the habitual sleep is shown in **Table 2**. The GEE adjusted model demonstrated a group effect ( $\chi^2=9.24$ ;  $df=2$ ;  $P=0.01$ ). We also found an interaction between treatment groups and time ( $\chi^2=3.94$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ) and an effect of time ( $\chi^2=4.52$ ;  $df=34$ ;  $P=0.001$ ). The VASQS scores in the melatonin group was 1.73 cm higher than the placebo group; effect size [ES 0.92 (CI 95% 0.16 to 1.68)] and cyclobenzaprine group was 1.05 cm higher than the placebo group [ES 0.57 (CI 95% -0.13 to 1.34)], respectively.

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Efficacy

The results of this investigation extend the literature on the impact of melatonin in the treatment of myofascial face pain and for improving PPT. The magnitude of the clinical effect of melatonin is undoubtedly important because it produced a large ES on pain relief. Furthermore, the melatonin-treated group used a smaller number of analgesics doses and felt better upon waking up indicating a better sleep quality than placebo-treated patients (**Table 3**).

The analgesic effect of melatonin concurs with the results of a previous randomized clinical trial in which melatonin was compared with placebo in patients undergoing abdominal hysterectomy [7; 8]. In addition to the ability of melatonin to improve acute pain, melatonin performed better than the placebo in treating chronic pain from fibromyalgia [9]. One possibility is that the antinociceptive effect of melatonin involves the activation of supraspinal sites [39,50] and the inhibition of “spinal windup” [39]. This hypothesis is supported by evidence derived from experimental models of acute and chronic pain, including inflammatory pain, where melatonin was administered orally or intrathecally [17,41,50]. One view is that the hormonal melatonin message is distributed rapidly via systemic circulation to all peripheral and central

structures, where the effect of melatonin may be mediated by membrane receptors linked to G proteins and possibly through nuclear receptors as well [21]. In addition, experimental evidence suggests that the analgesic effect of melatonin is mediated by opioids [34] and by gamma-aminobutyric acid (GABA-ergic) systems [48,49]. Moreover, melatonin produces marked anti-inflammatory effects on peripheral sites by inhibiting the release of proinflammatory cytokines [17,18]. However, further studies are needed to determine the mechanisms through which exogenous melatonin modulates nociceptive circuits.

Also, it is plausible to hypothesize that at least part of the melatonin effect may be explained by attenuation of several mechanisms brought together by the stress coexistent with the chronic pain, such as: *i*) inhibition of the production of a variety of cytokines (i.e. tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) and growth factors, etc), which has demonstrated important roles for a pro-inflammatory effect in the cascade of normal physiologic responses to environmental stresses. This melatonin effect may interrupt a signal that activates central nervous system glial cells, one mechanism by which immune challenge can lead to the development or facilitation of persistent mood symptoms or pathologic pain [4]. Thus, melatonin may prevent the central and peripheral hyperalgesia triggered by inflammatory cytokines. *ii*) The adrenergic system plays an important role in the synthesis of serotonin N-acetyltransferase (NAT), the key enzyme in melatonin biosynthesis. Suppression of NAT has been observed when levels of TNF- $\alpha$  are increased, disconnecting the organism from environmental stimuli that synchronize biological rhythms and suppress nocturnal melatonin production [20,24,40]. As exogenous melatonin bypasses the enzyme NAT, this may explain the effect of melatonin in restoring the normal temporal relationship between the sleep period and the other rhythms of the circadian system, which is altered in patients with chronic pain [10,16]. Although the mechanism implicated in this response is unclear, the improvement in the outcomes related to pain and sleep quality may explain the improved recovery in patients receiving melatonin. Together, these lines of evidence

suggest that the administration of melatonin may be a useful strategy for the treatment of chronic myofascial face pain, both to relieve the pain and improve sleep quality. However, no effect from cyclobenzaprine was observed on daily reported pain (Table 2). Although the reason for this is not clear, this finding is consistent with other studies, which demonstrated that the sedative effects of centrally acting muscle relaxants, such as cyclobenzaprine, might be confused with pain relief [35, 44]. Furthermore, it is corroborated by evidences of systematic review [35], In summary, further studies need to be conducted before firm conclusions about its use for treating myofascial pain are established [35].

An important finding of this study was the significant improvement of the PPT to mechanical stimulation in both treatment groups compared to the placebo-treated group (**Figure 3** and **Table 2**). This finding in the melatonin-treated group is consistent with previous experimental data where melatonin produced an elevation in pain thresholds [4]. Although the mechanism underlying the putative function of melatonin remains unclear, its antinociceptive and antiallodynic activities could be explained by several mechanisms: (i) controlling the release of proinflammatory mediators; (ii) inhibiting the activation of receptors involved in pain perception in the spinal cord; (iii) inhibiting receptor activation in brain regions involved in pain perception; or (iv) promoting sleep, which can be extremely effective for controlling/inhibiting pain perception. In addition, the findings of the present study may be explained in part by the synthesis of  $\beta$ -endorphin, a potent opioid in humans that fluctuates rhythmically [3,50]. Though the actions of melatonin require further confirmation, the results of the present study indicate that melatonin may serve as an effective drug for controlling pain perception.

In addition, melatonin and cyclobenzaprine-treated patients reported that they felt better when waking up (ES 2.47 and 1.01, respectively) (**figure 4**), and their daily sleep quality was better compared to placebo-treated patients (**Table 2**). This effect was observed from the first week of treatment onwards and suggests that patients receiving the active treatments were

sleeping better than patients receiving the placebo. These findings may be explained through multiple mechanisms, including modulation of the sleep/wake cycle and benzodiazepine-like effects [1]. Also, melatonin has anti-stress properties and influences the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which may account for some of its effects. Additionally, this benefit may be explained by the effect of melatonin reducing the elevation of circulating cytokines [27], which interrupt the melatonin surge by the pineal gland [15]. Finally, as altered muscle physiology may be a part of the pathophysiology of chronic orofacial and myofascial pain, the functions of melatonin in terms of its ability to enhance mitochondrial bioenergetics [5] may be pertinent to its beneficial effects in these patients.

Also in this study the sleep quality influenced the pain scores (**Table 2**). This finding is possibly supported by a bidirectional relationship between pain and sleep, in which a night of poorer sleep is followed by a more painful day, and a more painful day is followed by a night of poorer sleep. Thus, this finding is supported by neurobiological substrate for a reciprocal relationship of structures associated with the generation and maintenance of sleep and pain modulator systems [46]. Therefore, we may hypothesize that the pain reduction and improved sleep are related and that melatonin has an important role in this question.

#### **4.2. Restrictions and potential biases**

Several methodological issues related to the design of this study must be addressed. First, even though the PIR can produce relief of myofascial pain by unloading and restoring a normal range of motion [36], all patients received the same instructions. Thus, it is improbable that the exercise effected change in the direction of the conclusion. Even those who were placebo-treated had an improvement in pain scores, as all patients received the same treatment except the interventions; it is plausible to suppose that this effect may be imputed to the placebo itself. Second, to reduce the possible bias in terms of assessments and co-interventions, the evaluators and the physicians who performed the algometry, as well as the staff who provided instructions on

filling out the questionnaires, were unaware of the groups to which patients were assigned throughout the treatment period. Although several strategies were used to maintain the blindness of the study, it is possible that the evaluators controlling the pain thresholds may have been aware of the applied treatment and may have systematically altered their measurement procedure in a fashion that could have generated biased outcome measures. We feel that this interference is unlikely.

