## Revisão de Literatura

# Relação entre o estrogênio e as disfunções temporomandibulares: uma revisão de literatura

Relationship between estrogen and temporomandibular disorders: a review of literature

Laura Gomes Berrutti\*
Gabriela Moraes Machado\*
Flávio Renato Reis de Moura\*\*
Myrian Camara Brew\*\*\*
Caren Serra Bavaresco\*\*\*\*

#### Resumo

Objetivo: realizar uma revisão da literatura a fim de traçar um panorama atual sobre o papel do estrogênio nas disfunções temporomandibulares. Metodologia: foram realizadas buscas nas plataformas digitais Pub-Med, SciELO e Google Acadêmico, durante os meses de setembro de 2018 a maio de 2019, sem filtros para determinar período de tempo, sendo excluídos aqueles trabalhos em que não foi possível identificar relação com o tema. Resultados: na análise dos estudos encontrados, foi observada a relação entre o estrogênio e a prevalência de disfunções temporomandibulares em mulheres. O estrogênio atua central e perifericamente no sistema nervoso central, influenciando no processamento dos receptores pró e antinoceptivos da articulação temporomandibular. Considerações finais: a modulação estrogênica da dor é um mecanismo complexo. Diversos estudos associam o hormônio estrogênio às disfunções temporomandibulares. Embora não haja um consenso entre os autores do papel exato deste hormônio, há evidências comprovadas de que as mulheres possuem uma susceptibilidade a dores em geral, com prevalência tanto em frequência quanto em intensidade.

Palavras-chave: Disfunção temporomandibular. Dor orofacial. Estrogênio.

http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v25i2.10371

Professora do Curso de Odontologia, Doutora em Biologia celular e molecular, Ulbra, Canoas, RS, Brasil.

Graduanda do Curso de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (Ulbra), Canoas, RS, Brasil.

<sup>\*\*</sup> Professor do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Doutor em Odontologia com ênfase em Saúde da Família, Ulbra, Canoas, RS, Brasil.

Professora do Curso de Odontologia, Doutora em Bioquímica, Ulbra, RS, Brasil.

### Introdução

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma expressão coletiva que engloba problemas envolvendo os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e as estruturas associadas, e é a principal causa de dor orofacial de origem não dentária<sup>1,2</sup>. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tissular real ou potencial<sup>3</sup>. As DTMs causam um impacto significativo na vida de quem sofre da disfunção, principalmente nas atividades de trabalho, escola, alimentação e sono<sup>4</sup>.

As queixas mais comuns dos pacientes são: dor maxilar, dor de ouvido, dor de cabeça e dor facial. Secundariamente, sintomas como cefaleias, zumbidos e tonturas são relatados por portadores dessa disfunção<sup>1,5,6</sup>. Estalidos, limitação dos movimentos mandibulares e dor formam uma tríade de sintomas das DTMs, que podem ser referenciadas nos músculos mastigatórios, na área préauricular ou em ambos. A dor é o mais frequente dos sintomas e, geralmente, agrava-se durante a mastigação ou outra função dos maxilares<sup>1,7</sup>.

A etiologia da DTM é controversa e multifatorial, sendo considerada um conjunto de sinais e sintomas específicos, com uma infinidade de fatores etiológicos que podem afetar o equilíbrio dinâmico entre os componentes do sistema mastigatório<sup>1,8,9</sup>. Traumas, ausência dentária e uso de próteses estão dentre os seus fatores desencadeantes, além de hábitos parafuncionais, tais como bruxismo e onicofagia. A intensidade e a frequência das atividades parafuncionais podem ser exacerbadas por estresse, nervosismo e ansiedade<sup>1,5</sup>.

O diagnóstico correto é fundamental para o planejamento do tratamento adequado ao paciente<sup>10</sup>. Em virtude da característica multifatorial, o planejamento envolve muitas terapias associadas, algumas conservadoras e reversíveis, outras irreversíveis, como cirurgias. Os objetivos do tratamento são reduzir a dor, diminuir a carga adversa, restaurar a função e fazer com que o paciente retome as atividades normais<sup>1</sup>.

Terapias conservadoras têm uma taxa de sucesso que pode alcançar mais de 75% dos pacientes com completa ou significativa redução da dor. O tratamento conservador inclui intervenções comportamentais, placas interoclusais, fisioterapia e intervenções farmacológicas e tem trazido resultados positivos nos casos de pacientes com alguma sintomatologia<sup>6,11</sup>.

