



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

**BIOMARCADORES E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA
IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO CRÍTICA DA
LITERATURA**

[Biomarkers and artificial intelligence in the early identification of temporomandibular disorders – a critical review of the literature]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giuditta Greco

Orientadora:

Prof. Doutora Cláudia Maria Rebelo Barbosa

Julho 2024

**BIOMARCADORES E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA
IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO CRÍTICA DA
LITERATURA**

[Biomarkers and artificial intelligence in the early identification of temporomandibular disorders – a critical review of the literature]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Giuditta Greco

Orientador:

Prof. Doutora Cláudia Maria Rebelo Barbosa

Julho 2024

A mio nonno Aldo,
al nostro amore così forte ed incondizionato,
ai tuoi occhi dolci e felici quando mi guardavi,
che non ho mai smesso di ricordare.

AGRADECIMENTOS

Como primeira coisa queria agradecer à professora que me acompanhou nesse caminho.

Obrigada à professora **Claudia Barbosa**, obrigada pela disponibilidade, pela paciência e sobretudo por todos os ensinamentos que com paixão, atenção e amor me deu nos 5 anos passados.

Ai **miei genitori**, indubbiamente i pilastri della mia vita.

Grazie per avermi fatta sentire piccola e coccolata in ogni momento, e allo stesso tempo, di avermi permesso di andare ovunque, nonostante questo implicasse essere lontana da voi.

Grazie per avermi trasmesso la certezza che in qualsiasi momento della mia vita, voltandomi, vi avrò sempre dietro di me. Questo traguardo è mio quanto vostro, vi amo infinitamente.

A mia mamma, in questi anni mi sono specchiata nei tuoi occhi azzurri per capirmi, per capirti, hanno rivelato ogni mia sensazione, ogni stato d'animo, ogni paura e ogni certezza. Sei indubbiamente il mio punto debole, la persona che non riesco a guardare prima di partire, quella che non vedo l'ora di salutare ma da cui non riesco mai a staccarmi. 25 anni fa ti faceva paura il distacco quando mi avresti lasciato all'asilo, con il tempo siamo cambiate noi e le distanze sono andate molto oltre. Ad ogni nostro saluto, mi basta superare i controlli per mandarti subito un cuore, per avere la consapevolezza che una parte del mio cuore è con te e che io ho portato con me una parte del tuo. Sai sempre dove trovarmi, hai studiato ogni angolo di questa città facendolo tuo così da potermi immaginare in qualsiasi momento volessi e ti sei stupita, la prima volta che sei venuta qui, di come non avessi capito quanto pericolosa fosse la strada dal mio marciapiede a quello di fronte, così tanto da dovermelo ripetere per i 5 anni a seguire. Non ho smesso un solo giorno di condividere questa esperienza con te, per sentirti vicina e per esserlo io a te. Grazie per il nostro amore immenso e puro, per avermi fatta sentire a casa, incredibilmente in ogni istante, solo con il suono della tua voce. Grazie per esserci stata nei momenti di buio e di avermi aiutato sempre a trovare la luce. Grazie perché non esiste amore più vero del nostro, non potrò mai fare a meno di te nella mia vita.

A mio papà, il mio punto di riferimento, la mia luce e la mia spalla, fonte immisurabile di stima e ispirazione. Un ricordo nitido che rimane nel mio cuore è la mia felicità quando tornavi a casa dopo la giornata di lavoro, mamma in sottofondo mi diceva “è arrivato papà”, quelle piccole braccia ti saltavano addosso, ero immensamente felice di vederti, era tornato a casa il mio papà. Oggi quella felicità rimane la stessa. Penso tanto a te, ho vissuto questo percorso pensando a te, a quel te che ogni mattina si sveglia e affronta la sua giornata, con mille responsabilità sulle spalle, ma che mette costantemente davanti, la nostra felicità. Grazie a te papi, alla tua forza e alla tua determinazione, alla tua voglia costante di imparare, di metterti in gioco. Grazie alla cura nelle cose che fai per le persone che ami, alla tua delicatezza, alle tue mani magiche. Grazie ai tuoi insegnamenti, al tesoro che custodisci dentro te, all’amore che ci hai dato, che mi hai dato ogni giorno. Grazie per essere stato spalla e sostegno quando non mi sentivo all’altezza e per avermi dato coraggio quando non pensavo di farcela. Grazie per essere il pilastro fondamentale delle nostre vite. Grazie per essere stato il mio eroe e grazie per essere il mio maestro di vita, oggi spero di averti reso più orgoglioso che mai.

A mio fratello, il mio primo migliore amico, la tua sensibilità e dolcezza mi arrivano ogni giorno, sono fiera di averti al mio fianco e di poter contare per sempre su di te. Non avrei mai desiderato altro, sei la persona più vicina al mio cuore e alla mia anima, mi basta sapere che ci sei in ogni istante della mia vita. Ti amo

A mia nonna, infiniti pomeriggi nel tavolo rotondo del tuo salotto per farmi studiare si sono trasformati e hanno preso forma di videochiamate per sentirci vicine, quanti ricordi che ho con te e con nonno, guardando i filmini di quando ero piccola vedo e rivedo l’amore nei vostri occhi, la gioia dei miei primi passi, le lacrime delle mie prime parole, quanti pomeriggi e giornate insieme, la pasta con le patate, la campagna, sempre mano nella mano, la stessa mano che, avete stretto così forte tanto da accompagnarvi qui oggi. Grazie amore mio, nulla sarebbe stato possibile se non ci fossi stata tu, la fortuna più grande che ho avuto nella vita è stata la possibilità di viverti così tanto. Grazie per essere stata la prima maestra, la mia seconda mamma. Grazie per essere stata così presente nella mia vita, per avermi dato giorno per giorno amore incondizionato. Oggi la tua bambina, forse è un pò meno bambina. Il tuo amore lo custodisco gelosamente nella parte più nascosta e intima del mio cuore. Sei ogni mio traguardo e ogni mio successo. Ti amo tanto.

A mia nonna **Ina** e mio nonno **Peppi**, i miei angeli custodi, spero di avervi reso tanto fieri di me.

A mia **zia Doni** e mio **zio Massi**, non c'è legame più forte del nostro, siete stati punti di riferimento, ma più di tutto siete stati amici e complici, ho sempre potuto e sempre potrò contare su di voi, non dimenticherò mai i vostri occhi rossi ad ogni mio ritorno a casa, i nostri abbracci, le telefonate infinite quando avevo bisogno di piangere, urlare e gioire, grazie per non avermi mai fatta sentire lontana, per avermi insegnato a crescere libera e seguire i miei sogni, grazie per avermi coccolata infinitamente, oggi più di qualsiasi altro giorno (menomale che sono l'unica nipote). Grazie di esistere.

A **Benni**, più di chiunque altro, grazie a te. Il nostro amore si è spalmato tra Roma, Porto e Milano, tra mille decolli e mille atterraggi, tra “amore sto partendo” e “amore sono atterrato”, ogni conto alla rovescia prima di vederci, e ogni saluto accompagnato da lacrime di tristezza (ma anche tue lacrime di gioia), tra chiamate e videochiamate, notti insieme ma a mille e mille ancora a km di distanza. A volte penso che non avresti potuto scegliere momento peggiore per avvicinarti a me, penso che scalare un monte con le scarpe adatte sarebbe stato meno impegnativo, per te sicuramente. Altre volte, nonostante sia gelosa e possessiva, penso che non avrei desiderato nessun altro al mondo a condividere questa esperienza con me. Grazie per aver vissuto ogni attimo, ogni giorno, ogni difficoltà. Grazie per avermi fatta sentire grande, per aver creduto in me, molto prima che lo facessi io. Grazie per esserti stupito di come quella bambina da sola si svegliava e affrontava la sua giornata in Portogallo, lontana da tutto e da tutti. Grazie per avermi inserito in ogni tuo pensiero scritto sulle note, per esserti emozionato e avermi emozionata. Grazie per le braccia attorcigliate al mio collo, per essere così estremamente romantico e per non accettare che non lo sia esattamente come te. Grazie per aver vissuto Porto, per aver imparato ad amarla proprio come ho fatto io, per avermi fatto sentire quanto bisogno avessi del pesce di Matosinhos, del tramonto di Foz e di una passeggiata sul fiume. Grazie per essere così paziente, comprensivo, empatico ed estremamente sensibile. Grazie per esserti presentato sempre con la gazzetta sotto braccio, per avermi fatta ridere a crepa pelle quando, guardandoci da fuori, era incredibile vedere quante differenze ci fossero tra noi. Grazie per aver calmato i singhiozzi, per le mani sul cuore, per essere stato meglio di ogni calmante, di ogni sonnifero, ma soprattutto di aver accettato che nessuna serie tv sarebbe mai finita in mia compagnia. Grazie per gli abbracci, davanti ai controlli all'aeroporto di Roma, davanti ad un treno a Milano, davanti il mare di casa

nostra, grazie per avermi fatta sentire al posto giusto, in qualsiasi posto ci trovassimo. Grazie semplicemente per esserci stato, la tua presenza, così distante ma così incredibilmente vicina, mi hanno dato giorno per giorno, la consapevolezza di quanto sia forte e potente il nostro amore, che non ha mai smesso di lottare e che oggi probabilmente ha vinto. Grazie di esistere.

A **Degio e Giulia**, non saprei come spiegare, non saprei come spiegarvi, amiche, sorelle, complici, la forma di amore più pura che conosca, e la forma più simile al mio concetto di famiglia, la mia Porto. A voi devo tutto, grazie per essere state cura e culla allo stesso tempo, per avermi fatta sentire al sicuro e protetta, per avermi aiutato a crescere, per aver dato valore ad ogni gesto, ad ogni abbraccio prima delle partenze e alla felicità di ogni arrivo, che ci faceva ricongiungere. Grazie per essere stata la cosa più bella, profonda e inaspettata della mia vita, il destino ci ha scelte e noi ci siamo indissolubilmente amate.

Porto mi ha regalato voi, le persone più importanti della mia vita. Vi amo infinitamente.

De, sin dal giorno zero della nostra amicizia ci siamo definite “ancora di salvezza”, sei arrivata nella mia vita quando più avevo bisogno di casa, mi hai fatta sentire amata e più di chiunque altro sei diventata la mia casa. Ho imparato a leggerti dentro, seppur con difficoltà, mi è piaciuto attraversare e attraversarti fino alla vera essenza della tua anima, so che è per pochi, quindi, grazie di avermelo permesso. Grazie per avermi insegnato il potere di una passeggiata e di un tramonto condiviso. Grazie per aver dato valore ad ogni angolo della nostra casa, il nostro terrazzino, ore passate insieme, ore a parlare e infinite ore in silenzio, ad ascoltarci, a leggerci dentro. Grazie per le dormite insieme, per i segreti detti a basse voce e le confessioni, le musiche in sottofondo, i tuoi passi che saprei riconoscere ad occhi chiusi e l’odore della tua pelle che sarà sempre meglio di un profumo e avrà sempre sapore di casa mia. Grazie agli abbracci pieni di significato. Grazie per avermi insegnato la purezza di una amicizia, il dirsi tutto e il capirsi in tutto, grazie per avermi insegnato ad essere me stessa e non avere paura di dimostrarlo agli altri. Grazie per avermi spronata ad uscire da casa struccata e con mille colori addosso e avermi fatta sentire diversa, speciale. Grazie per avermi insegnato la semplicità. Grazie per essere così diversa da me, così disordinata e un pò testa in aria ma di avermi permesso di mettere ordine, nel tuo armadio, a casa nostra e sì, sono presuntuosa, anche nella tua vita. “Ti capisco senza nemmeno doverti guardare negli occhi”, quello che mi dici sempre, e la consapevolezza che questa frase mi basta per tutta la vita. Grazie per essere semplicemente come sei, il destino ha fatto sì che ci scegliessimo ogni giorno, e se mi

porterà sempre da te, continuerò ad assecondarlo per tutta la vita. Non ho mai avuto paura di voltarmi le spalle, so che dietro avrei sempre avuto te e se ci penso tra anni so anche come immaginarci, io mi toccherò il ciuffo incessantemente e tu mi toglierai le doppie punte, il nostro terrazzino diventerà un terrazzo con vista a Roma, Torino o forse Palermo, saranno sempre le 19:30, e saremo sempre e per sempre io e te. Ti porterò con me, ovunque, grazie.

Giulia, mi hai accolta il 7 ottobre 2018 con una camicia a strisce bianca e nera all'aeroporto Francisco Sá Carneiro, siamo arrivate a casa e mi hai chiesto se volessi fare il letto con te, non avevo mai fatto un letto e piangevo a dirotto, oggi ti ho davanti, so fare un letto e so anche fare una lasagna (mai come la tua). Grazie per avermi fatto da mamma e avermi permesso di essere anche io la tua mamma. Grazie per avermi accolta nella tua stanza in qualsiasi momento avessi bisogno, per avermi ascoltata, per aver asciugato lacrime e colmato mancanze. Grazie per esserti aperta e senza spiegazioni, fatta capire, per avermi permesso di entrare nel tuo mondo e di esserti sentita così libera di farlo. Grazie per avermi insegnato la bontà, la dolcezza e la purezza di un sorriso anche nelle situazioni più tragiche, insieme ad una carezza sulla coscia e un bacio in testa, sempre prima di dormire. Grazie per avermi dato un po' delle tue doti culinarie, e aver colmato ogni mancanza con una parmigiana. Grazie per avermi fatto ridere fino a piangere e aver pianto con me ogni qual volta mi scendeva una lacrima (perché lo sappiamo tutti, sono il tuo punto debole). Grazie per i versetti per strada quando lontano 4km vedi un animale a 4 zampe. Grazie per stupirti nella vita per cose così futili, ma nel modo più dolce e tenero che esista. Grazie per l'amore incondizionato che sei riuscita a darmi giorno per giorno, senza chiedere nulla in cambio. Grazie per essere semplicemente così come sei, così vera e così solare, così piccola e allo stesso tempo, incredibilmente grande. Grazie per aver condiviso con me ogni singolo momento, questo traguardo è anche tuo. La certezza di averti nella stanza accanto è stato uno dei miei più grandi punti di riferimento, da oggi non sarai più nella stanza accanto, ma per sempre in alto a destra, nella parte più intima e nascosta del mio cuore.