Although the homogenous population of this study is methodologically advantageous, the issue of external validity arises. Specifically, myofascial face pain in women without other morbidities may be associated with a specific psychological and behavioral state that is uncommon in other patients with myofascial pain. Thus, additional research with a larger number of patients is needed to more widely assess the potential benefits of melatonin in several different clinical settings. Finally, another shortcoming of this study was the short follow-up time.

#### **4.3. Conclusions and proposals**

This study extends the literature on the efficacy of melatonin in chronic miofascial face pain sustained through one week following the treatment. Melatonin was more effective than the placebo in improving pain control. Melatonin and cyclobenzaprine were more effective than the placebo in improving the PPT and sleep quality in patients with chronic myofascial face pain. Despite the uncertainty in the underlying mechanisms of melatonin the magnitude of clinical benefits observed in the present study are undoubtedly relevant. Melatonin may be a viable option as an adjuvant treatment in the management of chronic myofascial face pain.

## **Acknowledgements**

This research was supported by the Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, and the Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul. The authors declare that there are no financial or other relationships that might lead to a conflict of interest.

## References

- [1]Acuña-Castroviejo D, Escames G, Macías M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Arauzo M, Montes R. Cell protective role of melatonin in the brain. *J Pineal Res* 1995;19:57-63.
- [2]Barkhuizen A. Rational and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:261-90.
- [3]Barreca T, Siani C, Franceschini R, Francaviglia N, Messina V, Perria C, Rolandi E. Diurnal beta-endorphin changes in human cerebrospinal fluid. *Life Sci* 1986; 38: 2263–67.
- [4]Barrett. T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci* 2000; 66: 467-76.
- [5]Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H, Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:566–80.
- [6]Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.
- [7]Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, Ribeiro DF, Hidalgo MP. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007;105:1263-71.
- [8]Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain* 2009; 10:100-8.
- [9]Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:9-13.

- [10]Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9:11–24
- [11]Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [12]Cohen JJ. Statistics don't lie: anti-affirmative action is bad for our health. *Acad Med* 1997; 72: 1084.
- [13]Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: What is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997; 72:95-7
- [14]Cory R, Herman CR, Schiffman EL, Look JO. 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* 2002;16:64-70.
- [15] Couto-Moraes R, Palermo-Neto J, Markus RP. The immune-pineal axis: stress as a modulator of pineal gland function. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153:193-202.
- [16]Cutolo M, Straub RH, Buttgereit F. Bedside rheumatoid arthritis: translation from bench to Circadian rhythms. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 905-8.
- [17]Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabó C. Protective effect of melatonin in carrageen-induced models of local inflammation: Relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res* 1997;23:106-16.
- [18]Cuzzocrea S, Tan DX, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP, Reiter RJ: The protective role of endogenous melatonin in carrageenan induced pleurisy in the rat. *FASEB J* 1999;113:1930-38.
- [19]Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of longitudinal Data*. England: Clarendon Press, 1994.

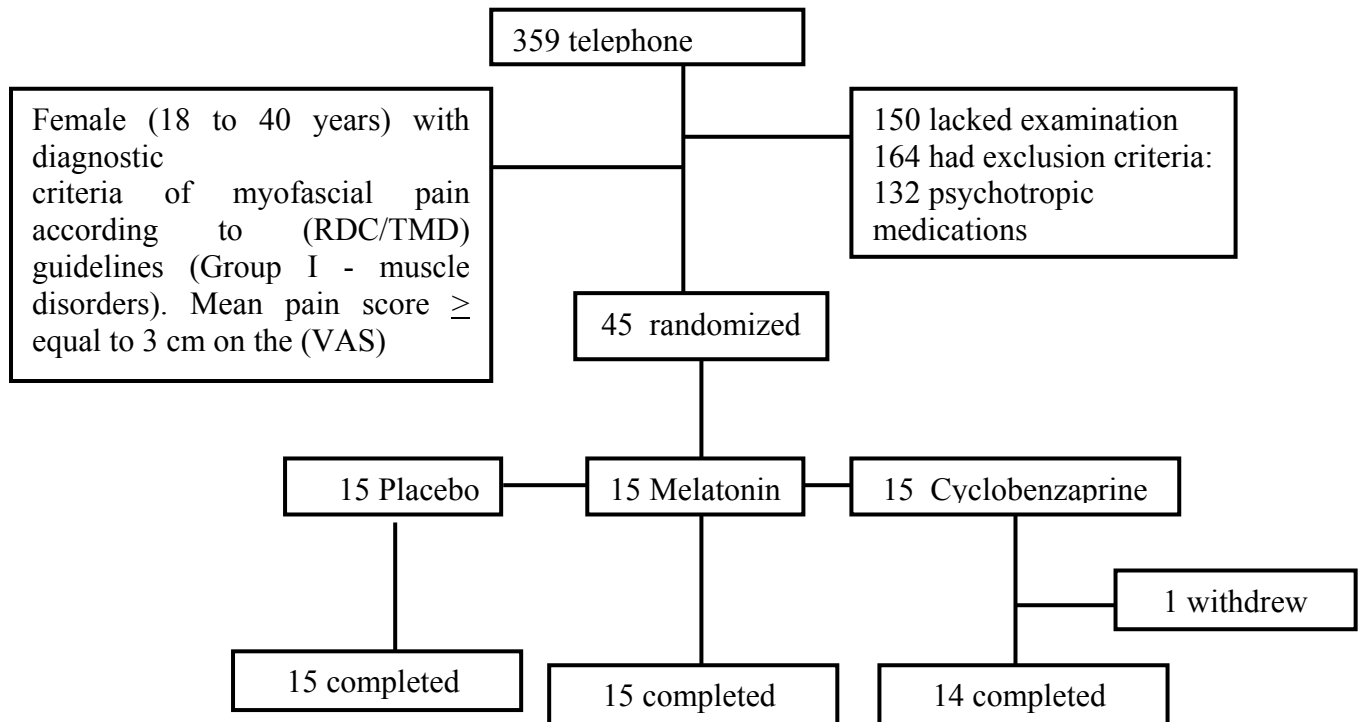


- [20]Domingues-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia M, Ferrer J, de laRosa A, Vargas M, Reiter RJ. Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine* 2004;2:89–93.
- [21]Dubocovich ML. Melatonin receptors are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:5–56.
- [22]Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-55.
- [23]El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res* 2002;46:235-43.
- [24]Fernandes PACM, Cecon E, Markus RP, Ferreira Z. Effect of TNF- $\alpha$  on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a “feedback” of the immune response on circadian timing. *J Pineal Res* 2006;41:344–50.
- [25]Fisher AA. Pressure Threshold Meter: Its use for quantification of tender spots. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 836-38.
- [26]Fisher AA. Algometry in Diagnosis of Musculoskeletal Pain and Evaluation of Treatment Outcome: An Update. *J Musculoskelet Pain* 1998; 6: 5-32.
- [27] Fleshner M, Nguyen KT, Cotter CS, Watkins LR, Maier SF. Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity. *Am. J. Physiol.* 1998;275: R870–78.
- [28]Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:38-42.