Em populações que possuem pelo menos um sinal de disfunção, a prevalência varia de 40% a 75%<sup>1</sup>. Segundo Scully<sup>7</sup> (2008), a prevalência das DTMs é de pelo menos 12% da população em geral, semelhante a Neville<sup>6</sup> (2009), que relata que a prevalência em adultos norte-americanos é de 15%. Contudo, os sintomas dessa disfunção têm sido relatados em até 88% dos indivíduos, sendo 25% com sintomas graves. Muitos estudos indicam que há predominância do sexo feminino entre os portadores de disfunção e, geralmente, a população jovem é a mais acometida<sup>1,4,7,12</sup>.

De acordo com Shaefer et al.<sup>13</sup> (2018), o sexo feminino tem maior prevalência para todos os problemas de dor que afetam a região de cabeça, pescoço e dor orofacial, sendo cefalalgias autonômicas do trigêmeo e neuralgias glossofaríngeas exceções. As mulheres relatam níveis mais severos de dor, dor mais frequente e dor de maior duração que os homens<sup>14</sup>. Substancialmente, mais mulheres sofrem de DTM do que homens. Embora haja várias razões para diferenças relacionadas ao sexo na prevalência de DTM, um possível responsável para o aumento da ocorrência desse distúrbio em mulheres é o hormônio sexual feminino estrogênio<sup>15</sup>.

Muitas pesquisas têm apontado o papel do estrogênio na fisiopatologia das DTMs, correlacionando a presença do hormônio com a maior prevalência em mulheres. Evidências na literatura, obtidas tanto de estudos em humanos quanto em animais, sugerem que o estrogênio atua periférica e centralmente para influenciar o processamento nociceptivo da ATM¹6,17. Segundo Bernardi et al.¹8 (2008), pacientes do sexo feminino tendem a desenvolver mais dores orofaciais e cefaleias tensionais devido às alterações cíclicas de estrogênio e progesterona, que resultam em aumento na sua resposta à dor.

Dessa forma, os hormônios reprodutivos feminios, principalmente o estrogênio, parecem desempenhar um papel etiológico na dor orofacial. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura com o intuito de verificar o papel do estrogênio nas DTMs.

#### Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura a fim de organizar e sistematizar o que existe na literatura científica nacional e internacional sobre o papel do estrogênio nas disfunções temporomandibulares (DTMs). Sem filtros para determinar período de tempo, foram feitas buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), nas línguas portuguesa e inglesa: "orofacial pain", "temporomandibular disease" e "estrogen".

Os critérios de inclusão foram: pesquisas oriundas de dados primários e que estivessem relacionados ao hormônio estrogênio com as DTMs e a diferença na percepção de dor entre os sexos feminino e masculino. Os critérios de exclusão foram: estudos de dados secundários ou que não investigassem a relação da DTM com estrogênio ou com a percepção de dor entre os sexos feminino e masculino. Os resultados foram expressos pela apresentação dos artigos encontrados no fluxograma e no capítulo da discussão, ao relatar os artigos selecionados.

#### Resultados e discussão

A partir da busca nas bases de dados estabelecidas, foram encontrados 4.000 estudos. Após leitura de todos os títulos e resumos, respeitandose os critérios de inclusão e exclusão, excluíram-se 3.958 estudos, totalizando, então, 42 estudos para leitura na íntegra. Para análise descritiva, foram incluídos apenas 21 estudos. A Figura 1 sintetiza, por meio de fluxograma, a busca realizada nas bases de dados consultadas.

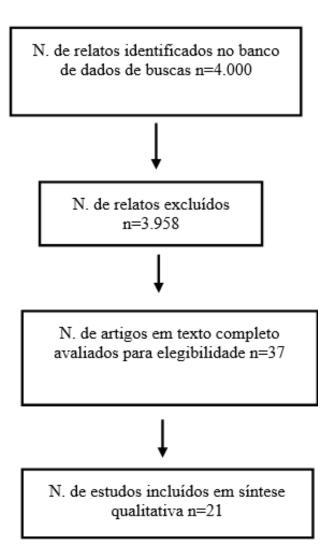


Figura 1 – Fluxograma de itens preferenciais para análises sistemáticas e metanálises (PRISMA)

Fonte: autores.