A **Letizia**, a te che sei l'uragano di energia e vitalità nella mia vita, ma allo stesso tempo, in qualsiasi posto ti immagini sei in un letto a dormire con necessariamente una serie tv consigliata a bambini 5+, ti emozioni davanti alle cose più banali della vita e rimani quasi impassibile quando tutte attorno a te piangiamo senza sosta. Hai acceso le mie giornate buie e hai illuminato la mia vita con mille colori, insieme ad un po' di Gigi d'Alessio e

tutte le canzoni possibili e immaginabili, purché siano di tradizioni calabresi. Grazie per essere stata il mio binomio, ho condiviso con te mille emozioni, infiniti pomeriggi di studio, le ansie (mie) prima di ogni esame, la prima estrazione, i nostri occhi e i buona fortuna prima di ogni esame, la felicità di una restaurazione ben riuscita, le lacrime dell'ultimo giorno nel BOX 14. Grazie per essere stata il mio opposto e per questo, avermi permesso di crescere, vedendo sempre le cose più lontane da me, insegnandomi ad apprezzarle e in certi casi anche a farle mie. Grazie per i karaoke che hanno rotto il timpano, le ore infinite a raccontare di noi, grazie per avermi integrata a Cosenza prima ancora venissi e così tanto da sentire di conoscere la tua famiglia e i tuoi amici da sempre. Grazie per esserti presa cura, i cuddruredtri, le polpette di melanzane e gli infiniti cartoni insieme, visti esclusivamente da te, grazie per aver asciugato lacrime e per avermi fatta ridere fino a stare male. Grazie al tuo disordine, al silenzio assordante che ha fatto la tua assenza nei giorni in cui non eri qui, alla mia voglia costante di ucciderti e non sopportarti, ma al bisogno incalmabile che ho di averti nella mia vita. Grazie Lele, grazie perché sei riuscita a darmi tutto nel momento giusto, grazie a te ho la consapevolezza che il nostro legame durerà per sempre, che mi basterà uno squillo per sentirti vicina, la nostra telefonata non durerà mai meno di 3 ore, assisterò sicuramente ad una doccia, ad una cena, e arriverò fino al momento caramellina. Grazie per avermi fatta sentire nel posto giusto, diversa dagli altri e per avermi insegnato che la diversità rende unici, per avermi resa così fortunata ad averti nella vita. Sono certa che da domani sonda e specchietto si rincontreranno in un riunito diverso, più rosa, più ordinato e sicuramente più felici di dirci "abbiamo paziente". Immensamente e infinitamente grata al mondo per averti, il tuo posto nel mio cuore è tuo per sempre. Grazie Lele mia.

A **Carola**, il mio lato più sensibile, l'anima più buona che esista al mondo, il mio porto sicuro. Quando parlo di te automaticamente cambio faccia, e stranamente, divento dolce e angelica anche io. Sei arrivata quando pensavo di aver ricevuto tutto da questa esperienza e l'hai stravolta completamente. Non avrei pensato da "giudi come ti trovi a porto?", "odontoiatria è il mio sogno ma ormai finisco biologia", di vederti qui, nella mia stanza, anzi, nella nostra stanza, a gironzolare e spippacchiare senza sosta. Eppure è andata così e la cosa grave è che quando ti ho detto "stai un mese da me", ero già fortemente convinta di quello che sarebbe successo. Grazie Caro, sei stata il mio sfogo più grande, il mio rifugio nei momenti bui, la mia boccata d'aria fresca, la persona dalla quale non mi sarei mai separata e di cui non sono mai stata stanca, hai fatto sì che sentissi

la tua mancanza non vedendoti solamente per due ore. Hai rispettato ogni mio momento, ogni mia gioia, ogni mio silenzio (ma soprattutto ogni mio esaurimento), condividendolo e vivendolo esattamente a 2cm da me, ma non facendoti sentire mai, mi hai capita e per questo, ci è solo bastato uno sguardo. Grazie per aver condiviso con me la profondità di questo momento, per esserti emozionata e avermi emozionata. Grazie per le dormite insieme, per aver seguito ogni volo, per le note del telefono, per i post-it quando andavi via da casa mia, per i segreti confidati dal primo giorno, le tisane sempre per due, per le coccole, gli abbracci, il tuo pigiama e per esserti sempre addormentata toccandomi il braccio. Grazie per le passeggiate alla scoperta di Porto, per meravigliarti come me, ad ogni giornata di sole, di pioggia e ad ogni tramonto. Grazie per essere stata la mia pace, la mia calma, per le scosse, quando erano necessarie, e per gli abbracci, quando più ne avevo bisogno. Grazie per essere così simile a me, così sensibile, per avermi permesso di essere così indispensabile nella tua vita. Non stupirti mai quando per le strade di Porto ti chiederanno dove sia Giuditta, mi ritroverai in tutto quello che hai attorno, sarò sempre in ogni giorno del tuo viaggio e saremo sempre noi. “Ti aspetto a casa”, la nostra frase, l’indissolubile certezza che ovunque fossimo e ovunque saremo, ci troveremo per essere noi. A te, anima bella, pura, ai tuoi colori, alla tua silenziosa ma immensa dolcezza, così fondamentale, così per sempre. Grazie.

Grazie **Chiara**, la mia chichi del cuore, grazie per aver alleggerito ogni giorno qui. Tra un cioccolatino per ogni lacrima, un mazzo di fiori per ogni evento, e una cantata a squarciagola in macchina, hai reso questi ultimi due anni diversi, speciali. La tua bontà e generosità mi hanno colpita, al punto da chiedermi se mai riuscirò a ringraziarti adeguatamente per tutto quello che hai fatto. Grazie per esserti aperta, avermi dato un po’ di te e con cura esserti presa un pò di me, ogni giorno. Per sempre tra le mie beautiful things, ti voglio bene.

A **Lollo, Nico e Dani**, amicizia pura e sincera, emblema del senso di protezione, grazie per aver condiviso ogni pacco da giù, grazie per i pastoni, per avermi fatta sentire sempre al sicuro tra le strade di paranhos, a Lagoa de fogo, grazie per le passeggiate e le giornate al mare, grazie per la nostra esperienza pazzesca, senza di voi non sarebbe stato lo stesso, vi voglio bene.

Grazie **Giorgia, Claudia e Antonella**, mai ho avuto la sensazione di essere così coccolata quanto a casa vostra. Infiniti pranzi, infinite cene, pomeriggi di studio, film e serie tv e comunque prima di andarmene siete sempre rimaste stupite di come alle 3 di notte volessi

tornare a casa mia, è vero, fate questo effetto. Non me ne sarei mai andata e come già sappiamo, non me ne andrò mai. Siete nel mio cuore.

Grazie **Gabbo**, mi hai conquistata con un bacio in testa ogni qual volta mi vedi (ma soprattutto con il buttare la spazzatura ogni sera), la tua dolcezza, sensibilità e la tua emotività hanno fatto sì che per tutto quest'ultimo anno mi sia venuto spontaneo scriverti "quando vieni a casa" quando non ti vedevo anche solo per due giorni. Grazie per ogni Harry Potter mancato, per ogni cena fit, per ogni lezione di vita (ma soprattutto di fisioterapia). Grazie per ogni ora condivisa sul nostro balconcino. Sei stato un regalo bellissimo, ti voglio bene.

Grazie **Caro, Giurda e Fede**, due anni fa, tra ripetizioni e recursi vari, ci bastava un film, una poke ed esclusivamente noi tre, fuori dal mondo. La vostra dolcezza, lealtà e generosità mi hanno fatto sentire più protetta e meno sola in alcuni momenti difficili. Ad oggi posso affermare che anche senza ripetizioni e poke, ad ogni messaggio o chiamata ci rivivo proprio come prima e questo mi rende immensamente felice. Siete speciali e punti di riferimento nella mia vita.

Grazie alla **turma 4**, la mia turma del cuore. Sono fiera di aver condiviso questa esperienza con voi, grazie per aver alleggerito ogni giorno di clinica e ogni esame. Felice e fiera di vedervi divertire meravigliosi dentisti. Grazie alla mia **maestra, Mati, Bea e Vale, Rob e Suaren**. Obrigada minha **Vic**, foi um prazer partilhar este momento contigo, è so o inicio do nosso sucesso! Amo-te.

A **Marghi**, il mio 3, proprio come dice la nostra parola, sei il mio tesoro, la nostra amicizia è un tesoro inestimabile di cui prometto di prendermene cura per tutta la vita. Sei stata il mio diario di viaggio, dai messaggi ad ogni arrivo e ad ogni partenza, alle infinite telefonate per rassicurarmi quando sentivo il peso del mondo "da grandi", tra lacrime e sorrisi condivisi fino a stare male, non c'è stato un solo giorno che non abbia condiviso con te. Sei stata la mia più grande spalla e la mia prima sostenitrice. Dalle ripetizioni del 6 luglio 2017 oggi siamo qui, un po' più mature e forse un po' meno galline ubriache. Guardandomi indietro, ci sei stata ogni giorno del mio viaggio, che è stato un po' anche il tuo, facendomi sentire protetta, capita e meno sola, trasmettendomi giorno per giorno, il bisogno che sentissi di esserci, per me e per noi. Mi basta averti sempre, con la consapevolezza che le nostre conversazioni non finiranno mai, ovunque ci troviamo, tra le mura della tua cameretta o distese nel prato di Cardillo, sono tra i momenti più veri che ho. Grazie per essere così, semplice e selvaggia, e continuare a contagiarmi, giorno dopo

giorno, della tua immisurabile solarità. Grazie per avermi permesso di crescere insieme. Te ne sarò grata per sempre.

A **Pietro**, il nostro legame viscerale mi fa capire quanto bella sia l'amicizia tra uomo e donna, e se ci credo così tanto, è solo grazie a te. Você é luz, la frase che mi ripeti sempre, e se è veramente così come dici, quella luz è così forte grazie a te, grazie per le mille telefonate e per farmi sentire costantemente così necessaria nella tua vita, tutto questo non finirà mai, sei l'unico doc della mia vita.

A **Ottavia, Carlotta e Amerigo**, ci definivano "intoccabili" e ancora oggi, sono fiera di chiamarci così. Siete dei punti fermi della mia vita, quel motivo per cui, non sono mai andata via dal Meli, la nostra amicizia semplice e spontanea ha trasformato il liceo in una delle cose che (nonostante rimandature varie) ricorderò per sempre. Dal condividere costantemente tutto, ognuno di noi ha intrapreso strade diverse, nonostante ciò, non vi ho mai sentiti lontani e come promesso, siete sempre nei miei più grandi successi.

A **Otti**, se c'è un amore che non vorrò mai perdere è il nostro. Le nostre lacrime e i nostri visi quando sono andata via sono ancora impresse nella mia mente, insieme a quelle due bambine dentro una macchinetta bianco e nero che andavano al meli, ogni mattina e quasi ogni giorno insieme. Grazie per essere nei miei ricordi più intimi, più belli e più emozionanti. Grazie per le nostre canzoni, per le risate infinite, per la consapevolezza di "bastarci" solo io e te, e niente al mondo. Grazie per esserci stata in ogni mia "prima volta", per aver gioito ad ogni traguardo, e per aver tranquillizzato ogni sconfitta. Se la domanda "ti taglieresti il dito per me?" è ancora valida, ti prometto che la risposta sarà sempre la stessa. Sei una delle persone più importanti della mia vita e per cui darei la vita.

A **Carli**, grazie per avermi dato sempre gli strumenti per essere un po' più grande, e per avere avuto il piacere di condividere ogni passo della mia, della tua e della nostra crescita. Grazie per esserci stata in ogni momento della mia vita, per avermi dato amore nel modo più silenzioso e sincero possibile, grazie perché hai saputo indicarmi sempre la strada giusta, (non ti nego che in questo percorso ho sognato tante volte di averti come compagna di banco). Grazie per i consigli, per gli abbracci, per il sorrisone quando mi vedi. Grazie perché mi dai la possibilità di non chiedere, sai sempre come sto e cosa penso. Grazie per l'immutabilità del nostro amore, della nostra amicizia. Mi sento così fortunata ad essere cresciuta accanto a te.

Ad **Ame**, amicizia e ricordi che custodisco con cura nel mio cuore, sei stato uno dei regali più belli e inaspettati della mia vita. Penso spesso a quando sei venuto a Porto e la mia felicità nel potere riviverti un po' come prima. Il nostro rapporto sconfigge tempo e distanza. Sono tanto fiera dell'uomo che sei diventato, ti voglio bene.

A **Giorgia**, immancabile compagna della mia mia vita, potrebbero passare anni senza vederci ma mi basterebbero comunque 2 minuti per avere le stesse sensazioni di sempre. Dai banchi delle scuole medie, ai vari test di medicina ad oggi, dottoressa tu e dottoressa anche io. Grazie per avermi permesso di perdere un solo giorno della tua vita, anche se distanti. Grazie per essere la costante spalla su cui contare, sia per una notte a Roma, ma soprattutto per l'acquisto di una borsa, di un gloss o del mascara virale del momento. Grazie per aver appoggiato follie, per aver affrontato sfide e per aver gioito ad ogni successo. Grazie per le lettere ad ogni partenza, i messaggi chilometrici e le cose che ancora abbiamo da dirci. Grazie per gli occhi commossi quando mi vedi e per trattenere le lacrime quando stai per salutarmi. Grazie per quella 500 rossa, le infinite passeggiate, le canzoni a squarciagola, le confessioni, i segreti. Grazie per essere così costante, per esserci in ogni istante. Grazie per noi, nel tempo.

A **Simo**, le occhiate alla yogurteria, i banchi del cesmo e la nostra stanzetta a Messina hanno fatto da colonna sonora alla nostra amicizia, sei entrata a gamba tesa e oggi posso affermare che sei la persona di cui non potrò mai fare a meno; mi basta vederti per ridere a crepa pelle, non smetto mai di stupirmi di quanto siamo simili, complementari (nonostante i trascorsi). Grazie per essere sempre ad un passo da me, per correre ad ogni nota audio e per fuggire ad ogni chiamata, perché non durerà mai meno di due ore, grazie per essere così, il mio ovetto, il mio cerottino ma soprattutto il mio punto felice. Grazie per esserci nella mia vita, per non avermi mai fatta sentire distante e per non essere mai stata realmente distante tu. Sei tanto tanto speciale, ti voglio un bene infinito.