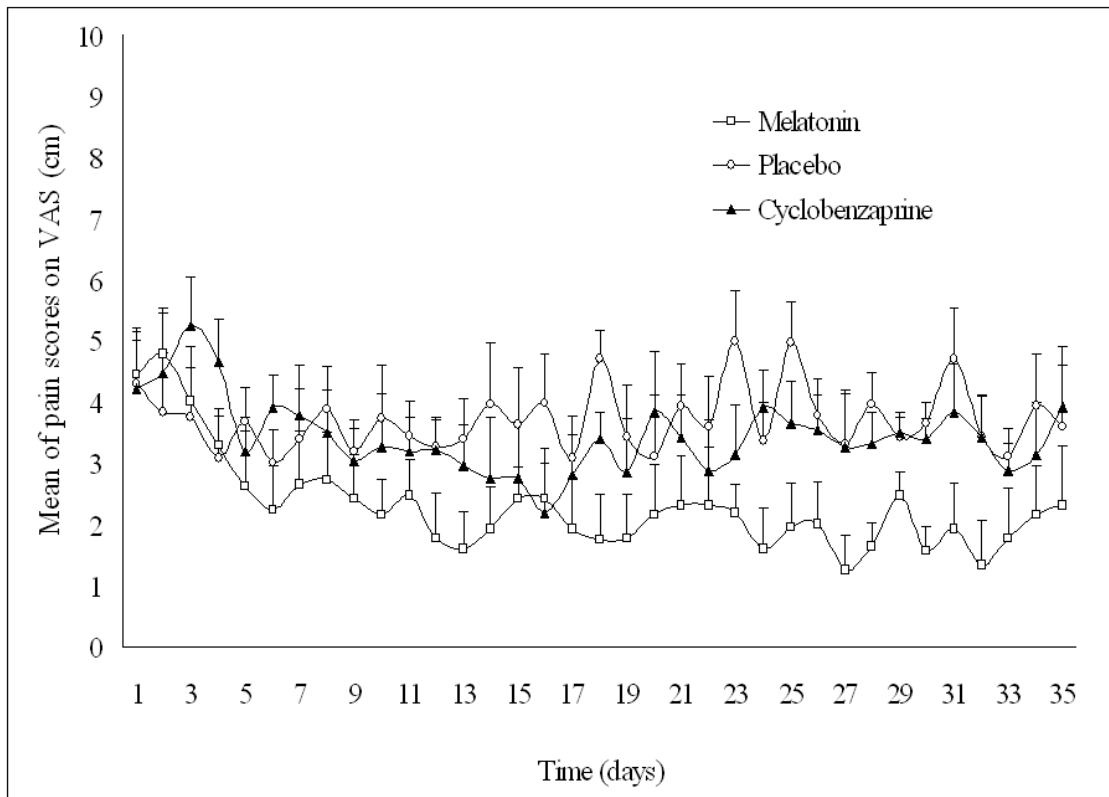
- [29]Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 453-57.
- [30]Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res.* 2001;48:335–42.
- [31]Herbert RD. How to estimate treatment effects from reports of clinical trials. I: Continuous outcomes. *Australian Journal of Physiotherapy* 2000; 46: 229-35.
- [32]Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res.* 2010;68:223-33.
- [33]Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB. Does the right side know what the left is doing? *Trends Neurosci* 1999; 22:122–27.
- [34]Laurido C, Pelissie T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernandez A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport* 2002;13: 89–91.
- [35]Leite FM, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, da Silva EM. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD006830
- [36]Lewit, K. *Manipulative therapy in rehabilitation of the locomotor system.* Oxford: Butterworth Heinemann, 1999.
- [37]Mari JJ, Williams P. A validity Study of a Psychiatric Screening Questionnaire (SRQ-20) in Primary Care in the City of Sao Paulo. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 23–6.
- [38]Mónica Ambriz-Tututi, Héctor I. Rocha-González, Silvia L. Cruz, Vinicio Granados-Soto. Melatonin: A hormone that modulates pain. *Life Sciences* 2009;84:489–98.
- [39]Morgan PJ, Barret P, Howell E, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 1994;24:101–46.

- [40]Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MMS, Markus R. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes)—melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J Pineal Res* 2006;41:136–41.
- [41]Raghavedra V, Agrewala JN, Kulkarni SK: Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur Pharmacol* 2000;395:15-21.
- [42]Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P. Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:2491-99.
- [43]Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2:175-84.
- [44]See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician* 2008;78:365-70.
- [45]Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, vol 1: Upper Half of Body. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
- [46]Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004; 8:119-32.
- [47]Truelove EL, Sommers EE, LeResche L, Dworkin SF, Von Korff M. Clinical diagnostic criteria for TMD. New classification permits multiple diagnoses. *J Am Dent Assoc.* 1992;123:47-54.
- [48]Wu FS, Yang YC, Tsai JJ. Melatonin potentiates the GABA (A) receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 1999;260:177–80.
- [49]Wu FS, Yang YC, Tsai JJ. Noncompetitive inhibition of the glycine receptor-mediated current by melatonin in cultured neurons. *Brain Res* 2000;881:208–11.
- [50]Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC: The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403:49-53.