As DTMs são condições de dor comuns que apresentam maior prevalência entre as mulheres em idade reprodutiva. A maior prevalência de dor por DTM entre mulheres, com padrão de início após a puberdade e com menores taxas de prevalência na pós-menopausa, sugere que os hormônios reprodutivos femininos podem desempenhar um papel etiológico importante na DTM. Além de seu papel reprodutivo, os hormônios gonadais produzem efeitos de longo alcance em todo o sistema nervoso periférico e central, e esses hormônios contribuem de forma importante para as diferenças sexuais na dor. Para as mulheres, os níveis hormonais mudam durante e após a gravidez, após a menopausa e mensalmente, ao longo de grande parte da vida reprodutiva (ciclo menstrual), enquanto os homens são expostos a flutuações menos impressionantes nos níveis hormonais, sendo a mudança mais significativa a redução da testosterona com o envelhecimento<sup>17,18</sup>.

A dor é sentida de maneira desproporcional pelas mulheres em relação aos homens. A diferenciação sexual da dor ocorre de maneira semelhante à diferenciação sexual de outros fenômenos, resultando em grande parte dos efeitos organizacionais e ativadores dos hormônios esteroides gonadais. Os efeitos dos estrogênios (estradiol sendo o mais comumente examinado), em síndromes, possuem evidências consideráveis. Enxaqueca, DTM e artrite estão entre as mais comuns. Como os estrogênios podem modular a função dos sistemas nervoso, imunológico, esquelético e cardiovascular, a modulação estrogênica da dor é um fenômeno extremamente complexo e multifacetado. Os estrogênios produzem efeitos pró e antinociceptivos que atuam de forma diferente nesses sistemas, em cada tipo de dor<sup>19</sup>.

Um estudo epidemiológico avaliou se o uso de hormônios exógenos está associado ao aumento do risco de dor orofacial, através de terapias de reposição hormonal pós-menopausa ou para contraceptivos orais (COs). O primeiro objetivo, de caso-controle pareado por idade, comparou o uso de hormônios pós-menopausa entre 1.291 mulheres acima de 40 anos encaminhadas para tratamento de DTM e 5.164 controles não encaminhados. As DTMs foram aproximadamente 30% maiores entre aquelas que receberam estrogênio em comparação com aquelas não expostas ao hormônio (P=0,002). A relação do uso de progesterona não foi estatisticamente significativa<sup>17</sup>.

O segundo objetivo foi semelhante, mas buscou examinar a relação entre o uso de COs e o encaminhamento para o cuidado em DTM, com base em dados de 1.473 casos e 5.892 controles com idades entre 15 e 35 anos. O uso de COs também foi associado ao encaminhamento para tratamento de DTM, com um risco aumentado de DTM de aproximadamente 20% para usuários de COs, após o controle para o uso de serviços de saúde (P<0,05). Esses resultados sugerem que o aparecimento de dor no contexto de DTM aumenta em aproximadamente 30% de pacientes em uso de terapia de reposição hormonal (TRH)

pós-menopausa (estrogênio) e aproximadamente 20% entre mulheres que usam  $COs^{17}$ .

Hormônios gonadais e controle da dor endógena são conhecidos por serem inter-relacionados. Receptores opioides e esteroides gonadais são localizados em neurônios nos sistemas nervoso central e periférico e podem modular uns aos outros. Ambos os receptores  $\Box$  e  $\Box$  estrogênicos são encontrados nos neurônios sensoriais e no sistema nervoso central, e o sistema opioide endógeno é modulado por estrogênio e por testosterona<sup>20</sup>.

Em um estudo com um total de 502 pacientes com DTM entre 2000 e 2002, no Ambulatório de Distúrbios Funcionais da Universidade de Medicina de Viena, comprovou-se, através da classificação da dor em uma escala analógica visual (EAV), que as mulheres possuíam uma intensidade de dor significativamente maior do que os homens e abertura de boca menor do que a deles. A palpação dos músculos mastigatórios e da ATM revelou sensibilidade maior em pacientes do sexo feminino em comparação aos pacientes do sexo masculino. O agrupamento por estalido, crepitação e bruxismo também mostrou maior dor e mais sensibilidade à palpação em mulheres quando comparadas aos homens. Os resultados revelaram não haver diferenças específicas de sexo para estalidos da ATM. As mulheres também apresentaram prevalência de DTM na faixa etária abaixo de 25 anos e no grupo de 55 a 60 anos, enquanto os homens apresentaram uma distribuição etária mais uniforme<sup>21</sup>.