Grazie a **Fabiana, Rachele, Erika, Martina, Eliana e Silvia**, da una lucky bag è nata un'amicizia indissolubile che sconfigge tempo e distanza. Così tanto diverse ma così simili, mi avete insegnato il vero valore dell'amicizia, con gli anni ci siamo mescolate e ognuna di noi ha contribuito a costruire quella che oggi chiamiamo famiglia. Grazie per avermi supportata e sopportata in ogni momento e difficoltà della mia vita. Grazie per quel noi bambine, per le mie prime notti fuori casa, per quel gossip sulla cena del sabato sera al tc2, per le giornate al mare, in piscina, per gli infiniti balletti insieme. Allinearci per organizzare una cena insieme sarà sempre una delle cose più difficili al mondo, ma

se ho una certezza nella vita, è che i nostri cuori saranno allineati per sempre. Ho sempre la stessa sensazione quando stiamo insieme, siete dei punti saldi della mia vita e la nostra amicizia è una di quelle cose che mi rende più grata al mondo. Vi voglio bene.

A te **Porto**, mio rifugio, mia pace. Alla nostra storia un po' turbolenta ma che mi ha regalato l'esperienza più bella e plasmante della mia vita, la mia casa. Grazie per avermi fatto affacciare al mondo, aprire gli occhi ma soprattutto grazie per avermi fatto conoscere veramente me stessa. Grazie per avermi regalato le persone che avrò per sempre nel mio cuore, nella mia vita. Grazie ai tuoi tramonti rosa e alle tue albe azzurre, alla tua pioggia che mi ha dato la malinconia giusta per farmi crescere e apprezzarti anche così, grazie alle passeggiate che mi hai permesso, il tuo oceano che sapeva un po' del mio mare. Ti prometto che tornerò e quando lo farò avrò sempre la stessa sensazione, quella di essere a casa. Obrigada por tudo!

RESUMO

As disfunções temporomandibulares (DTM) são um grupo de condições musculoesqueléticas que envolvem os músculos da mastigação e/ou as articulações temporomandibulares e estruturas associadas, e que reduzem a qualidade de vida, especialmente quando condicionam a presença de dor crônica. Normalmente, o seu diagnóstico é tardio, o que já irá implicar alterações músculo articulares compensatórias e, muitas vezes, a instalação de um quadro de dor crônica. A determinação de um biomarcador ou conjunto de biomarcadores que possam ser utilizados no diagnóstico subclínico das DTM tem sido um desafio científico nos últimos anos, destacando-se os biomarcadores salivares, que se têm mostrado promissores. As novas tecnologias, com a utilização da Inteligência Artificial (IA) têm dado novas perspectivas nesse sentido, sendo que, vários algoritmos de IA que têm sido desenvolvidos para diagnosticar as DTM, podem fornecer conhecimentos clínicos adicionais para aumentar a precisão do diagnóstico. Esta revisão crítica da literatura teve com o objetivo de avaliar o uso dos biomarcadores e da IA como ferramentas para o diagnóstico precoce das DTM, salientando as perspectivas futuras. Para a sua elaboração foi realizada previamente uma pesquisa bibliográfica com recurso às bases de dados *PubMed*®, *Google Scholar* e *Science Direct*, utilizando-se diferentes palavras-chaves (*temporomandibular disorders*, *early diagnosis*, *biomarkers* e *artificial intelligence*) nas suas diversas combinações com os operadores booleanos ‘AND’ e ‘OR’. De acordo com os critérios estabelecidos para a seleção dos artigos, foram incluídos 80 artigos para a redação deste trabalho. Este trabalho permitiu avaliar que embora exista um grande potencial para os biomarcadores na deteção precoce da DTM, ainda não existe identificado nenhum biomarcador que possa ser utilizado com esse objetivo, de forma generalizada ou aplicado a um determinado subtipo de DTM. É necessário realizar mais investigações longitudinais, de preferência multicêntricas, com a avaliação da incidência de DTM, para identificar biomarcadores específicos e estabelecer protocolos padronizados de recolha e análise. Quanto à IA, também oferece um potencial significativo para melhorar a precisão diagnóstica e automatizar processos complexos. Assim, esta poderá vir a ser fundamental na determinação de padrões associados à presença de determinados biomarcadores, sinais clínicos/sintomas subclínicos, e mesmo, registos imagiológicos da presença precoce de DTM.

Palavras-chave: “disfunções temporomandibulares”, “diagnóstico”, “diagnóstico precoce”, “biomarcadores”, “inteligência artificial”

ABSTRACT

Temporomandibular disorders (TMD) are a group of musculoskeletal conditions involving the masticatory muscles and/or the temporomandibular joints and associated structures, which reduce the quality of life, especially when they lead to chronic pain. Typically, TMD diagnosis is delayed, which often results in compensatory musculoskeletal changes and the establishment of chronic pain. The identification of a biomarker or set of biomarkers for the subclinical diagnosis of TMD has been a scientific challenge in recent years, with salivary biomarkers showing promise. New technologies, particularly the use of Artificial Intelligence (AI), have provided new perspectives, with various AI algorithms being developed to diagnose TMD, offering additional clinical insights to enhance diagnostic accuracy. This critical literature review aimed to assess the use of biomarkers and AI as tools for the early diagnosis of TMD, highlighting future perspectives. A bibliographic search was conducted using the PubMed®, Google Scholar, and Science Direct databases, employing different keywords (“temporomandibular disorders”, “early diagnosis”, “biomarkers”, and “artificial intelligence”) in various combinations with the boolean operators ‘AND’ and ‘OR’. Based on the established criteria for article selection, 80 articles were included for this review. This work revealed that although there is great potential for biomarkers in the early detection of TMD, no biomarker has yet been identified for widespread use or for application to a specific TMD subtype. More longitudinal, preferably multicentric, studies with TMD incidence evaluation are needed to identify specific biomarkers and establish standardized collection and analysis protocols. As for AI, it also offers significant potential to improve diagnostic accuracy and automate complex processes. Thus, it could be crucial in determining patterns associated with the presence of specific biomarkers, clinical/subclinical signs and symptoms, and even early imaging records of TMD.

Key-words: “temporomandibular disorders”, “diagnosis”, “early diagnosis”, “biomarkers”, and “artificial intelligence”

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. As disfunções temporomandibulares, biomarcadores e inteligência artificial.....	3
1.1. Definição, classificação e epidemiologia das disfunções temporomandibulares	3
1.2. Etiologia, manifestações clínicas e diagnóstico das disfunções temporomandibulares	4
1.3. Biomarcadores no âmbito de diagnóstico das disfunções temporomandibulares	8
1.3.1. Definição de biomarcadores e quais os tipos.....	9
1.3.1.1. Biomarcadores genéticos	11
1.3.1.2. Biomarcadores moleculares.....	11
1.4. A Inteligência artificial no âmbito do diagnóstico das disfunções temporomandibulares	12
1.4.1. Definição de inteligência artificial e as suas aplicabilidades em medicina dentária	12
2. Metodologia.....	14
3. Revisão da literatura específica e Discussão	15
III. CONCLUSÃO.....	25
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	27

LISTA DE ACRÓNIMOS E SIGLAS

2D	Duas Dimensões
3D	Três Dimensões
8-OHdG	<i>8-hydroxy-2'-deoxyguanosine</i>
AAOP	<i>American Academy of Orofacial Pain</i>
ATM	Articulação Temporomandibular
BDNF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
CBCT	<i>Cone Beam Computer Tomography</i>
CCL21	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 21</i>
COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i>
CTX-1	Telopectídeos C-terminais colagénio-1
CTX-2	Telopectídeos C-terminais colagénio-2
CXCL16	<i>Chemokine Ligand 16</i>
DC/TMD	<i>Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders</i>
DL	<i>Deep Learning</i>
DNA	<i>Deoxiribonucleic Acid</i>
DPD	Desoxipiridolina
DT	<i>Decision Tree</i>
DTM	Disfunções Temporomandibulares
EAD	Exames Auxiliares de Diagnóstico
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ETS-1	<i>ETS proto-oncogene 1, transcription factor</i>
IA	Inteligência Artificial
IL	Interleucina
IL1-β	Interleucina 1-beta

IL-8	Inteleucina-8
KNN	<i>K Nearest Neighbors</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LR	<i>Linear Regression</i>
LR	<i>Logistic Regression</i>
MDA	Malondialdeído
miRNA	<i>Micro Ribonucleic Acid</i>
ML	<i>Machine Learning</i>
MLP	<i>Multilayer Perceptron</i>
MMP-2	<i>Matrix Metalloproteinase-2</i>
MMP-3	<i>Matrix Metalloproteinase-3</i>
MMP-8	<i>Matrix Metalloproteinase-8</i>
MMP-9	<i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MMPs	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
mTNFR-2	<i>Membrane Tumor Necrosis Factor Receptor-2</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
NN	<i>Neural Network</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PCR	Proteína C-reativa
PGE2	Prostaglandina 2
PYD	Piridinolina urinária
<i>RDC/TMD</i>	<i>Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders</i>
RM	Ressonância Magnética
SAA	Amílase Alfa Salivar
SEG	Sistema Estomatognático
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	<i>Single-nucleotide Polymorphism</i>
sTNFR-2	<i>Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2</i>
SVM	<i>Support-vector Machine</i>
SVM	<i>Support Vector Machines</i>
TC	Tomografía Computadorizada
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TNFR-2	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor-2</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

I. INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTM) englobam um conjunto de condições musculoesqueléticas que afetam o sistema estomatognático (SEG), incluindo, a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e as outras estruturas anexas (Trager et al., 2022). As DTM são consideradas a principal causa de dor orofacial não odontogénica. Para além disso, são frequentemente acompanhadas por dor nos músculos e na ATM, limitação dos movimentos mandibulares e/ou ruídos articulares (Durham et al., 2015). As DTM afetam predominantemente pessoas jovens, especialmente, com idades entre 20 e 40 anos, sendo mais comuns em mulheres. Quando se tornam crónicas podem reduzir significativamente a qualidade da vida dos pacientes, tanto física quanto psicologicamente (Wu et al., 2020), como também a realização das atividades diárias e o funcionamento psicossocial (Schiffman et al., 2014). Devido à sua etiologia multifatorial necessita um tratamento multidisciplinar.

A identificação precoce das DTM apresenta desafios significativos devido à complexidade e variabilidade dos sintomas, que podem incluir dores na mandíbula, estalidos ou crepitações e dificuldade na mastigação. Estes sintomas variam amplamente entre os pacientes e podem ser facilmente confundidos com outras condições, dificultando um diagnóstico preciso (Nobuaki et al., 2015). Além disso, os métodos de diagnóstico convencionais, que, por norma, se baseiam em exames clínicos e questionários, muitas vezes, não são suficientes. É neste contexto que surge a necessidade de métodos mais avançados e precisos. A tecnologia de imagem, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC), permitem uma visualização detalhada das estruturas da ATM, revelando alterações que não são detetáveis por métodos convencionais. Os biomarcadores e a inteligência artificial (IA), por sua vez, emergem como ferramentas promissoras na deteção precoce das DTM (Lee et al., 2018; Yaman et al., 2020).

Os biomarcadores são indicadores biológicos que podem ser medidos e avaliados como sinais de processos normais, patológicos ou respostas a tratamentos terapêuticos. No caso das DTM, os biomarcadores podem incluir mediadores inflamatórios, proteínas, metabolitos específicos ou padrões genéticos associados a inflamação ou a disfunção da ATM (Yaman et al., 2020). A saliva, nas últimas décadas, surgiu como ferramenta promissora no estudo do diagnóstico precoce de DTM, pois garante um estudo mais específico e detalhado, a sua recolha é simples, não invasiva e pode ser realizada em

diferentes ambientes, o que facilita o acompanhamento contínuo dos pacientes (Shrivastava et al., 2021).

O campo da IA enquadra-se no domínio das ciências computacionais, tendo como objetivo principal a criação de sistemas que possuam a capacidade de compreender e responder a investigações de uma maneira tipicamente associada à cognição humana (Chartrand et al., 2017). A IA é caracterizada como o estudo e o avanço de sistemas computadorizados que podem executar funções tipicamente associadas ao intelecto humano. O *machine learning* (ML) serve como elemento fundamental da IA (Chartrand et al., 2017; King, 2018).

As *neural networks* (NN) são um tipo de algoritmo de aprendizagem de máquina, enraizado na ciência da computação, que utiliza algoritmos baseados em dados para executar tarefas reconhecendo padrões em dados, em vez de depender de programação explícita. Estas redes, compostas por nós e pesos, estiveram entre as formas iniciais de algoritmos de IA a serem desenvolvidos (Hwang et al., 2019). Ao utilizar extensos bancos de dados, o programa pode através de treino, desenvolver a capacidade de detetar desvios do padrão (King, 2018; Miller & Brown, 2018).

O uso da IA na área médica generalizou-se e também chegou à medicina dentária. Este campo de pesquisa em rápido crescimento apresenta um potencial significativo para aprimorar, de maneira eficaz, a precisão e a eficiência no diagnóstico das DTM, revelando resultados promissores e desafios a serem superados (Lee et al., 2018).

Esta revisão crítica da literatura tem como objetivo principal, avaliar o potencial dos biomarcadores e da IA, na abordagem diagnóstica das DTM, em especial do diagnóstico precoce. Como objetivos específicos pretende-se: 1) avaliar à data os biomarcadores que já podem ser utilizados com fidelidade do diagnóstico precoce das DTM; 2) verificar o custo-benefício da avaliação destes biomarcadores em função dos parâmetros fisiológicos do indivíduo; 3) discutir a utilização da IA no âmbito do diagnóstico precoce das DTM e quais as perspectivas atuais e futuras desta nova tecnologia, neste âmbito.

II. DESENVOLVIMENTO

1. As disfunções temporomandibulares, biomarcadores e inteligência artificial

1.1. Definição, classificação e epidemiologia das disfunções temporomandibulares

Segundo a *American Academy of Orofacial Pain (AAOP)*, as DTM representam um conjunto de doenças e distúrbios relacionados com alterações na estrutura, função ou fisiologia do SEG, podendo, ainda, estar associadas a outras condições médicas sistêmicas (AAOP, 2023). Assim, as DTM abrangem um grupo de condições músculo-esqueléticas e neuromusculares que envolvem as ATM, os músculos da mastigação e os tecidos associados (de Resende et al., 2021; Greene, 2010).

As DTM podem ser classificadas de acordo com os *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD)* que correspondem a uma versão mais recente dos *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD)* (Wadhokar & Patil, 2022). Assim, as DTM são divididas em dois grandes grupos de acordo com a sua origem: as disfunções da ATM e as disfunções dos músculos da mastigação (Dos Santos et al., 2022; Peck et al., 2014).