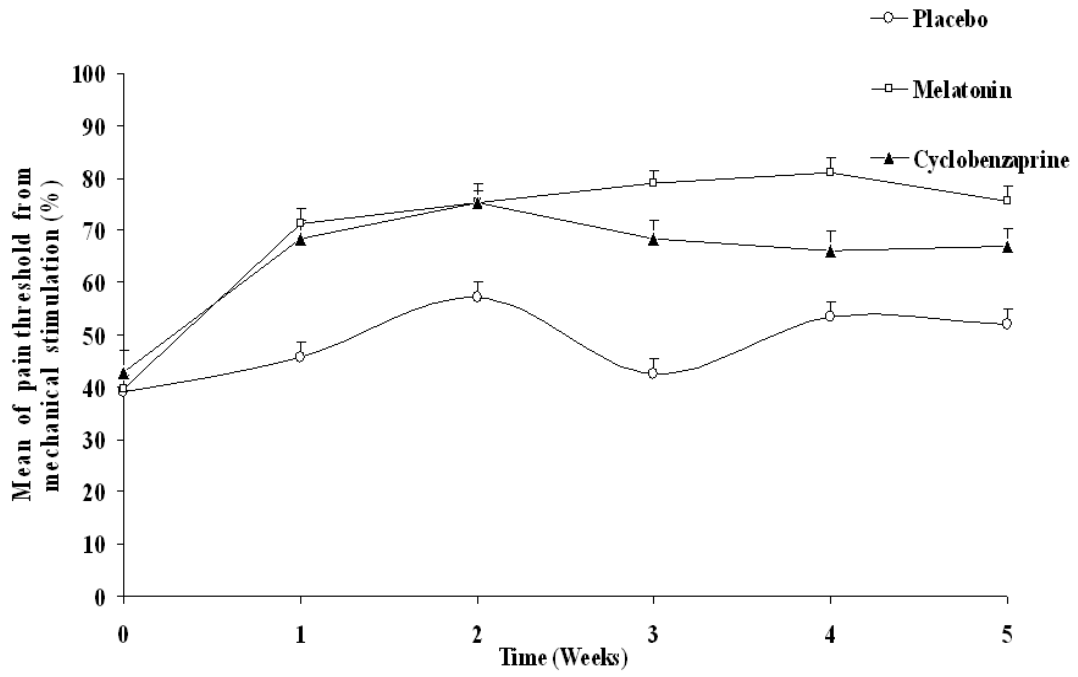
**Figure 1**



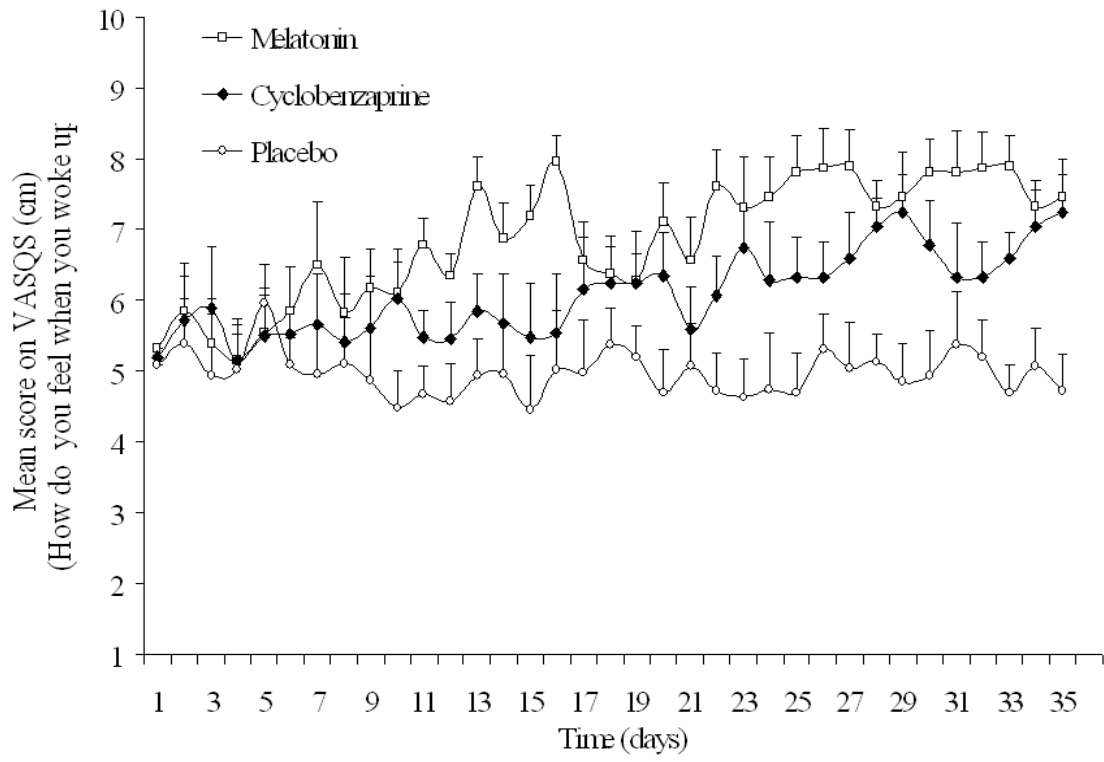
**Figure 2**



**Figure 3**



**Figure 4**



## **Figure legends**

**Figure 1.** Flow diagram of study, including number of patients at each point. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular disorder (RDC/TMD)

**Figure 2.** Pain scores reported on VAS by treatments and daily assessment from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.

**Figure 3.** Mean of percentage changes of pain threshold from mechanical stimulation from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.

**Figure 4.** Mean VASQS scores from the epoch of treatment to the end of study. Error bars indicate standard deviation of the mean.



**Table 1.** Characteristics of the study sample. Values are given as mean (SD) or frequency (n=44).

Variable	Placebo (n=15)	Melatonin (n=15)	Cyclobenzaprine (n=14)	F	P
Age (years) †	29.22±4.87	32.91±5.89	28.18±6.42	1.98	0.16
Formal education (years) †	12.67±3.20	13.82±1.66	14.00±4.45	0.46	0.64
Work activity (Yes/No) ‡	11/4	15	11/4		0.62
Married (Yes/No) ‡	8/7	8/7	6/9		0.83
Self Reporting Questionnaire†	6.33± 3.46	5.36±2.80	5.45±2.98	0.29	0.75
Depressive symptoms on Beck Inventory †	7.89±7.37	7.36±4.76	8.31±10.39	0.32	0.73
Trait Anxiety †	24.25±8.63	23.00±3.69	23.91±5.54	1.42	0.25
State Anxiety †	24.83±6.45	23.55±4.89	23.00±6.22	2.23	0.28
Pittsburgh Sleep Quality †	5.78±3.73	5.18±2.79	6.34±3.17	0.57	0.57
Mean of VAS pain scores in baseline epoch $\delta$	4.21±1.08	4.33±1.31	4.74±1.27	$\chi^2=0.78$ $df=2$	0.43
Number of analgesic doses in baseline epoch $\delta$	0.53±0.21	0.48±0.14	0.49±0.29	$\chi^2=3.56$ ; $df=2$	0.42
Percentage of pain threshold (days one and seven) $\delta$	40.51±12.36	37.04±11.47	42.07±10.16	$\chi^2=2.16$ ; $df=2$	0.339
Sleep quality of the previous night compared with habitual sleep $\delta$	4.70±1.85	4.87±1.92	5.02±1.86	$\chi^2=1.33$ ; $ddf=2$	0.51
In general, how did you feel when you woke up? $\delta$	5.41± 1.69	5.26±2.03	5.40±2.26	$\chi^2=1.54$ ; $df=2$	0.46

†= ANOVA to compare means  $\pm$  standard deviation

‡=Cochran-Mantel-Haenszel\_Chi-Square test to compare frequencies

$\delta$  Analysis of repeated measures in the seven day period previous to the treatment using GEE model.