Em outro estudo realizado com adolescentes de ambos os sexos, constatou-se que a prevalência da DTM é maior em adultos jovens e bem mais frequente no sexo feminino. O estudo abrangeu 314 adolescentes (136 homens e 178 mulheres), no qual cada participante preencheu um questionário sobre seus hábitos orais e sintomas de DTM. Um exame clínico foi realizado em relação aos sinais de DTM. A maioria dos sinais e sintomas relacionados à DTM foi identificada entre as mulheres. O estudo também apontou que a atividade parafuncional pode ser outro fator que contribui para as discrepâncias encontradas na prevalência de sinais e sintomas entre os sexos, sendo maior entre mulheres<sup>22</sup>.

Em um estudo realizado com indivíduos com DTM, foi observado que alterações psicossomáticas, hábitos parafuncionais, onicofagia e hábito de mascar chiclete eram mais prevalentes no gênero feminino, sendo o bruxismo mais prevalente em homens<sup>23</sup>.

Estudos foram realizados para explicar a maior frequência e gravidade da DTM em mulheres do que em homens, em termos de comportamento, diferenças psicossociais, hormonais e constitucionais. Embora nenhum resultado conclusivo tenha sido desenhado até o momento, sugere-se que a presença de receptores estrogênicos na ATM das mulheres modula as funções metabólicas em relação à frouxidão dos ligamentos, o que explicaria a prevalência de DTM em pacientes do sexo feminino. O hormônio estrogênio aumentaria a vigilância em relação aos estímulos dolorosos, modulando a atividade dos neurônios do sistema límbico<sup>24</sup>.

Contudo, diferenças relacionadas ao sexo na dor também podem refletir diferenças no sistema opioide endógeno. Por exemplo, há diferenças distintas entre homens e mulheres na ativação relacionada à dor de receptores µ-opioides cerebrais<sup>25</sup>. Mulheres com altos níveis de estradiol e baixa progesterona exibem diminuição da sensibilidade à dor e aumento da ligação do receptor u-opioide do cérebro quando comparadas a mulheres com baixos níveis de estradiol. A diminuição da neurotransmissão opiácea endógena estava associada com baixo estradiol. Esses achados sugerem que os efeitos interativos do sistema opioidérgico com os hormônios gonadais podem ser um determinante importante das diferenças baseadas no sexo na sensibilidade à dor<sup>26</sup>.

Estudos sugerem que contribuições hormonais podem alterar as condições clínicas de dor. Por exemplo, meninos e meninas pré-púberes têm uma prevalência aproximadamente igual de enxaqueca; no entanto, a prevalência da enxaqueca ao longo da vida aumenta para 18% para mulheres e 6% para homens após a puberdade, sugerindo uma ligação hormonal entre sexo feminino e enxaqueca. Padrões de prevalência similares foram observados para DTMs, sem diferença entre meninos e meninas na infância e maior prevalência em mulheres após a puberdade. Além

disso, a prevalência de uma ou mais queixas de dor foi semelhante entre meninas e meninos antes da puberdade, mas aumentou mais drasticamente em meninas à medida que a puberdade progrediu<sup>27,28</sup>.

Em um estudo com transexuais submetidas a tratamento hormonal para adquirir características somáticas do sexo oposto, observou-se uma mudança na resposta à dor. Aproximadamente um terço dos indivíduos transexuais do sexo masculino (que se tornaram mulheres) submetidos a tratamento com estradiol/antiandrógeno desenvolveu aumento na percepção da dor, enquanto cerca de metade dos indivíduos transexuais do sexo feminino (que se tornaram homens) tratados com testosterona relatou uma melhora significativa da cefaleia crônica já presente antes do início do tratamento<sup>29</sup>.

Os efeitos do estrogênio nas respostas inflamatórias são altamente complexos e dependem do nível de estrogênios, o tipo de célula a ser examinado, o fator inflamatório específico, o tipo de tecido inflamado, o curso do tempo da resposta inflamatória (por exemplo, aguda versus crônica), e o momento exato em que ocorre a exposição ao estrogênio. Sendo assim, concentrações muito altas de estrogênio tendem a inibir a inflamação, enquanto níveis mais baixos de estrogênio podem produzir efeito pró-inflamatório. Um estudo administrou estradiol em ratos gonadectomizados, central e perifericamente, para avaliar a relação com a dor inflamatória e induziu com formalina nocicepção. O estradiol administrado centralmente aumentou a indução de respostas nociceptivas em ratos machos, enquanto aquele administrado perifericamente reduziu comportamentos nociceptivos masculinos e femininos. Assim, os efeitos periféricos e centrais dos estrogênios são divergentes<sup>30</sup>.