As disfunções da ATM são divididas, no geral, em: artralgia, disfunções do complexo côndilo disco, doenças articulares e disfunções congénitas/do desenvolvimento. Por sua vez, as disfunções dos músculos da mastigação incluem: mialgia e dor miofascial, contractura, hipertrofia, neoplasma, disfunções do movimento e dor dos músculos da mastigação atribuídas a distúrbios sistêmicos/centrais (Peck et al., 2014).

Os *DC/TMD* são um recurso essencial para os profissionais de saúde, pois fornece uma estrutura clara e organizada para avaliar e diferenciar as várias apresentações clínicas das DTM (Schiffman et al., 2014).

As DTM são consideradas um problema de saúde pública significativo e representam a causa mais comum de dor orofacial não odontogénica, sendo também frequentemente comparadas à dor cervical, dor lombar e cefaleias (Michelotti et al., 2020; Sousa et al., 2020).

Vários estudos epidemiológicos evidenciam uma prevalência aumentada de dor associada à DTM (Keela et al., 2024), afetando, aproximadamente, cerca de 5% a 12% da população (Barjandi et al., 2021). Além disso, entre 50 e 75% dos pacientes afetados por alguma sinal ou sintoma de DTM, cerca de 15% tornam-se crónicos, causando maior

comprometimento na qualidade de vida dos pacientes (Schiffman et al., 2014).

A prevalência de DTM varia de acordo com a idade, sexo, população e métodos de avaliação (Abbasgholizadeh et al., 2020). Em relação à idade, trata-se de uma condição que afeta, predominantemente, adultos que se encontram entre 20 e 40 anos de idade, com maior associação ao sexo feminino e, em específico, na idade fértil (Ghurye & McMillan, 2017). Isto deve-se às características hormonais, biológicas, psicológicas, comportamentais e sociais geralmente associadas ao sexo feminino (Bueno et al., 2018; de Resende et al., 2021; De Rossi et al., 2014; Sousa et al., 2020).

Uma revisão sistemática, que incluiu apenas estudos que seguiram os *RDC/TMD*, referiu uma prevalência de até 13% para DTM musculares, até 16% para DTM associadas às alterações no complexo cêndilo-disco, e até 9% para artralgia da ATM (Manfredini et al., 2014).

1.2. Etiologia, manifestações clínicas e diagnóstico das disfunções temporomandibulares

A etiologia das DTM não é clara, no entanto, é considerada complexa e multifatorial, dado que envolve uma variedade de causas e fatores de risco que podem contribuir para o seu desenvolvimento e progressão, sendo os mais frequentes os neuromusculares, alterações neurobiológicas, de natureza biomecânica e/ou biopsicossocial (Gauer & Semidey, 2015).

Devido à complexidade da etiologia, existem inúmeros fatores que contribuem para essas condições, que podem ser agrupados em três categorias (predisponentes, precipitantes e perpetuantes) (Fernandes et al., 2018). Cada uma destas categorias de fatores atua de maneira distinta e gradual, e influencia o desenvolvimento e a manutenção das DTM (Gauer & Semidey, 2015). Além disso, é importante considerar os mecanismos periféricos e centrais, que também atuam nestes processos etiológicos (Kapos et al., 2020).

Os fatores predisponentes são aqueles que aumentam o risco de desenvolvimento da DTM, mas não resultam necessariamente na instalação da mesma. Entre esses fatores, destacam-se a história familiar e a genética, a própria oclusão dentária, o stresse e a ansiedade, bem como a presença de doenças autoimunes ou inflamatórias. Tais fatores criam um ambiente propício para o surgimento da DTM, todavia a sua presença isolada

não é suficiente para a instalação da DTM. Já os fatores desencadeantes ou precipitantes são aqueles que causam o aparecimento da doença. Neste grupo inserem-se o microtrauma e o macrotrauma, que podem ocorrer tanto de boca aberta quanto de boca fechada. Acresce-se também que procedimentos que exigem uma abertura prolongada da boca e o stresse emocional, especialmente em níveis elevados, podem causar tensão nos músculos da mastigação, contribuindo significativamente para o aparecimento da DTM (Slade et al., 2016). Por fim, os fatores perpetuantes são aqueles que dificultam ou impedem a cura da DTM e/ou contribuem para a progressão da DTM. Entre esses fatores podemos citar os maus hábitos posturais, os problemas dentários não tratados e a presença de doenças crônicas (como por exemplo, a artrite reumatoide). É de salientar que, em alguns casos, um único fator pode desempenhar um ou todos estes papéis, atuando como predisponente, desencadeante e perpetuante da DTM (Chisnoiu et al., 2015).

No que diz respeito ao trauma, a *AAOP* descreve-o como qualquer força exercida no sistema estomatognático que exceda a carga funcional normal, com capacidade de causar uma sobrecarga neste sistema. O trauma pode ser de três tipos: o macrotrauma (direto ou indireto) e o microtrauma (*AAOP*, 2023). O macrotrauma é definido com uma força de elevada intensidade que atua no SEG durante um período longo e pode resultar em lesão tecidual direta e alterações nos componentes da ATM. O macrotrauma direto pode ocorrer após lesões ou procedimentos que implicam a abertura prolongada da boca, como durante tratamento dentário, intubação, ou extrações dos terceiros molares (List & Jensen, 2017). No entanto, a aceleração-desaceleração, como acontece no caso de um golpe de chicote, é um exemplo de um tipo de macrotrauma indireto. Num golpe de chicote ocorre uma hiperextensão da cabeça e depois uma flexão, contraindo os músculos cervicais, que ao fim de algum tempo, podem referir na ATM e na área dos músculos da mastigação, podendo causar sintomas consistentes com a DTM (Furquim et al., 2015).

O microtrauma define-se por forças de baixa intensidade que atuam ao longo do tempo, como é o caso dos hábitos posturais e dos comportamentos orais; nestes últimos, o mascar excessivo de pastilha elástica, o apertar dos dentes e o bruxismo têm sido amplamente estudados como possíveis fatores de risco para DTM (Chisnoiu et al., 2015). Entre os comportamentos orais, o bruxismo do sono é considerado um dos mais relevantes, pelo potencial dano que pode causar aos dentes. Embora não seja uma causa direta de DTM, pode exacerbar os sintomas nos pacientes que já têm a DTM instalada. O bruxismo, inicialmente designado como “bruxomania”, era considerado um episódio maníaco-

compulsivo de ranger os dentes devido a alterações do SNC. Atualmente, é caracterizado como um comportamento que comumente envolve o apertar, ranger dos dentes ou tensionar os músculos da mastigação, de forma involuntária. Portanto, inclui todas as atividades dos músculos da mastigação que ocorram fora das funções habituais de falar, mastigar e engolir (Keela et al., 2024), e pode produzir efeitos deletérios na dentição, no periodonto, nos músculos da mastigação e na ATM (Wieckiewicz et al., 2014).

Os fatores psicológicos são, de igual modo, reconhecidos como elementos significativos e, por essa razão, têm sido objeto de extensa análise no contexto das etiologias das DTM, incluindo variáveis individuais, interpessoais e situacionais (Warzocha et al., 2024). Os sintomas da DTM, como a dor, são discutidos como sendo um fator causal ou intensificador no desenvolvimento de depressão e outras doenças psíquicas. De facto, foi relatado que fatores como o stresse, ansiedade e outros fatores de tipo psicológicos são capaz de induzir hiperatividade e fadiga muscular com consequentes alterações que podem ter repercussões no sistema estomatognático (Wieckiewicz et al., 2018), e podendo agravar-se em DTM já instaladas (Sousa et al., 2020).

O papel da oclusão dentária como fator etiológico das DTM é provavelmente um dos mais controversos na comunidade científica. Já foram estudadas diversas más-oclusões dentárias, causadas por mal posicionamento dentário, por problemas ligados ao contacto dentário, entre outros, com associação à prevalência das DTM (Wieckiewicz et al., 2018). Assim, e à data, apesar de que algumas alterações oclusais possam estar, em alguns casos, relacionadas à DTM, elas não são necessariamente uma causa direta de DTM (Michelotti et al., 2020).

As manifestações clínicas associadas à DTM variam na apresentação e, frequentemente, envolvem mais do que um componente do sistema estomatognático (Li & Leung, 2021). Por norma, a dor é a principal razão que leva os pacientes a procurarem ajuda médica, originando-se principalmente nas áreas temporal e peri-auricular (List & Jensen, 2017). Quando acompanha de dor, a DTM é descrita como uma experiência multidimensional que pode afetar o paciente física e emocionalmente, e prejudicar a própria qualidade de vida, podendo também ser considerada um fator etiológico de DTM (Durham et al., 2015).

De forma sucinta, a dor, quando associada à DTM, pode manifestar-se como: dor aguda (de curta duração) ou dor crónica (persiste por um período superior a três meses). Na dor aguda, o paciente consegue identificar o evento que a originou e pode interferir com as

atividades funcionais do SEG (comer, falar, bocejar, etc.). A dor crônica pode ser contínua ou intermitente, com períodos de remissão mais ou menos longo e intensidade variável ao longo do tempo, mas sempre com intensificação realizada pelo sistema nervoso central (SNC) (Gil-Martínez et al., 2018; Treede et al., 2019).

Para além da dor, podem aparecer outros sintomas, tais como, a limitação da amplitude dos movimentos de abertura, lateralidade ou protrusão, a presença de ruídos articulares (de tipo estalidos ou crepitações), dor referida e alterações na oclusão, sensação de cansaço, bem como, rigidez nos músculos da mastigação (Di Paolo et al., 2017).

Contudo, os sintomas de DTM podem estender-se para além da região da mandíbula de podem incluir dores de cabeça frequentes, dores faciais, dor no pescoço e nos ombros, ou até mesmo zumbido no ouvido (Huhtela et al., 2021).

O diagnóstico das DTM é um processo que envolve uma série de etapas que visam identificar os sinais e os sintomas associados aos problemas relacionados com a ATM e com os músculos da mastigação (Durham et al., 2015). Constituintes fundamentais de um diagnóstico convencional são a anamnese detalhada, o exame físico, que inclui a observação das estruturas, a palpação dos músculos e a avaliação da dinâmica mandibular, bem como os exames auxiliares de diagnóstico (EAD) (Dos Santos et al., 2022).

Deste modo, através de uma anamnese detalhada e exame clínico minucioso, é possível obter informação sobre os principais sintomas associados a DTM, como, por exemplo, a presença de dor, ruídos articulares ou limitação da abertura da boca (Schiffman & Ohrbach, 2016).

O exame físico é importante para a obtenção de um correto diagnóstico mediante a observação, palpação dos músculos da mastigação e avaliação da dinâmica mandibular, ATM e estruturas anexas, incluindo também os músculos cervicais. Os achados deste exame podem incluir movimento anormal da mandíbula, redução da amplitude de movimento, sensibilidade à palpação ou durante a função dos músculos da mastigação, do pescoço ou ombro, dor funcional dinâmica e sinais de bruxismo, e também a avaliação de má oclusão, que contribuem na manifestação da disfunção (Gauer & Semidey, 2015).

Atualmente, os *DC/TMD* são considerados o *gold standard* para a avaliação e classificação das DTM, dado que apresentam sensibilidade e especificidade bem definidas para a maioria dos tipos de disfunções, e, por essa razão são um protocolo de

diagnóstico confiável. Acresce-se também que este sistema é fundamental para garantir uma abordagem sistemática e consistente para o diagnóstico e tratamento das DTMs (Schiffman et al., 2014; Slade et al., 2016).

Os *DC/TMD* proporcionam um método padronizado para a avaliação física das estruturas do SEG (Eixo I) e para a análise dos fatores psicossociais e comorbidades do paciente (Eixo II) (Li & Leung, 2021). O Eixo I é essencial para identificar a presença de dor muscular, disfunções e outras anomalias estruturais que podem contribuir para os sintomas dos pacientes (Schiffman et al., 2014). O Eixo II, por outro lado, considera fatores emocionais, relacionados com ansiedade ou depressão e avalia o modo como podem ter influência na experiência de dor do paciente (Slade et al., 2016). A parte mais importante do exame é confirmar que a dor provocada durante a avaliação é familiar para o paciente, ou seja, que reproduz ou é semelhante à dor que sente na sua vida diária e que foi relatada na história clínica (Kapos et al., 2020).

Do mesmo modo, os EAD também são importantes, pois fornecem confirmação, exclusão e informações adicionais, maioritariamente quando os exames analíticos são inconclusivos. Como exemplo, temos a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a ecografia (Durham et al., 2015).

A RM é o tipo de EAD que possui maior valor diagnóstico, particularmente nas disfunções do complexo côndilo-disco, sendo considerada, para esse tipo de disfunção, o *gold standard*. No entanto, o plano de tratamento não deve basear-se exclusivamente nos resultados da RM, mas sim na combinação da história clínica, exame clínico, exames imagiológicos e, quando necessário, exames analíticos (Schiffman et al., 2014).

Contudo, estes métodos de diagnóstico de diagnóstico tem valor quando a DTM está já instalada e os sinais ou sintomas presentes de uma forma clara, contudo, dificilmente ajudam os médicos dentistas quando a DTM ainda é sub-clínica (Kapos et al., 2020).

1.3. Biomarcadores no âmbito de diagnóstico das disfunções temporomandibulares

Apesar do que foi referido anteriormente, o diagnóstico convencional pode apresentar limitações significativas que conduzem a interpretações erradas dos sintomas e a diagnósticos imprecisos, ou tardios (Gauer & Semidey, 2015).

Por esta razão, torna-se necessário lançar mão de outros métodos para alcançar uma maior

precisão na avaliação e diagnóstico da DTM. Atualmente, tem sido reconhecido a existência de uma relação entre as DTM e o aumento/alterações de marcadores bioquímicos ou inflamatórios, o que permite a exploração de biomarcadores diagnósticos mais sensíveis e para um diagnóstico mais precoce da DTM (Poluha et al., 2019; Zwiri et al., 2020).

1.3.1. Definição de biomarcadores e quais os tipos

Um biomarcador é definido como um indicador biológico que, quando presente, pode auxiliar no estudo da identificação, diagnóstico, prognóstico e monitorização de diferentes condições de saúde, entre as quais incluímos as doenças inflamatórias e as DTM (Califf, 2018).