Table 2. Longitudinal changes in outcomes parameters by GEE models (n=44)

<b>GEE model adjusted on daily pain reported on VAS (34 days) <sup>‡, &amp;</sup></b>				
<i>Predictors</i>	<i>β</i>	<i>95% CI</i>	<i>χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Intercepted	5.28	(3.38 to 7.19)	29.47; <i>df</i> =1	0.001
Melatonin	-2.50	(-4,35 to -0.64)	6.99; <i>df</i> =1	0.008
Cyclobenzaprine	-1.48	(-3.02 to 0.05)	3.58; <i>df</i> =1	0.052
Placebo <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>			
VASQS (How well did you sleep last night?)	-0.46	(-0,64 to -0.29)	27.29 <i>df</i> =1	0.001
<b>GEE model adjusted from mechanical stimulation of pain threshold (six weeks) <sup>‡, #</sup></b>				
<i>Predictors</i>	<i>β</i>	<i>95% CI</i>	<i>χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Intercepted	52.20	29.11 to 75.30	19.63 <i>df</i> =1	0.001
Melatonin	32.40	7.05 to 40.74	5.73 <i>df</i> =1	0.01
Cyclobenzaprine	19.33	3.47 to 22.14	4.96 <i>df</i> =1	0.02
Placebo	0 <sup>a</sup>			
VASQS(How well did you sleep last night?)	6.8	(4.86 to 26.29)	25.29 <i>df</i> =1	0.001
<b>GEE model adjusted in the number of analgesic doses (34 days)</b>				
<i>Predictors</i>	<i>β</i>	<i>95% CI</i>	<i>χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Intercepted model	0.62	-0.09 to 1.32	1.93; <i>df</i> =1	0.08
Melatonin	-0.53	-1.02 to -0.02	4.53; <i>df</i> =1	0.03
Cyclobenzaprine	-0.38	-1.06 to -0.28	3.29; <i>df</i> =1	0.04
Placebo <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>			
Number of analgesic used in baseline	-0.30	-1.05 to 0.32	1.06; <i>df</i> =1	0.30
<b>GEE model adjusted on daily VASQS (sleep quality of the previous night compared with habitual sleep) (34 days) <sup>§</sup></b>				
<i>Predictors</i>	<i>β</i>	<i>95% CI</i>	<i>χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Intercepted model	4.22	3.99 to 4.45	1309.59; <i>df</i> =1	0.001
Melatonin	1.73	1.34 to 2.13	73.10; <i>df</i> =1	0.001
Cyclobenzaprine	1.05	0.65 to 1.48	26.85; <i>df</i> =1	0.001
Placebo <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>			
Score on Pittsburg Scale	-0.03	-0.08 to 0.02	1.41; <i>df</i> =1	0.23
<b>GEE model adjusted on daily VASQS (In general, how did you feel when you woke up?) (34 days) <sup>§</sup></b>				
<i>Predictors</i>	<i>β</i>	<i>95% CI</i>	<i>χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
Intercepted	4.74	3.79 to 5.49	96.20; <i>df</i> =1	0.001
Melatonin	4.61	3.40 to 5.62	63.97; <i>df</i> =1	0.001
Cyclobenzaprine	2.02	0.30 to 2.73	7.838; <i>df</i> =1	0.005
Placebo <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>			
Score on Pittsburg Scale	-0.11	-0.21 to -0.06	4.288; <i>df</i> =1	0.039

VASQS (Visual Analogue Sleep Quality Scale)

0<sup>a</sup> Reference for comparisons changes in outcomes variables

<sup>&</sup> Model adjusted for pain scores reported at baseline.

<sup>‡</sup> The analysis was adjusted by the sleep quality assessed daily during the treatment period.

<sup>#</sup> Model adjusted from mechanical stimulation of pain threshold obtained at baseline.

<sup>§</sup> The analysis of this outcome was adjusted by the sleep quality in the month previous the treatment assessed by the Pittsburg Scale.

## **8 CONCLUSÕES**

## 8 CONCLUSÕES

Considerando-se que a SDM é uma desordem musculoesquelética muito prevalente no âmbito da atenção primária e tendo em conta as insatisfatórias taxas de sucesso terapêutico alcançadas com as abordagens clássicas, o estudo da melatonina, como um agente terapêutico no tratamento da dor miofascial crônica facial, produziu efeito clínico de magnitude relevante. Esta foi a primeira investigação que mostrou o impacto da melatonina no tratamento da dor miofascial crônica facial e na melhorar do limiar de dor à pressão. A melatonina foi mais eficaz do que o placebo na melhora da dor miofascial crônica facial, e a melatonina e a ciclobenzaprina foram mais eficazes do que o placebo na melhora da qualidade do sono e do limiar de dor à pressão. Este resultado é promissor, apesar de mais estudos serem necessários para determinar os mecanismos pelos quais a melatonina exógena modula circuitos nociceptivos, pois demonstra a possibilidade de seu uso terapêutico no controle da dor.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A eficácia da melatonina na redução da dor miofascial crônica facial foi percebida pela melhora do limiar de dor à pressão e da qualidade do sono.

Apesar da incerteza nos mecanismos subjacentes, a magnitude dos benefícios clínicos observados é relevante, o que torna a melatonina opção viável como adjuvante no tratamento da dor miofascial crônica facial. No entanto, estudos futuros deverão explorar a eficácia a longo prazo, a tolerabilidade, os diversos níveis de gravidade, a qualidade de vida e o impacto em atividades de vida diária, em maior número de pacientes. O potencial efeito analgésico da melatonina deve ser investigado em outros modelos de dor crônica e em maior número de pacientes, sobretudo avaliando o efeito desta intervenção neurofisiológica e neuroimune.

## **10 ANEXOS**

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

RESPONDA AS PERGUNTAS; EM CASO DE DÚVIDAS, PERGUNTE AO EXAMINADOR

ANAMNESE SISTÊMICA

1. Data da última consulta médica?

Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Altura (cm<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_

2. Algum problema de saúde? ( ) não ( ) sim. Qual(is)?

Problemas de Saúde Anteriores:

3. Está em tratamento médico? ( ) não ( ) sim **Desde quando?**  
**Por quê?**

4. Toma algum medicamento? ( ) não ( ) sim **Qual(is)?**

Motivo:

5. Tem problemas cardíacos? ( ) não ( ) sim

6. Usa marcapasso ou válvula cardíaca artificial? ( ) não ( ) sim

7. Teve febre reumática? ( ) não ( ) sim

8. Pressão (quanto) ?

9. Tem problema gastroenterológico (distúrbio gastrointestinal), como gastrite, refluxo gástrico, etc.  
( ) não ( ) sim, Qual?

10. Hepatite? ( ) não ( ) sim, Qual?

11. Diabetes? ( ) não ( ) sim, Qual?

12. Tem problemas renais? ( ) não ( ) sim. Que tipo?

E infecções urológicas?

13. Tem articulações artificiais ou usa prótese? ( ) não ( ) sim

14. É fumante? Quantidade maços/dia: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo?

15. Posição de trabalho?

Sua cabeça fica em posição fixa por muito tempo no seu trabalho? ( ) não ( ) sim

16. Tem dores no pescoço? ( ) não ( ) sim

Tem dores nas costas/ nos ombros? ( ) não ( ) sim

17. Possui hábitos orais de?

( ) morder lábios?

( ) morder objetos, como por exemplo, canetas, ou outros?

( ) morder lábios e bochechas

( ) mascar chiclete? Com que frequência?

( ) morder a bomba de chimarrão?

( ) roer unhas?

( ) outros? Qual (is)?

( ) mastigação unilateral? Qual lado?

( ) mastigação com os dentes da frente?