A inervação sensitiva da ATM é fornecida, principalmente, por neurônios aferentes primários com corpos celulares no gânglio trigeminal (TG). Os neurônios TG que inervam a ATM originam fibras finamente mielinizadas e não mielinizadas que terminam como terminações nervosas livres<sup>31-33</sup>. A atividade nos aferentes da ATM pode contribuir para a dor da DTM, fornecendo informações nociceptivas diretas no sistema nervoso

central e contribuindo para a sensibilização central<sup>34</sup>. A atividade nas aferências da ATM também facilita a contração reflexa dos músculos da mastigação, um fenômeno que contribui para a dor da DTM<sup>35</sup>.

Cairns et al.<sup>36</sup> (2001) avaliaram o papel do estrogênio em processos dolorosos associados à ATM. Os resultados mostraram que as ratas exibiram uma resposta maior do que os ratos na atividade aferente primária e na atividade muscular reflexa que foi evocada na injeção de glutamato na ATM. Além disso, a ovariectomia de ratas reduz a atividade muscular evocada por glutamato, mas a reposição de estrogênio aumenta<sup>35</sup>. Em outro estudo, a injeção de óleo de mostarda irritante de pequenas fibras na ATM da ratazana produziu ativação neuronal no núcleo espinal do nervo trigêmeo. Esta ativação neuronal, medida pela imunorreactividade fos-f, foi maior em fêmeas proestras (com níveis elevados de estrogênio no soro) do que em machos ou fêmeas diestras (com níveis baixos de estrogênio no soro)37.

#### Considerações finais

Em conjunto, todos os estudos convergem para a ideia de que o hormônio estrogênio age nas modulações da DTM, influenciando na sua resposta à dor, fazendo com que as DTMs sejam mais prevalentes no sexo feminino, devido às suas ligações aos receptores nociceptivos da articulação, pois os níveis flutuantes de estrogênio podem alterar a transmissão nociceptiva. A maioria dos autores se baseou na ideia de que o estradiol modula os receptores opioides e sensoriais responsáveis pela sua resposta a estímulos dolorosos.

Com base nos estudos revisados, sugere-se que as mulheres possuem uma maior prevalência, quando comparadas aos homens, não somente na DTM, mas também em todos os tipos de dores, principalmente cefaleias tensionais e dores orofaciais, influenciadas pelas alterações cíclicas de estrogênio de acordo com o período da vida. Essa relação justifica a necessidade de uma investigação mais aprofundada por meio de pesquisa epidemiológica, clínica e básica acerca do estrogênio e das DTMs.

#### **Abstract**

Objective: to carry out an integrative review of the literature in order to outline the role of estrogen in temporomandibular disorders. Methodology: the study searched studies in the digital platforms PubMed, SciELO and Google Acadêmico, from September 2018 to May 2019, without filters to determine the time period, excluding those works in which it was not possible to identify relation with the theme. Results: among the analysis of the studies found, the relationship between estrogen and the prevalence of temporomandibular disorders in women was observed. Estrogen acts centrally and peripherally in the central nervous system, influencing the processing of the pro and antinoceptive receptors of the temporomandibular joint. Final considerations: estrogenic modulation of pain is a complex mechanism. Several studies associate the estrogen hormone with temporomandibular disorders. Although there is no consensus among authors of the exact role of this hormone, there is proven evidence that women have a susceptibility to pain in general, with prevalence both in frequency and intensity.

Keywords: Temporomandibular dysfunction. Orofacial pain. Estrogen.

#### Referências

- Okeson JP. Dor orofacial guia de avaliação, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Quintessense; 1998.
- Leeuw R. Dor orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento. 4. ed. Academia Americana de Dor Orofacial; Quintessense; 2009.
- IASP. Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2. ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Oliveira AS, Bermudez CC, Souza RA, Souza CMF, Dias EM, Castro CES, et al. Impacto da dor na vida de portadores de Disfunção Temporomandibular. J Appl Oral Sci 2003; 11(2):138-4.
- Pereira KNF, Andrade LLS, Costa MLG, Portal TF. Sinais e Sintomas de pacientes com Disfunção Temporomandibular. Rev CEFA 2005; 7(2):221-8.
- Neville BW. Patologia oral e maxilofacial. 3. ed. Elsevier; 2009
- Scully C. Medicina oral e maxilofacial: bases do diagnóstico e tratamento. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- Tanaka EE, Arita ES, Shibayama B. Occlusal stabilization appliance: evaluation of its efficacy in the treatment of temporomandibular disorders. J Appl Oral Sci 2004; 12(3):238-43.
- Alcantara GR. As disfunções da ATM relacionas à cervicalgia. Monografia de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Fisioterapia da Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro; 2008.