Trata-se de uma molécula biológica encontrada no sangue, noutros fluídos corporais ou tecidos, e que pode ser sinal de um processo normal ou anormal, assim como indicador de uma condição ou doença. Para além disso, podem incluir moléculas, genes e proteínas identificados em biópsias de tecidos, plasma, saliva, fluído sinovial, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou características específicas que são detetadas e quantificadas em amostras de sangue, tecidos ou fluídos corporais (Shrivastava et al., 2021; Yaman et al., 2020).

Atualmente, os biomarcadores desempenham um papel fundamental no âmbito médico, oferecendo uma maneira precisa e não invasiva de detetar alterações patológicas antes que os sintomas clínicos se manifestem completamente. Um biomarcador clinicamente valioso deve ser fácil de medir e correlacionar-se com as classificações da doença ou condição a avaliar, além de ser mensurável em amostras que sejam fáceis e não invasivas de colher e manipular (Shrivastava et al., 2021).

No contexto das DTM, estes indicadores biológicos podem fornecer informações valiosas sobre o estado inflamatório da ATM, a própria atividade muscular e outras alterações fisiológicas associadas à condição do paciente. Além disso, os biomarcadores podem ajudar a identificar subtipos específicos de DTM, permitindo uma abordagem mais dirigida, precisa e personalizada (Zwiri et al., 2020).

Diversos tipos de biomarcadores têm sido estudados em relação às DTM e demonstraram ser promissores para o diagnóstico precoce dessas condições. Por exemplo, a análise de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e o *tumor necrosis factor-*

alpha (*TNF- α*), assim como o estudo das interleucinas (IL) podem indicar a presença de inflamação crônica na ATM, ajudando a diferenciá-la de outras possíveis causas de dor orofacial (Farré-Guasch et al., 2023).

Da mesma forma, a avaliação de biomarcadores associados ao metabolismo ósseo e cartilaginoso, como a osteocalcina e o colagénio tipo II, pode oferecer informações valiosas sobre a degeneração articular e a remodelação óssea relacionadas às DTM (Zwiri et al., 2020). Estes biomarcadores são essenciais para entender a extensão do dano estrutural e acompanhar a progressão da doença articular (Aldosari et al., 2023).

Além dos marcadores inflamatórios e estruturais, os biomarcadores também podem indicar alterações no sistema nervoso central e periférico, frequentemente envolvidos na origem da dor crônica. Por exemplo, as alterações dos níveis de neurotransmissores, tais como a dopamina e a noradrenalina, podem estar ligados à modulação da dor e ao stresse emocional, ambos fatores importantes no aparecimento, desenvolvimento e manutenção das DTM (Aoun et al., 2023).

Tradicionalmente, o soro sanguíneo é considerado o *gold standard* para a avaliação de biomarcadores associados às DTM, mas mais recentemente, a saliva e o fluído sinovial têm adquirido interesse devido à colheita não invasiva da saliva e à especificidade tecidual aparente do fluído sinovial da ATM (Shrivastava et al., 2021). Recentemente, a saliva tem sido considerada um fluído promissor na identificação de biomarcadores, devido ao fácil acesso de colheita, é não invasiva e tem baixo custo (Alam et al., 2024; Martina et al., 2020). No entanto, como outros fluídos corporais, a saliva não é um fluído homogêneo e estável, pois está em constante mudança. A sua composição, portanto, é afetada pela metodologia de amostragem, ritmos circadianos, ambiente, idade, género, higiene oral, atividade física, medicações, e saúde geral (Nunes et al., 2022). Esta característica da saliva pode limitar a sua capacidade de ser usada como um verdadeiro meio diagnóstico devido à variabilidade inter e intra individual, tornando, a comparação entre estudos e pacientes, num desafio (Shrivastava et al., 2021).

O líquido sinovial tem a vantagem de fornecer em tempo real mudanças na assinatura proteómica da articulação, que variam com tempo e idade, existe, ainda, uma adaptação do mesmo. A assinatura proteómica da articulação saudável é diferente da observada na DTM, na qual a dor é expressa e identificada biologicamente por transmissores nociceptivos; a inflamação é observada e registada por mediadores pró-inflamatórios; e

os lubrificantes fundamentais estão ausentes, causando um comprometimento do bom funcionamento do conjunto articular (Focacci et al., 2022).

No âmbito das DTM, os biomarcadores mais importantes são os biomarcadores genéticos e os biomarcadores moleculares (biomarcadores inflamatórios e da dor crônica, e os biomarcadores associados ao stresse).

1.3.1.1. Biomarcadores genéticos

Os biomarcadores genéticos mais do que ferramentas importantes para o diagnóstico de DTM, são utilizados para determinação de risco de DTM (Mladenovic et al., 2016). As variações no *deoxyribonucleic acid (DNA)*, também denominadas *single-nucleotide polymorphism (SNP)*, são capazes de influenciar a predisposição genética a condições de dor crônica. No entanto, os *SNP* do gene de *catechol-O-methyltransferase (COMT)* estão associados à sensibilidade à dor nos pacientes com DTM (Slade et al., 2016). No estudo de Mladenovic et al. (2016), os autores avaliaram a associação entre os polimorfismos do gene *COMT* e as disfunções temporomandibulares (DTM) dolorosas e verificaram que um determinado genótipo (AG/AA para o polimorfismo rs165774) aumentava o risco das DTM em geral e da dor associada à DTM.

1.3.1.2. Biomarcadores moleculares

Vários têm sido os biomarcadores moleculares estudados, sendo que os biomarcadores inflamatórios, como por exemplo a interleucina-1 (IL-1), têm sido estudados em relação à DTM, nomeadamente, as DTM musculares (Cê et al., 2018) e articulares Akdogan et al. (2023)

Em condições como a DTM e a dor neuropática orofacial, os biomarcadores, como é o caso das proteínas plasmáticas (transtirretina, proteína de ligação ao retinol e alfa-1-glicoproteína ácida 2), podem desempenhar um papel importante na avaliação do stresse oxidativo e na regeneração nervosa periférica, associados aos processos de dor (Doshi et al., 2020).

A saliva contém uma variedade complexa de proteínas, peptídeos e outras substâncias, que podem fornecer informações sobre a fisiopatologia da mialgia de DTM, além de serem úteis para identificar novos biomarcadores para diversas DTM (Minervini et al.,

2023). Há vários marcadores salivares que têm sido avaliados, incluindo as *matrix metalloproteinases* (MMPs), mais especificamente a *MMP3*, e o *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Estes marcadores foram correlacionados com as alterações morfológicas dos côndilos e podem variar de acordo com o ritmo circadiano da saliva (Alam et al., 2024).

O cortisol salivar refere-se à medição do cortisol presente na saliva, num determinado momento do dia. Este é uma hormona produzida pelas glândulas suprarrenais em resposta ao stress e está envolvido na regulação de vários processos fisiológicos no corpo, incluindo metabolismo, função imunológica e resposta ao stress (Alam et al., 2024). Existem vários estudos (Khayamzadeh et al., 2019; Venkatesh et al., 2021; Akdogan et al., 2023) que avaliaram a relação do cortisol salivar relacionado com o stress fisiológico, associado direta ou indiretamente, à presença de DTM/hábitos parafuncionais.

1.4. A Inteligência artificial no âmbito do diagnóstico das disfunções temporomandibulares

1.4.1. Definição de inteligência artificial e as suas aplicabilidades em medicina dentária

O termo “Inteligência Artificial” refere-se à ideia de que as máquinas são capazes de desempenhar tarefas que os humanos normalmente fazem e surgiu por volta de 1950, com o avanço da ciência da computação e da disponibilidade de grandes volumes de dados de pacientes (Schwendicke et al., 2020).

A IA pode ser dividida em três subáreas: *ML*, ciência de dados e *DL*. O uso clínico de programas de IA têm adquirido popularidade, tornando-se uma realidade na medicina dentária nos últimos anos, em múltiplas áreas, desde a ortodontia ao diagnóstico das DTM (Park & Park, 2018; Sur et al., 2020).

A *ML* enquadra-se na IA e envolve a programação de computadores para adquirir conhecimento a partir de dados. Este campo envolve a aplicação de algoritmos para analisar dados existentes e descobrir padrões estatísticos subjacentes. Isso permite que o sistema de *ML* faça previsões precisas quando novos dados forem apresentados. Entre os vários tipos de algoritmos de *ML*, as *NN*, também designadas de redes neurais artificiais são amplamente reconhecidas pelo seu desempenho superior, especialmente quando se

trata de dados complexos como imagens ou linguagem. No centro de qualquer *NN* está o neurónio artificial, um modelo matemático não linear inspirado no neurónio humano. Ao empilhar e encadear vários neurónios, formam-se camadas e, através de uma série de operações matemáticas, cria-se uma rede para realizar tarefas específicas, como a classificação de imagens (Corbella et al., 2021; Schwendicke et al., 2020, 2021).

Os algoritmos tradicionais de *ML*, também conhecidos como técnicas clássicas de aprendizagem de máquina anteriores ao surgimento do *DL*, dependem de métodos estatísticos e não utilizam redes neurais profundas. Alguns exemplos dessas abordagens clássicas de *ML* são: *linear regression (LR)*, *logistic regression (LR)*, *support-vector machine (SVM)* e *decision tree (DT)* (Ozsari et al., 2023). O *DL* refere-se a *NN* com numerosas camadas, que demonstram ser particularmente eficazes na análise de imagens. As *NN* possuem a capacidade de capturar várias características de imagens, incluindo limites, formas e padrões gerais. Ao fornecer dados amplos a essas redes, elas podem estabelecer conexões entre entradas e saídas, como associar uma imagem de dente cariado à saída “dente cariado”. Para tal, treinam-se algoritmos de *LM* através da utilização de extensos bancos de dados, onde pares de entrada-saída são cuidadosamente analisados em cada estágio da *NN*. Os resultados previstos são comparados com os valores reais, permitindo a otimização dos algoritmos para minimizar erros de previsão (Corbella et al., 2021; Diniz De Lima et al., 2022; Schwendicke et al., 2020, 2021)

A radiômica, um campo emergente dentro da IA, concentra-se na extração de dados quantitativos de imagens radiológicas para auxiliar na tomada de decisões clínicas e facilitar a análise de dados (Shi et al., 2020; W. Wu et al., 2019). No domínio da radiômica, aplicam-se fórmulas matemáticas para representar quantitativamente vários atributos de imagem, tais como contraste, homogeneidade e textura, dentro de uma região específica de interesse. Estas fórmulas produzem valores contínuos que oferecem conhecimentos aprimorados sobre as características do tumor e quaisquer alterações potenciais que possam ocorrer (Wu et al., 2019). No sentido técnico, o processo envolve a conversão de imagens em dados de dimensões superiores, a fim de identificar correlações que possam estabelecer um fenotípico radiográfico valioso antes, durante e após o tratamento (Hawkins et al., 2016; Wu et al., 2019).

Um estudo recente comparou três métodos de extração de atributos no diagnóstico de DTM: radiômico, semântico e uma abordagem combinada, a radiômico-semântica. Os pesquisadores descobriram que, através do uso de três classificadores de *ML* – *K-nearest*

neighbors (*KNN*), *support vector machines (SVM)* e *multilayer perceptron (MLP)* -, os métodos semântico e de associação radiômico-semântica obtiveram melhores resultados em termos de precisão, acurácia e sensibilidade. Entre os classificadores, o *MLP* foi o mais eficiente quando aplicado às características combinadas. Esses resultados sugerem que a integração de dados clínicos com análises de imagem pode levar a diagnósticos mais robustos e confiáveis (Eşer et al., 2023).

Com todo o potencial, a IA tem vindo a despertar o interesse da comunidade científica, surgindo cada vez mais possíveis aplicações nas várias áreas da Medicina Dentária, nomeadamente, ortodontia, imagiologia, cirurgia, dentística, endodontia, medicina oral, oclusão e periodontologia e na DTM e dor orofacial.

2. Metodologia

Para a elaboração desta revisão crítica da literatura foi realizada previamente uma pesquisa bibliográfica com recurso às plataformas digitais PubMed®, Google Scholar e Science Direct, utilizando-se diferentes palavras-chaves nas suas diversas combinações com os operadores booleanos ‘AND’ e ‘OR’.

Os descritores de pesquisa selecionados incluíram: “*temporomandibular disorders*”, “*early diagnosis*”, “*biomarkers*” e “*artificial intelligence*”.

A pesquisa foi realizada durante o mês de março de 2024 e incluíram-se artigos de revisão narrativa, de revisão sistemática e de estudos clínicos publicados entre os anos 2014 e 2024, nos idiomas inglês, português e italiano.

A pesquisa nas bases de dados geraram 598 resultados divididos da seguinte forma, no PubMed® foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: 1. “temporomandibular disorders” AND “biomarkers” obtendo-se 46 artigos; 2. “temporomandibular disorders” AND “artificial intelligence” resultando em 22 artigos; 3. “temporomandibular disorders” AND “early diagnosis” resultando em 25 artigos. Já na base de dados Science Direct as combinações foram as seguintes: 1. “temporomandibular disorders” AND “biomarkers” resultando em 275 artigos; 2. “temporomandibular disorders” AND “early diagnosis” resultando em 143 artigos; 3. “temporomandibular disorders” AND “artificial intelligence” resultando em 87 artigos.

Após a remoção de artigos duplicados e artigos que não cumpriam os critérios de inclusão

e exclusão ficaram 206 artigos. Os artigos que pela leitura do resumo não deram resposta a pelo menos um dos objetivos do trabalho foram excluídos, ficando 112 artigos.

Segundo os critérios estabelecidos para a seleção dos artigos e após a avaliação dos títulos, resumos e texto integral, foram integrados 79 artigos para a elaboração desta revisão dos quais: 5 artigos de 2014, 5 artigos de 2015, 4 artigos de 2016, 5 artigos de 2017, 10 artigos de 2018, 6 artigos de 2019, 12 artigos de 2020, 8 artigos de 2021, 8 artigos de 2022, 11 artigos de 2023 e 5 artigos de 2024. Das 80 referências bibliográficas utilizadas na redação deste trabalho, 67 artigos foram obtidos pela pesquisa direta, 12 artigos foram obtidos por referência cruzada como complemento à pesquisa e 1 livro foi utilizado.