18. Tem alguma enfermidade que não foi mencionada? ( ) não; Se, sim, cite.



**GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

**Research Diagnostic Criteria (RDC/TMD)  
 Condições Clínicas Axis I – Formulário de Exame**

1. Você sente dor no lado direito da face, no lado esquerdo da face, ou em ambos os lados da face?

- Nenhum -----0  
 Direito -----1  
 Esquerdo -----2  
 Ambos -----3

2. Você poderia apontar as áreas, aonde sente dor?

Lado Direito	Lado Esquerdo
Nenhum ----- 0	Nenhum ----- 0
ATM----- 1	ATM----- 1
Músculos ----- 2	Músculos ----- 2
Ambos ----- 3	Ambos ----- 3

3. Padrão de Abertura:

Reto	0
Desvio Lateral Direito ( <i>não corrigido</i> )	1
Desvio Lateral Direito Corrigido ("S")	2
Desvio Lateral Esquerdo ( <i>não corrigido</i> )	3
Desvio Lateral Esquerdo Corrigido ("S")	4
Outro	5
Tipo (especificar): _____	

4. Extensão de Movimento Vertical

(Amplitude de Abertura)

11

Incisivo Superior Utilizado: \_\_\_\_\_ 21

a. abertura sem auxílio e sem dor	_____ mm
b. abertura máxima sem ajuda	_____ mm
c. abertura máxima com ajuda	_____ mm
d. trespasse vertical incisal	_____ mm

Tabela para os itens "b" e "c" somente

DOR MUSCULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3
0	1	2	3

DOR ARTICULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3
0	1	2	3

5. Ruídos Articulares (palpação):

a. Abertura:

Ruído	Direito	Esquerdo
Nenhum	0	0
Click	1	1
Crepitação grosseira (áspera)	2	2
Crepitação fina (delicada)	3	3
Medição do click em Abertura		
	Direito	Esquerdo
	mm	mm

b. Fechamento:

Ruído	Direito	Esquerdo
Nenhum	0	0
Click	1	1
Crepitação grosseira (áspera)	2	2
Crepitação fina (delicada)	3	3
Medição do click em Abertura		
	Direito	Esquerdo
	mm	mm

c. Click Recíproco eliminado no movimento de abertura protrusivo:

	Direito	Esquerdo
Não	0	0
Sim	1	1
NA	9	9

6. Excursões:

- a. excursão lateral direita: \_\_\_\_\_ mm  
 b. excursão lateral esquerda: \_\_\_\_\_ mm  
 c. protrusão: \_\_\_\_\_ mm

Tabela para os itens "a", "b" e "c"

DOR MUSCULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3

DOR ARTICULAR			
nenhuma	direito	esquerdo	ambos
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3

d. desvio da linha média: \_\_\_\_\_mm

Direito	Esquerdo	NA
1	2	9

7. Sons Articulares nas Excursões:

Lado Direito

	nenhum	click	Crepitação Áspera	Crepitação Delicada
Excursão direita	0	1	2	3
Excursão esquerda	0	1	2	3
Protrusão	0	1	2	3

Lado Esquerdo

	nenhum	click	Crepitação Áspera	Crepitação Delicada
Excursão direita	0	1	2	3
Excursão esquerda	0	1	2	3
Protrusão	0	1	2	3

**Orientação para os itens de 8 – 10:**

O examinador estará palpando (tocando) diferentes áreas de sua face, cabeça e pescoço. Gostaríamos que o Sr./Sr<sup>a</sup> indicasse se sente somente pressão, sem dor ( 0 ) ou dor ( 1 - 3 ). Por favor, indique o grau de dor que o Sr./Sr<sup>a</sup> sente para cada palpação, de acordo com a escala abaixo:

- 0 – sem dor (somente pressão)
- 1 – dor fraca
- 2 – dor moderada
- 3 – dor forte (severa)

Circule o número que melhor corresponde à quantidade de dor que você sente. Note que a palpação ocorrerá tanto no lado direito como no lado esquerdo, por isso os resultados a serem anotados serão sempre dois (2) para cada tipo de músculo.

8. Dor muscular extra-oral à palpação:

	Direito				Esquerdo			
a.Temporal posterior (atrás da têmpora)	0	1	2	3	0	1	2	3
b. Temporal médio (meio da têmpora)	0	1	2	3	0	1	2	3
c. Temporal anterior (frente da têmpora)	0	1	2	3	0	1	2	3
d. Masséter – Origem: (bochecha/ abaixo do zigoma)	0	1	2	3	0	1	2	3
e. Masséter – Corpo: (bochecha/ lado da face)	0	1	2	3	0	1	2	3
f. Masséter – Inserção: (bochecha/ linha da mandíbula)	0	1	2	3	0	1	2	3
g.Região Posterior da Mandíbula: (estiloíideo/região do digástrico posterior); "região da garganta"	0	1	2	3	0	1	2	3
h.RegiãoSubmandibular: (ptergóideo medial/ supra-hióide/ região do digástrico anterior) "sob o mento"	0	1	2	3	0	1	2	3

9. Dor articular à palpação:

ATM	Direito				Esquerdo			
a. pólo lateral (palpação externa)	0	1	2	3	0	1	2	3
b. zona retrodiscal (palpação dentro do conduto auditivo externo)	0	1	2	3	0	1	2	3

10. Dor muscular intra-oral à palpação:

ATM	Direito				Esquerdo			
a.Área do Pterigóideo Lateral (atrás dos molares superiores)	0	1	2	3	0	1	2	3
b.Tendão do Temporal "Tendão"	0	1	2	3	0	1	2	3



GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

**SELF REPORTING QUESTIONNAIRE (SRQ)**

- |   |                  |            |
|---|------------------|------------|
| 1. Você tem dores de cabeça com freqüência?                     | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 2. Tem falta de apetite?  | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 3. Dorme mal?   | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 4. Fica com medo com facilidade?                                | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 5. Suas mãos tremem?  | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 6. Se sente nervoso, tenso ou preocupado                        | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 7. Tem problema digestivo?                                      | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 8. <b>NÃO</b> consegue pensar com clareza?                      | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
|   | (concorda)       | (discorda) |
| 9. Sente-se infeliz?  | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 10. Chora mais que o comum?                                     | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias?             | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 12. Acha difícil tomar decisões?                                | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 13. Seu trabalho diário é um sofrimento? (tormento)             | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 14. <b>NÃO</b> é capaz de ter um papel útil na vida?            | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
|   | (concorda)       | (discorda) |
| 15. Perdeu o interesse pelas coisas?                            | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?                    | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça? | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 18. Se sente cansado o tempo todo?                              | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 19. Tem sensações desagradáveis no estômago?                    | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
| 20. Fica cansado com facilidade?                                | ( ) SIM          | ( ) NÃO    |
|   | Soma total _____ |            |