- Favero EK. Disfunções da articulação temporomandibular: uma visão etiológica e terapêutica multidisciplinar. Monografia do Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica (CEFAC); 1999.
- Naikmasur V. Soft occlusal splint therapy in the management of myofascial pain dysfunction syndrome: a follow-up study. Indian J Dent Res 2008; 19(3):196-203.
- 12. Cauás M. Incidências de hábitos parafuncionais e posturais em pacientes portadores de Disfunção da Articulação Craniomandibular. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco--Maxilo-Facial 2004; 4(2):121-9.
- 13. Shaefer JR, Khawaja SN, Bavia PF. Sex, gender, and orofacial pain. Dental Clinics of North America 2018; 62(4):665-82.
- Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. Pain 1996; 65(2):123-67.
- 15. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain: basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. J Oral Rehabil 2010; 37(6):391-410.
- 16. Bereiter DA, Okamoto K. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain. Int Rev Neurobiol 2011; 97:251-84.
- 17. Le Resche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. Pain 1997; 69(1-2):153-60.
- Bernardi MT, Bussadori SK, Fernandes KPS, Biasotto-Gonzalez DA. Correlação entre estresse e cefaléia tensional. Fisioterapia em Movimento 2008; 21(1):87-93.
- Craft RM. Modulation of pain by estrogens. Pain 2007; 132(1):3-12.
- 20. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. Gender Med 2005; 2:137-45.
- Schmid-Schwap M, Bristela M, Kundi M, Piehslinger E. Sexspecific differences in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain 2011*; 27(1):42-50.
- Winocur E, Littner D, Adams I, Gavish A. Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents: a gender comparison. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102(4):482-7.
- 23. Alfaya TA, Zukowska HR, Uemoto L, de Oliveira SSI, Martinez OER, Garcia MAC, et al. Alterações psicossomáticas e hábitos parafuncionais em indivíduos com disfunção temporomandibular. Saúde e Pesquisa 2013; 6(2):482-7.
- 24. Roda RP, Bagan JV, Fernández JMD, Bazán SH, Soriano YJ. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 1;12(4):292-8.
- Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA. µ-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. J Neurosci 2002; 22:5100-7.
- 26. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotrans-mission in women. J Neurosci 2006; 26:5777-85.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA 1992; 267:64-9.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41:646-57.
- 29. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, et al. Cross-sex hormone administration

- changes pain in transsexual women and men. Pain 2007; 132(1):60-67.
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. Endocr Rev 2007; 28:521-74.
- Casatti CA, Frigo L, Bauer JA. Origin of Sensory and Autonomic Innervation of the Rat Temporomandibular Joint: A
  Retrograde Axonal Tracing Study with the Fluorescent Dye
  Fast Blue. Journal of Dental Research 1999; 78(3):776-83.
- Uddman R, Grunditz T, Kato J, Sundler F. Distribution and origin of nerve fibers in the rat temporomandibular joint capsule. Anatomy and Embryology 1998; 197:273-82.
- 33. Kido MA, Kiyoshima T, Ibuki T, Shimizu S, Kondo T, Terada Y, et al. A Topographical and Ultrastructural Study of Sensory Trigeminal Nerve Endings in the Rat Temporomandibular Joint as Demonstrated by Anterograde Transport of Wheat Germ Agglutinin-Horseradish Peroxidase (WGA-HRP). Journal of Dental Research 1995; 74(7):1353-9.
- Sessle BJ. The Neural Basis of Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Pain J Orofacial Pain 1999; 13(4):238-45.
- 35. Cairns BE, Sim Y, Bereiter DA, Sessle BJ, Hu JW. Influence of sex on reflex jaw muscle activity evoked from the rat temporomandibular joint. Brain Research 2002; 957(2):338-44.
- 36. Cairns BE, Sessle BJ, Hu JW. Characteristics of glutamateevoked temporomandibular joint afferent activity in the rat. Journal of Neurophysiology 2001; 85:2446-54.
- Bereiter DA. Sex differences in bran stem neural activation after injury to the TMJ region. Cells Tissues Organs 2001; 169:226-37.

#### Endereço para correspondência:

Laura Gomes Berrutti Rua Padre Irineu Ferreira, 58, Bairro Parque Amador

CEP 93280-124 – Esteio, RS Telefone: (51) 98461-5053

E-mail: odontolauraberrutti@gmail.com

Recebido: 10/12/2019. Aceito: 30/04/2020.