3. Revisão da literatura específica e Discussão

Os métodos de diagnóstico mais frequentemente utilizados nas DTM musculares são a complementaridade entre história e exame clínico, e para a patologia intrínseca da ATM o *gold standard* para o diagnóstico continua a ser a RM. No entanto, muitos pacientes sofrem de DTM, apesar de não haver patologia óbvia ou alterações estruturais mecânicas. Devido em parte à taxa de sucesso relativamente baixa das abordagens diagnósticas existentes na DTM, o campo do diagnóstico e tratamento da DTM está a desenvolver-se rapidamente à medida que a nossa compreensão das diferentes etiologias da DTM também avança (Moxley et al., 2023).

A complexidade do diagnóstico de DTM, juntamente com o facto de que muitos sintomas de dor orofacial surgem de outras partes do corpo, tornam o diagnóstico adequado de DTM um desafio significativo para o clínico geral (Shekhar et al., 2023). Os biomarcadores poderão, eventualmente, ser utilizados na identificação precoce da DTM, tal como, já são utilizados para outras doenças (Aoun et al., 2023).

Vários foram os estudos que avaliaram os níveis de cortisol na saliva, nomeadamente, os estudos de Khayamzadeh et al (2019), Venkatesh et al (2021) e Akdogan et al (2023), no sentido de os relacionar com alguma dimensão das DTM

Venkatesh et al. (2021) avaliaram um grupo de 348 estudantes universitários pelos *RDC/TMD* e dividiram os estudantes em dois grupos: com DTM, independentemente do tipo (n=107; 61 mulheres e 46 homens) e grupo controlo (sem DTM; n=241; 126 mulheres e 115 homens). Os autores relataram uma diferença estatisticamente

significativa no cortisol salivar entre o grupo DTM e o grupo controlo, sendo que os pacientes com DTM tinham níveis de cortisol mais elevados. Os autores verificaram também que entre géneros houve uma diferença significativa, quer no grupo com DTM, quer no grupo controlo expressando as mulheres, níveis mais elevados de cortisol salivar. O nível de stresse avaliado pela *Perceived Stress Scale*, foi significativamente mais alto no grupo com DTM e, entre géneros, também para o género feminino, em ambos os grupos. Assim, os níveis significativamente mais altos de cortisol salivar e de stress em indivíduos com DTM indicaram a importância dos níveis de cortisol salivar como um marcador biológico de stresse em pacientes com DTM (Venkatesh et al., 2021).

Khayamzadeh et al. (2019) também investigaram os biomarcadores de stresse salivares em pacientes com pelo menos um hábito parafuncional indicado por questionário, sendo o grupo de estudo constituído por 32 pacientes e o grupo controlo por igual número de indivíduos emparelhados por idade e sexo. Os níveis de stresse foram medidos por *Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21)* e *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Observaram-se níveis consideravelmente mais elevados de cortisol no grupo de estudo em comparação com o grupo controlo, como foram observados níveis mais elevados de stresse, ansiedade e depressão no grupo de estudo sugerindo uma potencial associação entre cortisol e a presença de hábitos parafuncionais. Os níveis séricos de amílase alfa salivar (SAA) também foram avaliados e observou-se que os níveis de SAA foram significativamente mais elevados no grupo com hábitos parafuncionais em comparação com o grupo controlo, devido à provável estimulação da produção salivar por estes hábitos (Khayamzadeh et al., 2019).

Contudo, no estudo de Akdogan et al. (2023), onde foram incluídos 34 pacientes com DTM intra-articular sintomática (deslocamento do disco com redução e sem redução) e 34 pacientes no grupo controlo sem sintomas de DTM, para avaliar a relação dos níveis de cortisol com o stresse, não houve alterações significativas do nível de cortisol entre grupos. No entanto, os níveis de cortisol foram mais elevados, mas não de forma significativa, no grupo com DTM e depressão/ansiedade. Neste estudo também foram avaliados os níveis de IL-1, IL-6, *TNF- α* e *MMP-3* pelo método *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)* para avaliar as diferenças no estado inflamatório da ATM de ambos os grupos, contudo, também não houveram diferenças significativas entre grupos relativamente a este parâmetro (Akdogan et al., 2023).

Assim pela análise da literatura, o cortisol salivar parece ser uma forma não invasiva de

medir a relação entre o stresse fisiológico, que tem sido associado à etiologia das DTM, contudo, para as DTM intra-articulares não houve associação. Deste modo, no futuro deverá ser estudado se os níveis de cortisol salivar aumentados poderão ser avaliados como fator de risco para o aparecimento de DTM, especificando de forma adequada a seleção dos casos de estudo, em função da utilização de sistemas de classificação de DTM universais, ou seja, por subtipo de DTM.

Em relação à IL-1, Cê et al. (2018) realizaram um estudo onde incluíram 69 mulheres com idades entre 18 e 84 anos e as distribuíram em quatro grupos: (A) controlos saudáveis (n = 27); (B) pacientes com diagnóstico de DTM (n = 18); (C) pacientes com diagnóstico de fibromialgia (n = 15); e (D) pacientes com diagnóstico de fibromialgia mais DTM (n = 9). A maioria dos pacientes dos grupos B e D apresentou características do Grupo I (distúrbios musculares) e Grupo II (deslocamentos do disco) no Eixo I de acordo com os critérios *RDC/TMD* e todos os pacientes dos grupos C e D cumpriram os critérios diagnósticos primários para fibromialgia, apresentando com *Widespread Pain Index (WPI) > 7* e *Symptom Severity Score (SS) > 5*. Observaram níveis significativamente mais elevados de IL-1 em pacientes com DTM em comparação com o grupo controlo, independentemente de estes terem fibromialgia ou não. No entanto, os níveis de IL-1 não diferiram significativamente entre os grupos controlo e o grupo com fibromialgia. Este facto sugeriu que a IL-1 pode estar especificamente associada à DTM e não à fibromialgia. Contudo este estudo apresenta risco de viés pois apenas incluiu mulheres em vez de pacientes de ambos os sexos e porque não isolou os diferentes tipos de DTM e a maioria dos pacientes tinha DTM mistas. No futuro, deverá estudar-se em pacientes com DTM, mas dividindo-os em grupos de subtipos de DTM, excluindo os pacientes com diagnósticos múltiplos. Só dessa forma será possível verificar se a IL-1 poderá ser um biomarcador previsível para o diagnóstico/diagnóstico precoce de DTM.

O estudo preliminar de Ok et al. (2017) teve como principal objetivo identificar um marcador para o diagnóstico de osteoartrite da ATM, comparando as concentrações de piridinolina urinária (PYD), desoxipiridinolina (DPD) e telopeptídeos C-terminais, colagénio tipos I e II (CTX-I e CTX-II) de pacientes com osteoartrite da ATM com os de um grupo não sintomático. Foram analisadas as concentrações de PYD, DPD, CTX-I e CTX-II na urina de 36 indivíduos não sintomáticos e 31 indivíduos com osteoartrite da ATM, verificou-se que as concentrações de PYD e DPD na urina aumentaram significativamente em pacientes com osteoartrite da ATM e houve uma correlação entre

estes níveis e as alterações radiológicas de osteoartrite. Assim, estes marcadores foram sugeridos, pelos autores, como um método suplementar ao diagnóstico clínico de osteoartrite. Os autores referiram que mais estudos deverão ser realizados para verificar a sua sensibilidade e especificidade em diferentes fases da doença osteoarticular da ATM, selecionando de forma adequada o grupo de estudo e o grupo controlo, visto que são marcadores sistémicos e que poderão estar correlacionados com outras condições patológicas sistémicas (Ok et al., 2017).

O estudo de Shoukri et al. (2019) pretendeu testar correlações entre grupos de biomarcadores associados à morfologia condilar e aplicar a IA para testar características de análise de forma numa *NN* para estadiar a morfologia condilar na osteoartrite da ATM. Os níveis séricos e salivares de 17 biomarcadores inflamatórios foram quantificados usando microarranjos proteicos. Uma *NN* foi treinada com outros 259 cêndilos para detetar e classificar o estadio da osteoartrite da ATM através de imagens de *cone beam computed tomography (CBCT)* e, em seguida, comparado com classificações repetidas de especialistas clínicos. Os níveis dos biomarcadores salivares *MMP-3*, caderina-5, *Chemokine (C-C motif) ligand 21(CCL21)* e *Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)* foram correlacionados entre si em pacientes com osteoartrite da ATM e foram significativamente correlacionados com a variabilidade morfológica condilar na superfície posterior do cêndilo. No soro, a caderina-5 e o *VEGF* foram correlacionados entre si e com variabilidade morfológica significativa na superfície anterior do cêndilo, enquanto a *MMP-3* e o *CXCL16* apresentaram associações estatisticamente significativas com variabilidade morfológica na superfície anterior, polo lateral e superfície superior-posterior do cêndilo. Para além disso, demonstraram a existência de correlações significativas entre variações nos níveis de expressão proteica, sintomas clínicos e morfologia da superfície condilar (Shoukri et al., 2019). Estes resultados sugerem que a variabilidade tridimensional na morfologia condilar da osteoartrite da ATM pode ser fenotipada de forma abrangente por uma *NN*, podendo a IA ajudar a relacionar biomarcadores moleculares com imagens radiológicas.

Estes dois estudos avaliaram em diferentes tipos de fluídos vários biomarcadores moleculares para a osteoartrite da ATM. O estudo de Ok et al. (2017) por ter avaliado urina, e não ter excluído outras comorbidades no grupo de estudo, limita para já a utilidade dos biomarcadores utilizados relativamente à osteoartrite da ATM. Já o estudo Shoukri et al. (2019) é muito promissor pois houve deteção de biomarcadores na saliva

que se relacionaram com alterações com condilares, nomeadamente, *MMP-3*, caderina-5, 6Ckina e *PAI-1*, que deverão ser estudados numa amostra maior e em diferentes estádios da doença para os puder, eventualmente, validar como, um biomarcador para diagnóstico precoce da osteoartrite da ATM. A inclusão da utilização da IA neste estudo mostrou a utilidade que esta poderá ter no estadiamento da doença e, secundariamente, no estabelecimento da relação dos biomarcadores moleculares com alterações precoces da doença.

A revisão compreensiva realizada por Aoun et al. (2023) incluiu nove estudos clínicos, dos quais dois encontram-se descritos nesta revisão, com participantes diagnosticados com DTM de acordo com os *RCD/TMD*. Os restantes estudos analisados investigaram diversos biomarcadores salivares, incluindo glutamato, serotonina, substância P, fator de crescimento nervoso (*NGF*, do inglês *nerve growth factor*) e fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*). Os principais resultados encontrados foram os seguintes: os níveis de glutamato foram mais elevados em pacientes com mialgia em relação aos pacientes do grupo controlo. Nos pacientes com mialgia, observaram-se também níveis significativamente mais altos de interleucina 8 (IL-8) e *matrix metalloproteinase-9* (*MMP-9*), especialmente naqueles com dor aguda; na saliva dos pacientes foram encontrados níveis mais baixos de *NGF* e *BDNF*; a serotonina e a substância P (neuropeptídeo envolvido na transmissão da dor) apresentaram níveis similares entre os grupos de DTM e controlo, com a serotonina sendo indetetável na saliva; em pacientes com deslocamento do disco sem redução e com abertura limitada, foram detetadas diferenças significativas nos níveis de *MMP-2* e de prostaglandina E2 (PGE2); por fim, níveis significativamente mais elevados de 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-*OHdG*) e malondialdeído (MDA) foram observados na saliva de pacientes com DTM (Aoun et al., 2023).

Recentemente, uma revisão sistemática pretendeu analisar uma variedade de biomarcadores salivares para a deteção de DTM. O cortisol salivar foi avaliado como biomarcador de stresse da DTM em três estudos já apresentados nesta discussão. Dos oito estudos incluídos nesta revisão, quatro avaliaram biomarcadores de dor na DTM. Foram identificados vários biomarcadores inflamatórios: IL-1 β , *TNF- α* e PCR foram consistentemente elevados em pacientes com DTM; as *MMP-8* e *MMP-9* também demonstraram níveis elevados em pacientes com DTM, indicando degradação tecidual. Os autores, depois da avaliação da literatura disponível, verificaram que há vários

marcadores salivares promissores e que, alguns estudos, os correlacionaram com a presença de DTM. Contudo, ainda não foi possível determinar um biomarcador salivar *gold standard* para as DTM, sendo, por isso, necessárias mais investigações (Shekhar et al., 2023).

Embora atualmente não existam biomarcadores de dor validados, a maioria dos potenciais biomarcadores continua a encontrar-se nas fases iniciais de descoberta e verificação. A heterogeneidade das populações dos estudos analisados (apenas mulheres; mais mulheres do que homens), o pequeno tamanho das amostras e as características clínicas de DTM inadequadamente caracterizadas podem apresentar desafios para a verificação e validação bem-sucedidas dos biomarcadores.

Embora exista um grande potencial para os biomarcadores salivares na detecção precoce de DTM, são necessárias mais investigações para identificar biomarcadores específicos e estabelecer protocolos padronizados de recolha e análise. Estudos futuros devem focar-se em populações maiores e mais diversas, bem como na validação clínica dos biomarcadores identificados. Apesar de existirem alguns estudos que avaliem os biomarcadores na DTM, ainda são poucos aqueles que o fazem com o objetivo de diagnóstico precoce. Contudo seria importante o desenvolvimento deste tipo de estudos para evitar a instalação da DTM crónica. Desta forma o tipo de estudo ideal seria um estudo longitudinal de coorte que avalie o aparecimento de DTM no tempo juntamente com a avaliação dos biomarcadores que se têm mostrado mais sensíveis ao diagnóstico de DTM. Dessa forma, e utilizando por base o apoio da IA, poderá melhorar-se no futuro, a precisão de diagnóstico precoce das DTM com recurso a biomarcadores.

Neste momento, a IA é utilizada, principalmente, no campo médico para auxiliar no diagnóstico e no tratamento de condições potencialmente fatais, tais como doenças cardiovasculares e cancro. Embora a DTM tenha uma prevalência semelhante a essas condições na população em geral, o uso da IA para o diagnóstico e tratamento da DTM ainda está no início. Para além disso, a DTM não é, em si, uma condição com risco de vida, no entanto, pode apresentar sintomas semelhantes aos de patologias com risco de vida.

As mais recentes tecnologias de IA foram introduzidas para apoiar os médicos no diagnóstico de DTM com a utilização de vários tipos de dados, tais como imagens de diagnóstico médico, imagens de vídeo, recursos de radiómica, rastreamento de movimento da mandíbula, registos médicos eletrónicos e biomarcadores. Estes dados

podem contribuir para o aumento da precisão diagnóstica (Nobuaki et al., 2015).