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

**BDI – Inventário de Depressão de Beck**

- |  |   |
|--|---|
| <p>1.</p> <p>0 Não me sinto triste.<br/>                     1 Eu me sinto triste.<br/>                     2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.<br/>                     3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2.</p> <p>0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.<br/>                     1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.<br/>                     2 Acho que nada tenho a esperar.<br/>                     3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3.</p> <p>0 Não me sinto um fracasso.<br/>                     1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.<br/>                     2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.<br/>                     3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso</p> <p>4.</p> <p>0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.<br/>                     1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.<br/>                     2 Não encontro um prazer real em mais nada.<br/>                     3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5.</p> <p>0 Não me sinto especialmente culpado.<br/>                     1 Eu me sinto culpado às vezes.<br/>                     2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.<br/>                     3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6.</p> <p>0 Não acho que esteja sendo punido.<br/>                     1 Acho que posso ser punido.<br/>                     2 Creio que vou ser punido.<br/>                     3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7.</p> <p>0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.<br/>                     1 Estou decepcionado comigo mesmo.<br/>                     2 Estou enojado de mim.<br/>                     3 Eu me odeio.</p> <p>8.</p> <p>0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.</p> | <p>1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.<br/>                     2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.<br/>                     3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9.</p> <p>0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.<br/>                     1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.<br/>                     2 Gostaria de me matar.<br/>                     3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10.</p> <p>0 Não choro mais que o habitual.<br/>                     1 Choro mais agora do que costumava.<br/>                     2 Agora, choro o tempo todo.<br/>                     3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.</p> <p>11.</p> <p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui.<br/>                     1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.<br/>                     2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.<br/>                     3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.</p> <p>12.</p> <p>0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.<br/>                     1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.<br/>                     2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.<br/>                     3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p> <p>13.</p> <p>0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.<br/>                     1 Adio minhas decisões mais do que costumava.<br/>                     2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.<br/>                     3 Não consigo mais tomar decisões.</p> <p>14.</p> <p>0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.<br/>                     1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.<br/>                     2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.<br/>                     3 Considero-me feio.</p> |
|--|---|

- 15.
- 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
  - 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
  - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
  - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.
- 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
  - 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
  - 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
  - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.
- 0 Não fico mais cansado que de hábito.
  - 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
  - 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa
  - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.
- 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
  - 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
  - 2 Meu apetite está muito pior agora
  - 3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.
- 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
  - 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
  - 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
  - 3 Perdi mais de 7,5 Kg.
- Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: ( ) SIM; ( ) NÃO
- 20.
- 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
  - 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
  - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
  - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.
- 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
  - 1 Estou menos interessado por sexo que costumava
  - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
  - 3 Perdi completamente o interesse por sexo

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

**IDATE - PARTE II**

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Quase sempre-----4      Às vezes-----2  
 Frequentemente-----3      Quase nunca-----1

- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me bem.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Canso-me facilmente.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.....                      | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo.....   |   |   |   |   |
| 8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Preocupo-me demais com as coisas sem importância .....                                      | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sou feliz.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Não tenho muita confiança em mim mesmo.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Estou satisfeito.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.....                     | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.....                | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento.....                     | 1 | 2 | 3 | 4 |

\* Os itens marcados em vermelhos são as perguntas de carácter positivo do IDATE-traço.

**OBS: TODOS ITENS ESCORIADOS EM 3 RESPOSTAS, 2 e 3 = 2**

## IDATE - PARTE I

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

---

### AVALIAÇÃO

Muitíssimo-----4

Bastante-----3

Um pouco-----2

Absolutamente não----1

---

1- Sinto-me calmo.....	1	2	3	4
2- Sinto-me seguro.....	1	2	3	4
5- Sinto-me à vontade.....	1	2	3	4
6- Sinto-me perturbado.....	1	2	3	4
7- Estou preocupado com possíveis infortúnios.....	1	2	3	4
8- Sinto-me descansado.....	1	2	3	4
11- Sinto-me confiante.....	1	2	3	4
13- Estou agitado.....	1	2	3	4
14- Sinto-me uma pilha de nervos.....	1	2	3	4
16- Sinto-me satisfeito.....	1	2	3	4
17- Estou preocupado.....	1	2	3	4
18- Sinto-me confuso.....	1	2	3	4
19- Sinto-me alegre.....	1	2	3	4

\* Os itens demarcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE-estado.

**OBS: Questões 6,7 e 18 tem apenas 3 respostas possíveis. 1=1, 2 e 3= 2, 4=4. Demais perguntas: 4 categorias de resposta.**



GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

QUESTIONÁRIO DE PITSBURG

As seguintes questões são relacionadas ao seu hábito de sono no **ÚLTIMO MÊS**. Suas respostas devem indicar o mais fielmente o que ocorreu na maioria dos dias e noites do **mês passado**

1. Durante o último mês, você foi deitar a que horas?
2. Durante o último mês, a que horas pegou no sono?
3. Durante o último mês, a que horas você acordou?
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (diferenciar de quanto tempo ficou deitado)

5. Durante o último mês, quantas vezes você teve problemas com seu sono, **porque**:

**a . não conseguiu pegar no sono durante 30 min**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**b. acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**c. teve de ir ao banheiro**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**d. não conseguiu respirar direito**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**e. tosse ou ronco alto**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**f. sentiu muito frio**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**g. sentiu muito calor**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**h. teve pesadelos**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana
3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**i. sentiu dor**

1. ( ) nenhum episódio no último mês
2. ( ) menos do que 1 vez na semana

- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

**j. outra razão** (por favor, descreva)

Quantas vezes durante o mês passado você teve problemas de sono por causa disso?

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

6. Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

- 1. ( ) Muito boa
- 2. ( ) Boa
- 3. ( ) Ruim
- 4. ( ) Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você tomou remédio, chá (descrever o que tomou) devido ao seu problema de sono?

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

8. Durante o último mês, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou estava envolvido com atividades sociais?

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana

9. Durante o último mês, quanto o seu problema de sono atrapalhou, diminuindo seu entusiasmo para fazer coisas?

- 1. ( ) Não tem sido um grande problema
- 2. ( ) Às vezes tem sido um problema pequeno
- 3. ( ) Na maioria das vezes tem sido um problema
- 4. ( ) Tem sido um grande problema

10. Você tem um companheiro(a) de quarto?

- 1. ( ) Nenhum companheiro(a) no mesmo quarto
- 2. ( ) Companheiro(a) em outro quarto
- 3. ( ) Companheiro(a) no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- 4. ( ) Companheiro(a) na mesma cama

Se você tem um companheiro(a) de quarto/cama, pergunte quantas vezes no mês passado você...

**a. roncou alto?**

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- 5. ( ) NS

**b. teve pausas na respiração enquanto dormia?**

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- 5. ( ) NS

**c. contraiu-se bruscamente ou sacudiu-se enquanto dormia?**

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- 5. ( ) NS

**d. teve episódio de confusão ou desorientação enquanto dormia?**

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana
- 4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana
- 5. ( ) NS

**e. outro problema durante o sono? Por favor, descreva:**

- 1. ( ) nenhum episódio no último mês
- 2. ( ) menos do que 1 vez na semana
- 3. ( ) 1 ou 2 vezes na semana

4. ( ) 3 ou 4 vezes na semana  
 5. ( ) NS

**GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**ESCALA ANÁLOGO VISUAL E DIÁRIO DE DOR**

Avalie o grau da dor que está sentindo. Marque claramente na linha com um traço vertical.