Apesar das promessas, a aplicação da IA no diagnóstico de DTM enfrenta vários desafios. A variabilidade clínica é um fator significativo, pois a grande variação nos parâmetros diagnosticados por diferentes clínicos pode afetar os modelos de previsão. Além disso, a qualidade e a consistência na aquisição de imagens são cruciais. Em alguns estudos, condições ótimas de aquisição de imagens e procedimentos inadequados de aumento de dados, levaram à exclusão de uma quantidade substancial de dados. Acresce-se também que a identificação inadequada das características dos participantes e o uso de conjuntos de dados e procedimentos semelhantes entre múltiplos estudos representam riscos de erros que limitam a generalização dos resultados (Eşer et al., 2023).

Dado o uso bem-sucedido da IA para o diagnóstico e tratamento noutras áreas da medicina, Kreiner & Vilorio (2022) tentaram desenvolver um algoritmo para diagnosticar dor orofacial e DTM com precisão igual ou superior à de um médico dentista. Criaram uma *NN* que permite a entrada de várias informações (sintomas do paciente, diagnóstico por imagem, etc.) e cria uma saída (diagnóstico). A *NN* recebeu os mesmos cenários de pacientes que 12 médicos dentistas e pediu para determinar se a dor do paciente era de origem orofacial e, em caso afirmativo, para diagnosticar adequadamente a condição. Apenas metade dos médicos dentistas diagnosticou corretamente DTM, enquanto a *NN* foi capaz de identificar corretamente todos os casos. Este estudo constatou que a *NN* mostrou alta acurácia diagnóstica para o diagnóstico de DTM, principalmente no diagnóstico de dor fora da região orofacial (por exemplo, dor cardíaca referida e dor neuropática), superando em média o diagnóstico realizado pelos médicos dentistas. Os resultados demonstraram, ainda, que a *NN* apresentou sensibilidade de 96,9% e especificidade de 95,5% para o diagnóstico de DTM. Os resultados sugerem que a *NN* pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de dor orofacial e DTM. Por fim, a *NN* tem várias vantagens em relação às ferramentas de diagnóstico tradicionais, incluindo a capacidade de analisar com rapidez e precisão grandes quantidades de dados e identificar padrões e relações que podem ser perdidos por observadores humanos (Kreiner & Vilorio, 2022).

O estudo de Talaat et al. (2023) usou, tal como o estudo de Shoukri et al. (2019) a IA, no entanto, pretendeu desenvolver e testar o desempenho de um modelo de IA para o diagnóstico de osteoartrite da ATM a partir apenas do *CBCT*. O modelo foi baseado numa única *NN*, enquanto a deteção de objetos foi obtida usando um único modelo de regressão.

Dois avaliadores experientes realizaram uma avaliação baseada nos *RDC/TMD* para gerar um conjunto separado de 350 imagens em que o diagnóstico concluído foi considerado o *gold standard*. O desempenho diagnóstico do modelo foi então comparado com um radiologista oral experiente, tendo-se verificado que o diagnóstico de IA mostrou concordância estatisticamente maior com o *gold standard* em comparação com o radiologista (Talaat et al., 2023).

Espera-se, então, que a IA possa eliminar a subjetividade associada à interpretação humana, e portanto, acelerar o estabelecimento de melhores critérios clínicos, radiológicos e de biomarcadores, para o diagnóstico precoce da osteoartrite da ATM, e para as DTM, em geral.

Na revisão sistemática de Farook & Dudley (2023), também foi explorada a aplicação do *DL* em radiômica para distúrbios da ATM. Esta revisão destacou que os modelos de *DL* podem diagnosticar a osteoartrite da ATM com uma precisão comparável à de clínicos experientes, utilizando radiografias de duas dimensões (2D) e de três dimensões (3D). No entanto, a eficácia destes modelos na detecção de distúrbios de disco a partir de RM foi menor. A revisão ressaltou, ainda, a influência das variáveis clínicas, parâmetros de diagnóstico e o processo de aquisição de imagens na performance do *DL* (Farook & Dudley, 2023).

Por sua vez, o estudo de Zhang et al. (2024) teve como objetivo avaliar sistematicamente a qualidade dos estudos que utilizam algoritmos de *ML* para diagnosticar DTM de forma inteligente e avaliar a precisão diagnóstica dos modelos existentes. Estes estudos utilizaram muitos tipos de algoritmos, incluindo 8 modelos de *ML* (*logistic regression*, *support vector machine* e *random forest*, etc.) e 15 modelos de *DL* (*Resnet152*, *Yolo v5*, *Inception V3*, etc.). A precisão diagnóstica de alguns modelos foi relativamente satisfatória. A sensibilidade e especificidade agrupadas foram 0,745 (0,660-0,814) e 0,770 (0,700-0,828) em *random forest*, 0,765 (0,686-0,829) e 0,766 (0,688-0,830) em *XGBoost*, e 0,781 (0,704-0,843) e 0,781 (0,704-0,843) em *LightGBM* demonstrando que alguns algoritmos são relativamente satisfatórios e podem ser promissores no diagnóstico inteligente das DTM (Zhang et al., 2024).

Estes resultados são concordantes com os de Jha et al. (2022), que sugeriram que os algoritmos de IA desenvolvidos para o diagnóstico automatizado de DTM podem ser utilizados como uma ferramenta de apoio à decisão para os clínicos (Nobuaki et al., 2015).

Assim, Rokhshad et al. (2024) forneceram uma estrutura e uma lista de verificação para avaliar aplicações de IA em medicina dentária. No total, foram identificados 11 princípios (diversidade, transparência, bem-estar, proteção da privacidade, solidariedade, equidade, prudência, lei e governação, desenvolvimento sustentável, responsabilização e responsabilidade, respeito pela autonomia, tomada de decisões). Fornecedores, pacientes, investigadores, indústria e outras partes interessadas devem considerar estes princípios ao desenvolver, implementar ou receber aplicações de IA, no âmbito da medicina dentária, e em específico no âmbito das DTM, para que a melhor conduta médica, no sentido ético e biopsicossocial, possa ser realizada com recurso à IA (Rokhshad et al., 2024).

Desta forma, verifica-se que, apesar da evolução tanto da área dos biomarcadores, quanto da IA, não existe um modelo totalmente eficaz para o diagnóstico de DTM, contudo, será necessário trabalhar esta dimensão dos biomarcadores com a aplicação de IA para se conseguir avaliar padrões e encontrar biomarcadores para diagnóstico precoce das DTM.

Em conclusão, a utilização da IA para o diagnóstico precoce de DTM oferece um potencial significativo para melhorar a precisão diagnóstica e automatizar processos complexos. No entanto, para maximizar este potencial, é essencial abordar as variabilidades clínicas, padronizar os parâmetros de diagnóstico, melhorar os processos de aquisição de imagens e analíticos de biomarcadores. A IA, quando bem implementada, pode complementar os diagnósticos clínicos tradicionais, oferecendo um suporte valioso na tomada de decisões e potencialmente melhorar os resultados para os pacientes com sinais subclínicos de DTM (Ozsari et al., 2023).

III. CONCLUSÃO

Embora exista um grande potencial para os biomarcadores na detecção precoce de DTM, até à data não existe nenhum biomarcador precoce de DTM identificado (na generalidade, ou para um subtipo de DTM) que possa ser utilizado clinicamente. Em relação aos biomarcadores estudados, os biomarcadores salivares são os mais promissores pela facilidade de recolha da saliva, contudo, a sua variação circadiana ainda tem de ser contornada, como fator de viés. Assim, são necessários mais estudos para identificar biomarcadores específicos e estabelecer protocolos padronizados de recolha e análise. Estudos futuros devem-se focar em populações maiores e mais diversas, bem como na validação clínica dos biomarcadores identificados, por estudos longitudinais de coorte, para identificação de incidência de DTM associada a biomarcadores estudados.

Por sua vez a utilização da IA para o diagnóstico precoce de DTM oferece um potencial significativo para melhorar a precisão diagnóstica e automatizar processos complexos. No entanto, para maximizar esse potencial, é essencial abordar as variabilidades clínicas, padronizar os parâmetros de diagnóstico e melhorar os processos de aquisição imagiológica e a análise de biomarcadores.

No futuro, a IA artificial deverá ser fundamental na determinação de padrões associados à presença de determinados biomarcadores e sinais clínicos/sintomas subclínicos precoces da presença de DTM.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbasgholizadeh, Z. S., Evren, B., & Ozkan, Y. (2020). Evaluation of the efficacy of different treatment modalities for painful temporomandibular disorders. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(5), 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.08.010>
- Akdogan, E. O., Omezli, M. M., & Torul, D. (2023). Comparative evaluation of the trabecular structure of the mandibular condyle, the levels of salivary cortisol, MMP-3, TNF- α , IL-1 β in individuals with and without temporomandibular joint disorder. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(4), 101417. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101417>
- Alam, M. K., Zaman, M. U., Alqhtani, N. R., Alqahtani, A. S., Alqahtani, F., Cicciù, M., & Minervini, G. (2024). Salivary Biomarkers and Temporomandibular Disorders: A Systematic Review conducted according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Journal of Oral Rehabilitation*, 51(2), 416–426. <https://doi.org/10.1111/joor.13589>
- Aldosari, L. I. N., Hassan, S. A. B., Alshahrani, A. A., Alshadidi, A. A. F., Ronsivalle, V., Marrapodi, M. M., Cicciù, M., & Minervini, G. (2023). Prevalence of temporomandibular disorders among psychoactive substances abusers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(9), 894–901. <https://doi.org/10.1111/joor.13513>
- American Academy of Orofacial Pain. (2023). *Orofacial pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management* (G. D. Klasser & M. R. Reyes, Eds.; 7th ed.). Quintessence Publishing Co Inc.
- Aoun, Y., Ejbeh, R., Youssef, A., & Hobeiche, J. (2023). Salivary biomarkers as potential diagnostic tool for temporomandibular disorders: A comprehensive review. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/08869634.2023.2229607>
- Barjandi, G., Kosek, E., Hedenberg-Magnusson, B., Velly, A. M., & Ernberg, M. (2021). Comorbid Conditions in Temporomandibular Disorders Myalgia and Myofascial Pain Compared to Fibromyalgia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3138. <https://doi.org/10.3390/jcm10143138>
- Bueno, C. H., Pereira, D. D., Pattussi, M. P., Grossi, P. K., & Grossi, M. L. (2018). Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(9), 720–729. <https://doi.org/10.1111/joor.12661>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Cê, P. S., Barreiro, B. B., Silva, R. B., Oliveira, R. B., Heitz, C., & Campos, M. M. (2018). Salivary Levels of Interleukin-1 β in Temporomandibular Disorders and Fibromyalgia. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 32(2), 130–136. <https://doi.org/10.11607/ofph.1899>
- Chartrand, G., Cheng, P. M., Vorontsov, E., Drozdal, M., Turcotte, S., Pal, C. J., Kadoury, S., & Tang, A. (2017). Deep Learning: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*, 37(7), 2113–2131. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170077>

- Chisnoiu, A. M., Picos, A. M., Popa, S., Chisnoiu, P. D., Lascu, L., Picos, A., & Chisnoiu, R. (2015). Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders—A literature review. *Clujul Medical (1957)*, 88(4), 473–478. <https://doi.org/10.15386/cjmed-485>
- Corbella, S., Srinivas, S., & Cabitza, F. (2021). Applications of deep learning in dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 132(2), 225–238. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.11.003>
- de Resende, C. M. B. M., de Oliveira Medeiros, F. G. L., de Figueiredo Rêgo, C. R., Bispo, A. de S. L., Barbosa, G. A. S., & de Almeida, E. O. (2021). Short-term effectiveness of conservative therapies in pain, quality of life, and sleep in patients with temporomandibular disorders: A randomized clinical trial. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, 39(4), 335–343. <https://doi.org/10.1080/08869634.2019.1627068>
- De Rossi, S. S., Greenberg, M. S., Liu, F., & Steinkeler, A. (2014). Temporomandibular disorders: Evaluation and management. *The Medical Clinics of North America*, 98(6), 1353–1384. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.009>
- Di Paolo, C., D'Urso, A., Papi, P., Di Sabato, F., Rosella, D., Pompa, G., & Polimeni, A. (2017). Temporomandibular Disorders and Headache: A Retrospective Analysis of 1198 Patients. *Pain Research & Management*, 2017, 3203027. <https://doi.org/10.1155/2017/3203027>
- Diniz De Lima, E., Souza Paulino, J. A., Lira De Farias Freitas, A. P., Viana Ferreira, J. E., Barbosa, J. D. S., Bezerra Silva, D. F., Bento, P. M., Araújo Maia Amorim, A. M., & Melo, D. P. (2022). Artificial intelligence and infrared thermography as auxiliary tools in the diagnosis of temporomandibular disorder. *Dentomaxillofacial Radiology*, 51(2), 20210318. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20210318>
- Dos Santos, E. A., Peinado, B. R. R., Frazão, D. R., Né, Y. G. de S., Fagundes, N. C. F., Magno, M. B., Maia, L. C., Lima, R. R., & de Souza-Rodrigues, R. D. (2022). Association between temporomandibular disorders and anxiety: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 990430. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.990430>
- Doshi, T. L., Nixdorf, D. R., Campbell, C. M., & Raja, S. N. (2020). Biomarkers in Temporomandibular Disorder and Trigeminal Neuralgia: A Conceptual Framework for Understanding Chronic Pain. *Canadian Journal of Pain = Revue Canadienne De La Douleur*, 4(1), 1–18. <https://doi.org/10.1080/24740527.2019.1709163>
- Durham, J., Newton-John, T. R. O., & Zakrzewska, J. M. (2015). Temporomandibular disorders. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h1154. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1154>
- Eşer, G., Duman, Ş. B., Bayrakdar, İ. Ş., & Çelik, Ö. (2023). Classification of temporomandibular joint osteoarthritis on cone beam computed tomography images using artificial intelligence system. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(9), 758–766. <https://doi.org/10.1111/joor.13481>
- Farook, T. H., & Dudley, J. (2023). Automation and deep (machine) learning in temporomandibular joint disorder radiomics: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(6), 501–521. <https://doi.org/10.1111/joor.13440>

- Farré-Guasch, E., Aliberas, J. T., Spada, N. F., de Vries, R., Schulten, E. A. J. M., & Lobbezoo, F. (2023). The role of inflammatory markers in Temporomandibular Myalgia: A systematic review. *The Japanese Dental Science Review*, *59*, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.006>
- Fernandes, G., Gonçalves, D. A. G., & Conti, P. (2018). Musculoskeletal Disorders. *Dental Clinics of North America*, *62*(4), 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.05.004>
- Focacci, R., Valdés, C., & Moncada, G. (2022). Biomarcadores inflamatorios en líquido sinovial de trastornos intraarticulares de la articulación temporomandibular. Revisión sistemática. *International Journal of Interdisciplinary Dentistry*, *15*(1), 59–64. <https://doi.org/10.4067/S2452-55882022000100059>
- Furquim, B. D., Flamengui, L. M. S. P., & Conti, P. C. R. (2015). TMD and chronic pain: A current view. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *20*(1), 127–133. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.1.127-133.sar>
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician*, *91*(6), 378–386.
- Ghurye, S., & McMillan, R. (2017). Orofacial pain—An update on diagnosis and management. *British Dental Journal*, *223*(9), 639–647. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.879>
- Gil-Martínez, A., Paris-Aleman, A., López-de-Uralde-Villanueva, I., & La Touche, R. (2018). Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): Challenges and solutions. *Journal of Pain Research*, *11*, 571–587. <https://doi.org/10.2147/JPR.S127950>
- Greene, C. S. (2010). Managing the care of patients with temporomandibular disorders: A new guideline for care. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *141*(9), 1086–1088. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0337>
- Jha, N., Lee, K., & Kim, Y.-J. (2022). Diagnosis of temporomandibular disorders using artificial intelligence technologies: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *17*(8), e0272715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272715>
- Hawkins, S., Wang, H., Liu, Y., Garcia, A., Stringfield, O., Krewer, H., Li, Q., Cherezov, D., Gatenby, R. A., Balagurunathan, Y., Goldgof, D., Schabath, M. B., Hall, L., & Gillies, R. J. (2016). Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *11*(12), 2120–2128. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.002>
- Huhtela, O. S., Näpänkangas, R., Suominen, A. L., Karppinen, J., Kunttu, K., & Sipilä, K. (2021). Association of psychological distress and widespread pain with symptoms of temporomandibular disorders and self-reported bruxism in students. *Clinical and Experimental Dental Research*, *7*(6), 1154–1166. <https://doi.org/10.1002/cre2.472>
- Hwang, J.-J., Jung, Y.-H., Cho, B.-H., & Heo, M.-S. (2019). An overview of deep learning in the field of dentistry. *Imaging Science in Dentistry*, *49*(1), 1. <https://doi.org/10.5624/isd.2019.49.1.1>

- Kapos, F. P., Exposto, F. G., Oyarzo, J. F., & Durham, J. (2020). Temporomandibular disorders: A review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral Surgery*, *13*(4), 321–334. <https://doi.org/10.1111/ors.12473>
- Keela, W., Itthikul, T., Mitrirattanakul, S., & Pongrojapaw, S. (2024). Awake and Sleep Oral Behaviours in Patients With Painful Temporomandibular Disorders. *International Dental Journal*, *74*(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.07.013>
- Khayamzadeh, M., Mirzaii-Dizgah, I., Aghababainejad, P., Habibzadeh, S., & Kharazifard, M. J. (2019). Relationship between Parafunctional Habits and Salivary Biomarkers. *Frontiers in Dentistry*, *16*(6), 465–472. <https://doi.org/10.18502/fid.v16i6.3446>
- King, B. F. (2018). Artificial Intelligence and Radiology: What Will the Future Hold? *Journal of the American College of Radiology*, *15*(3), 501–503. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.017>
- Kreiner, M., & Viloría, J. (2022). A novel artificial neural network for the diagnosis of orofacial pain and temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, *49*(9), 884–889. <https://doi.org/10.1111/joor.13350>
- Lee, J.-H., Kim, D.-H., Jeong, S.-N., & Choi, S.-H. (2018). Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *Journal of Dentistry*, *77*, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.07.015>
- Li, D. T. S., & Leung, Y. Y. (2021). Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(3), 459. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030459>
- List, T., & Jensen, R. H. (2017). Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *37*(7), 692–704. <https://doi.org/10.1177/0333102416686302>
- Manfredini, D., Stellini, E., Marchese-Ragona, R., & Guarda-Nardini, L. (2014). Are occlusal features associated with different temporomandibular disorder diagnoses in bruxers? *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, *32*(4), 283–288. <https://doi.org/10.1179/2151090314Y.0000000008>
- Martina, E., Campanati, A., Diotallevi, F., & Offidani, A. (2020). Saliva and Oral Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(2), 466. <https://doi.org/10.3390/jcm9020466>
- Michelotti, A., Rongo, R., D'Antò, V., & Bucci, R. (2020). Occlusion, orthodontics, and temporomandibular disorders: Cutting edge of the current evidence. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, *9*(3S), S15–S18. <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2020.08.003>
- Miller, D. D., & Brown, E. W. (2018). Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *The American Journal of Medicine*, *131*(2), 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>

- Minervini, G., Franco, R., Marrapodi, M. M., Crimi, S., Badnjević, A., Cervino, G., Bianchi, A., & Cicciù, M. (2023). Correlation between Temporomandibular Disorders (TMD) and Posture Evaluated through the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD): A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2652. <https://doi.org/10.3390/jcm12072652>
- Mladenovic, I., Supic, G., Kozomara, R., Dodic, S., Ivkovic, N., Milicevic, B., Simic, I., & Magic, Z. (2016). Genetic Polymorphisms of Catechol-O-Methyltransferase: Association with Temporomandibular Disorders and Postoperative Pain. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 30(4), 302–310. <https://doi.org/10.11607/ofph.1688>
- Moxley, B., Stevens, W., Sneed, J., & Pearl, C. (2023). Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches to Temporomandibular Dysfunction: A Narrative Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(9), 1808. <https://doi.org/10.3390/life13091808>
- Nobuaki, A., Keiichi, Y., & Takashi, S. (2015). Effects of air abrasion with alumina or glass beads on surface characteristics of CAD/CAM composite materials and the bond strength of resin cements. *Journal of Applied Oral Science*, 23(6), 629–636. <https://doi.org/10.1590/1678-775720150261>
- Nunes, P. L. S., Fonseca, F. A., Paranhos, L. R., Blumenberg, C., Barão, V. A. R., Fernandes, E. S., Ferreira, R. G., Siqueira, W. L., Siqueira, M. F., & Moffa, E. B. (2022). Analysis of salivary parameters of mucopolysaccharidosis individuals. *Brazilian Oral Research*, 36, e011. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0011>
- Ok, S.-M., Lee, S.-M., Park, H. R., Jeong, S.-H., Ko, C.-C., & Kim, Y.-I. (2017). Concentrations of CTX I, CTX II, DPD, and PYD in the urine as a biomarker for the diagnosis of temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary study. *CRANIO®*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1361624>
- Ozsari, S., Güzel, M. S., Yilmaz, D., & Kamburoğlu, K. (2023). A Comprehensive Review of Artificial Intelligence Based Algorithms Regarding Temporomandibular Joint Related Diseases. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(16), 2700. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162700>
- Park, W. J., & Park, J.-B. (2018). History and application of artificial neural networks in dentistry. *European Journal of Dentistry*, 12(4), 594–601. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_325_18
- Peck, C. C., Goulet, J.-P., Lobbezoo, F., Schiffman, E. L., Alstergren, P., Anderson, G. C., de Leeuw, R., Jensen, R., Michelotti, A., Ohrbach, R., Petersson, A., & List, T. (2014). Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(1), 2–23. <https://doi.org/10.1111/joor.12132>
- Poluha, R. L., Canales, G. D. L. T., Costa, Y. M., Grossmann, E., Bonjardim, L. R., & Conti, P. C. R. (2019). Temporomandibular joint disc displacement with reduction: A review of mechanisms and clinical presentation. *Journal of Applied Oral Science*, 27, e20180433. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0433>

- Rokhshad, R., Mohammad-Rahimi, H., Sohrabniya, F., Jafari, B., Shobeiri, P., Tsolakis, I. A., Ourang, S. A., Sultan, A. S., Khawaja, S. N., Bavarian, R., & Palomo, J. M. (2024). Deep learning for temporomandibular joint arthropathies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, joor.13701. <https://doi.org/10.1111/joor.13701>
- Schiffman, E., & Ohrbach, R. (2016). Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *Journal of the American Dental Association* (1939), 147(6), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.01.007>
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J.-P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettlin, D., Gaul, C., Goldberg, L. J., Haythornthwaite, J. A., Hollender, L., ... Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6–27. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>
- Schwendicke, F., Rossi, J. G., Göstemeyer, G., Elhennawy, K., Cantu, A. G., Gaudin, R., Chaurasia, A., Gehrung, S., & Krois, J. (2021). Cost-effectiveness of Artificial Intelligence for Proximal Caries Detection. *Journal of Dental Research*, 100(4), 369–376. <https://doi.org/10.1177/0022034520972335>
- Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769–774. <https://doi.org/10.1177/0022034520915714>
- Shekhar, A., Maddheshiya, N., Nair, V., Rastogi, V., Srivastava, A., & Singh, A. K. (2023). Salivary biomarkers and temporomandibular disorders: A systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 14(3), 354–359. https://doi.org/10.4103/njms.njms_136_22
- Shi, G., Ma, Z., Feng, J., Zhu, F., Bai, X., & Gui, B. (2020). The impact of knowledge transfer performance on the artificial intelligence industry innovation network: An empirical study of Chinese firms. *PloS One*, 15(5), e0232658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232658>
- Shoukri, B., Prieto, J. C., Ruellas, A., Yatabe, M., Sugai, J., Styner, M., Zhu, H., Huang, C., Paniagua, B., Aronovich, S., Ashman, L., Benavides, E., De Dumast, P., Ribera, N. T., Mirabel, C., Michoud, L., Allohaibi, Z., Ioshida, M., Bittencourt, L., ... Cevidanes, L. (2019). Minimally Invasive Approach for Diagnosing TMJ Osteoarthritis. *Journal of Dental Research*, 98(10), 1103–1111. <https://doi.org/10.1177/0022034519865187>
- Shrivastava, M., Battaglino, R., & Ye, L. (2021). A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *International Journal of Oral Science*, 13(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00129-1>

- Slade, G. D., Ohrbach, R., Greenspan, J. D., Fillingim, R. B., Bair, E., Sanders, A. E., Dubner, R., Diatchenko, L., Meloto, C. B., Smith, S., & Maixner, W. (2016). Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPFERA Studies. *Journal of Dental Research*, 95(10), 1084–1092. <https://doi.org/10.1177/0022034516653743>
- Sousa, B. M. D., López-Valverde, N., López-Valverde, A., Caramelo, F., Fraile, J. F., Payo, J. H., & Rodrigues, M. J. (2020). Different Treatments in Patients with Temporomandibular Joint Disorders: A Comparative Randomized Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(3), 113. <https://doi.org/10.3390/medicina56030113>
- Sur, J., Bose, S., Khan, F., Dewangan, D., Sawriya, E., & Roul, A. (2020). Knowledge, attitudes, and perceptions regarding the future of artificial intelligence in oral radiology in India: A survey. *Imaging Science in Dentistry*, 50(3), 193–198. <https://doi.org/10.5624/isd.2020.50.3.193>
- Talaat, W. M., Shetty, S., Al Bayatti, S., Talaat, S., Mourad, L., Shetty, S., & Kaboudan, A. (2023). An artificial intelligence model for the radiographic diagnosis of osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Scientific Reports*, 13(1), 15972. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43277-6>
- Trager, R. J., Vincent, D. A., Tao, C., & Dusek, J. A. (2022). Conservative management of pediatric temporomandibular disc displacement presenting as juvenile idiopathic arthritis: A case report. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 66(1), 92–101.
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Venkatesh, S. B., Shetty, S. S., & Kamath, V. (2021). Prevalence of Temporomandibular Disorders and its Correlation with Stress and Salivary Cortisol Levels among Students. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 21, e0120. <https://doi.org/10.1590/pboci.2021.029>
- Wadhokar, O. C., & Patil, D. S. (2022). Current Trends in the Management of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Review. *Cureus*, 14(9), e29314. <https://doi.org/10.7759/cureus.29314>
- Warzocha, J., Gadomska-Krasny, J., & Mrowiec, J. (2024). Etiologic Factors of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Literature Containing Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) and Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) from 2018 to 2022. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 12(5), 575. <https://doi.org/10.3390/healthcare12050575>
- Wieckiewicz, M., Grychowska, N., Wojciechowski, K., Pelc, A., Augustyniak, M., Sleboda, A., & Zietek, M. (2014). Prevalence and correlation between TMD based on RDC/TMD diagnoses, oral parafunctions and psychoemotional stress in Polish university students. *BioMed Research International*, 2014, 472346. <https://doi.org/10.1155/2014/472346>

- Wieckiewicz, M., Shiau, Y.-Y., & Boening, K. (2018). Pain of Temporomandibular Disorders: From Etiology to Management. *Pain Research & Management*, 2018, 4517042. <https://doi.org/10.1155/2018/4517042>
- Wu, M., Cai, J., Yu, Y., Hu, S., Wang, Y., & Wu, M. (2020). Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 596099. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.596099>
- Wu, W., Pierce, L. A., Zhang, Y., Pipavath, S. N. J., Randolph, T. W., Lastwika, K. J., Lampe, P. D., Houghton, A. M., Liu, H., Xia, L., & Kinahan, P. E. (2019). Comparison of prediction models with radiological semantic features and radiomics in lung cancer diagnosis of the pulmonary nodules: A case-control study. *European Radiology*, 29(11), 6100–6108. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06213-9>
- Yaman, D., Alpaslan, C., Akca, G., & Avci, E. (2020). Correlation of molecular biomarker concentrations between synovial fluid and saliva of the patients with temporomandibular disorders. *Clinical Oral Investigations*, 24(12), 4455–4461. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03310-8>
- Zhang, Y., Zhu, T., Zheng, Y., Xiong, Y., Liu, W., Zeng, W., Tang, W., & Liu, C. (2024). Machine learning-based medical imaging diagnosis in patients with temporomandibular disorders: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 28(3), 186. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05586-6>
- Zwiri, A., Al-Hatamleh, M. A. I., W Ahmad, W. M. A., Ahmed Asif, J., Khoo, S. P., Husein, A., Ab-Ghani, Z., & Kassim, N. K. (2020). Biomarkers for Temporomandibular Disorders: Current Status and Future Directions. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(5), 303. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050303>