\_\_\_\_\_

**0** **10**

**SEM DOR** **PIOR DOR POSSÍVEL**

1. Em que hora do dia a sua dor é pior? \_\_\_\_\_
2. Tomou medicação analgésica (Paracetamol) para dor?  
 ( ) Não ( ) Sim, A que horas? \_\_\_\_\_ Dosagem? \_\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIO DIÁRIO DE SONO**

**AS PERGUNTAS A SEGUIR SÃO REFERENTES AO DIA DE ONTEM.**

POR FAVOR, RESPONDA O MAIS FIELMENTE POSSÍVEL

1. A que horas você foi deitar ontem? \_\_\_\_/\_\_\_\_ (horas e min).
2. A que horas você acha que pegou no sono? \_\_\_\_/\_\_\_\_ (horas e min).
3. Você lembra de ter acordado e dormido de novo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não  
 Quantas vezes \_\_\_\_\_
4. Seu sono desta noite foi?

**PÉSSIMO** **ÓTIMO**

5. Comparando seu sono desta noite com o seu habitual, o desta noite foi:

**PIOR** **IGUAL** **MELHOR**

6. A que horas você acordou hoje \_\_\_\_\_

7. Como você se sentiu ao acordar?

**MUITO MAL** **MUITO BEM**

8. Você dormiu a sesta ou cochilou durante o dia de ontem? 1. ( ) Sim 2. ( ) Não  
 Quantas vezes? \_\_\_\_\_ de que horas a que horas?

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOFARMACOLOGIA, DOR E NEUROMODULAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_

Testagem: \_\_\_\_\_  
 Nº no Banco: \_\_\_\_\_

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
 Fone Residencial: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade: \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_  
 End. Comercial: \_\_\_\_\_ Fone Comercial: \_\_\_\_\_

*Caso não possa ser encontrado falar com (recado):*

Nome: \_\_\_\_\_ Relacionamento: \_\_\_\_\_  
 Residência: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ Fone Residencial: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

**AXIS II (RDC/TMD) - QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO (5)**

1. Qual a data de seu nascimento? Dia: \_\_\_\_\_ Mês: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_
2. Qual o seu sexo? 1
- Masculino 2
- Feminino
3. Qual a sua cor ou raça? 1
- Aleútas, Esquimó ou Índio Americano 2
- Asiático ou Insulano Pacífico 3
- Preta 4
- Branca 5
- Outra 6

Se sua resposta foi Outra, passe para as próximas alternativas sobre sua cor ou raça:

- Parda 6
- Amarela 7
- Indígena 8

Fonte: IBGE, 2000.

4. Qual a sua origem ou de seus familiares? 1
- Porto Riquenho 2
- Cubano 3
- Mexicano 4
- Mexicano Americano 5
- Chicano 6
- Outro Latino Americano 7
- Outro Espanhol 8
- Nenhuma acima 9
- Se sua resposta foi Nenhuma acima, passe para as outras alternativas sobre sua origem ou dos seus familiares:
- Índio 10
- Português 11
- Francês 12
- Holandês 13
- Espanhol 14
- Africano 15
- Italiano 16

- Japonês 16
- Alemão 17
- Árabe 18
- Outra, favor especificar: \_\_\_\_\_ 19
- Não sabe 20

5. Até que ano da escola / faculdade você frequentou?

Marque com um "X" apenas uma resposta

Nunca frequentei a escola  00

Ensino Básico (Primário)  1ª série (1)  2ª série (2)  3ª série (3)  4ª série (4)  
 só fiz até o ensino primário (18)

Ensino Fundamental (Ginásio)  5ª série (5)  6ª série (6)  7ª série (7)  8ª série (8)  
 completei o ensino fundamental (10)

Ensino Médio (científico)  1º ano(9)  2º ano (10)  3º ano (11)  
 científico completo (20)

Ensino Superior

(faculdade ou pós-graduação)  1º ano(12)  2º ano (13)  3º ano (14)  
 4º ano(15)  5º ano (16)  6º ano (17)  
 ensino superior completo (21)  faço pós-graduação

6.a. Durante as duas últimas semanas, você trabalhou em emprego, negócio, pago ou não (não incluindo trabalho em casa)

Se a sua resposta foi SIM, passe para a pergunta 7  
 Se a sua resposta foi NÃO, passe para a próxima pergunta

- Não 1
- Sim 2

6.b. Embora você não tenha trabalhado nas duas últimas semanas, você tinha um emprego ou negócio?

Se a sua resposta foi SIM, passe para a pergunta 7  
 Se a sua resposta foi NÃO, passe para a próxima pergunta

- Não 1
- Sim 2

6.c. Você estava procurando emprego ou estava afastado temporariamente do trabalho, durante as duas últimas semanas?

- Sim, procurando emprego 1
- Sim, afastado temporariamente do trabalho 2
- Sim, os dois, procurando emprego e afastado temporariamente do trabalho 3
- Não 4

7. Qual o seu estado civil?

- Casado(a)- Esposo(a) morando na mesma casa 1
- Casada(o)- Esposa(o) morando na mesma casa 2
- Viúvo (a) 3
- Divorciado (a) 4
- Separado (a) 5
- Nunca Casei – Solteiro(a) 6
- Morando junto 7

8. Quanto a sua família ganhou por mês nos últimos 12 meses?

Coloque o valor: R\$ \_\_\_\_\_

Favor Não Preencher! Deverá ser preenchido pelo profissional.

- \_\_\_1\_\_\_ 0 – 1 salário mínimo
- \_\_\_2\_\_\_ 1 – 2 salários mínimos
- \_\_\_3\_\_\_ 2 – 5 salários mínimos
- \_\_\_4\_\_\_ 5 – 10 salários mínimos
- \_\_\_5\_\_\_ mais de 10 salários mínimos


9. Qual é o seu C.E.P.?



\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

ALGOMETRIA – 1ª (Baseline)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											
	Temporal médio											
	Temporal posterior											
	Controle: _____											
ALGOMETRIA – 2ª (1ª semanas após início medicação)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											
	Temporal médio											
	Temporal posterior											
	Controle : _____											
ALGOMETRIA – 3ª (2ª semanas após início medicação)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											
	Temporal médio											
	Temporal posterior											
	Controle : _____											
ALGOMETRIA – 4ª (3ª semanas após início medicação)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											
	Temporal médio											
	Temporal posterior											
	Controle : _____											
ALGOMETRIA – 5ª (4ª semanas após início medicação)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											
	Temporal médio											
	Temporal posterior											
	Controle: _____											
ALGOMETRIA – 6ª (após intervenção)												
Data:	Músculo	1ª medição		2ª medição		3ª medição		Média		Dor (0,1,2,3)		
		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
___/___/___	Masseter – inserção zigomático											
	Masseter – corpo											
	Masseter – inserção mandíbula											
	Temporal anterior											

Temporal médio										
Temporal posterior										
Controle : _____										

RELAXAMENTO MUSCULAR PÓS-ISOMÉTRICO E ALONGAMENTOS

<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
--------------------------	---	--------------------------	--

<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
--------------------------	--	--------------------------	---

<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
--------------------------	---	--------------------------	--

<input type="checkbox"/>	
--------------------------	---