

Joelma Silva

Microbiota intestinal e disfunção temporomandibular – perspectivas atuais e de futuro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2024



Joelma Silva

Microbiota intestinal e disfunção temporomandibular – perspectivas atuais e de futuro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2024

Joelma Silva

Microbiota intestinal e disfunção temporomandibular – perspectivas atuais e de futuro

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

---

## RESUMO

As disfunções temporomandibulares (DTM), reduzem a qualidade de vida, especialmente quando condicionam a presença de dor crónica. Estudos recentes têm relatado ligação entre alterações da microbiota intestinal, o eixo intestino cérebro e as síndromes de dor crónica.

Esta revisão crítica da literatura tem como objetivos: esclarecer como o equilíbrio da microbiota intestinal pode contribuir para a estabilização dos quadros dolorosos crónicos; verificar as utilizações desta abordagem ao nível das DTM; analisar as principais linhas de estudo.

Nas DTM crónica resistentes ao tratamento convencional, devido à natureza complexa e relação bidirecional com comorbidades (fibromialgia e síndrome intestino irritável) é importante uma abordagem multidisciplinar. Apesar de existir evidência, no modelo animal, da influência dos distúrbios intestinais na sua etiologia e do seu tratamento baseado no controlo da microbiota intestinal, estudos clínicos são necessários para avaliar terapias que modulem a microbiota intestinal e possam auxiliar no controlo das DTM crónicas associadas a disbiose.

**Palavras-chave:** dor orofacial crónica; disfunção temporomandibular; microbiota intestinal; disbiose; tratamento

## **ABSTRACT**

Temporomandibular disorders (TMD) can significantly impact the quality of life, particularly when they lead to chronic pain. Recent studies have reported a connection between alterations in the intestinal microbiota, the gut-brain axis, and chronic pain syndromes. This critical literature review aims to: clarify how the balance of the intestinal microbiota may contribute to the stabilization of chronic painful conditions; examine the applications of this approach in the context of TMD; analyze the main lines of study. In cases of chronic TMD resistant to conventional treatment, due to its complex nature and bidirectional relationship with comorbidities (fibromyalgia and irritable bowel syndrome), a multidisciplinary approach is crucial. Despite evidence in animal models indicating the influence of intestinal disorders on TMD etiology and its treatment based on controlling the intestinal microbiota, clinical studies are necessary to evaluate therapies that modulate the intestinal microbiota and may assist in controlling chronic TMD associated with dysbiosis.

**Keywords:** chronic orofacial pain; temporomandibular dysfunction; intestinal microbiota; dysbiosis; treatment

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que foram importantes em minha jornada acadêmica e pessoal.

Ao meu querido Virgile Louis, que merece meu profundo agradecimento por seu constante apoio e incentivo\*.

À minha amada tia Sylvie, quero dedicar um agradecimento especial. Sua confiança constante em mim e nos meus projetos foi um verdadeiro motor de inspiração, tornando cada conquista mais significativa. Eu não encontro palavras para agradecer ao universo por termos nos encontrado. Temos mais essa vitória pra nossa lista.

Minha gratidão à professora doutora Claudia Barbosa por ser uma fonte de inspiração e conhecimento. Sua dedicação incansável à educação e à profissão não apenas enriqueceu meu trabalho acadêmico, mas também moldou minha visão à aprendizagem e ao crescimento pessoal. Agradeço por seu constante apoio, orientação e pela paixão que ela compartilha pelo conhecimento. Sua influência positiva deixou uma marca permanente em minha jornada acadêmica, e estou verdadeiramente agradecida por ter tido a oportunidade de aprender com uma mentora tão excepcional.

Agradeço também a todos os professores da universidade Fernando Pessoa pelo comprometimento e conhecimento que enriqueceram minha experiência acadêmica. A todos, meu mais profundo obrigada.

*\*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mon mari, Virgile Louis, dont l'amour et le soutien ont été le phare tout au long de mon parcours académique. Sa tendresse inconditionnelle, sa patience et son encouragement constant ont véritablement été le socle qui a soutenu chaque défi que nous avons affronté ensemble. Sa présence aimante a rendu chaque pas plus significatif et chaque réussite plus spéciale. Je suis reconnaissante qu'il soit non seulement mon partenaire de vie, mais aussi mon plus grand soutien. Notre parcours a été enrichi par son amour, et je me sens incroyablement bénie de l'avoir à mes côtés. Merci, mon amour.*

## ÍNDICE

RESUMO .....	IV
ABSTRACT .....	V
AGRADECIMENTOS .....	VI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	VIII
I. Introdução .....	1
1. Materiais e métodos.....	3
II. Desenvolvimento .....	5
1. Disfunções temporomandibulares .....	5
i. Disfunções temporomandibulares crônicas e síndromes funcionais associadas....	8
2. Microbiota intestinal humana .....	13
i. Constituição e diversidade da microbiota intestinal .....	14
ii. Função da microbiota intestinal .....	15
iii. Interação da microbiota intestinal com outros sistemas do corpo .....	16
iv. Eixo microbiota-intestino-cérebro .....	18
v. Variáveis que influenciam a colonização da microbiota intestinal .....	20
3. Disbiose intestinal .....	22
i. Disbiose intestinal associada a síndromes funcionais e sua abordagem terapêutica	
23	
III. Discussão.....	29
IV. Conclusão .....	35
Bibliografia.....	36

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE	Anti-Inflamatório não Esteroide
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DTM	Disfunções Temporomandibulares
g	Gramas
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
<i>GALT</i>	<i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>
IC	Intervalo de Confiança
<i>LASSO</i>	<i>Least Absolute Shrinkage and Selection Operator</i>
<i>OPPERA</i>	<i>Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>

## I. INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares englobam várias condições musculoesqueléticas que poderão ter como sinais ou sintomas principais a presença de dor facial nos músculos da mastigação e articulação temporomandibular, limitação dos movimentos da mandíbula e/ou ruídos articulares (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015; Fenton *et al.*, 2018).

As disfunções temporomandibulares afetam principalmente jovens entre 20 e 40 anos com predileção pelo sexo feminino e, quando crônicas, podem limitar de forma significativa, física e/ou psicologicamente, a vida dos pacientes (Wu *et al.*, 2021). Como a etiologia das disfunções temporomandibulares é multifatorial, também o seu tratamento é multidimensional e interdisciplinar, desde a terapia com dispositivos oclusais, terapia física, terapia psicológica ou terapia medicamentosa. Os fármacos mais utilizados para o controlo da dor inflamatória ligada às disfunções temporomandibulares são os anti-inflamatórios não esteroides, além de opioides, corticoides, contudo, também se utilizam nestes pacientes outros grupos farmacológicos, nomeadamente, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos e anticonvulsivantes, para controlo neuromuscular secundário (Conceição *et al.*, 2022). A emergência dos medicamentos biológicos no controlo da inflamação sistémica tem criado várias áreas de estudo, nomeadamente, na relação entre a gastroenterologia e as síndromes dolorosas crônicas (Gallotta *et al.*, 2017; Conceição *et al.*, 2022). Assim, a relação entre as alterações da microbiota intestinal e as síndromes da dor crônicas têm sido investigadas e alguns estudos sugerem que a manutenção do equilíbrio da microbiota pode ser uma abordagem inovadora para tratar a dor, já que a disbiose bacteriana pode levar à sensibilização do sistema nervoso central e contribuir para a amplificação da dor (Ma *et al.*, 2020).

A microbiota intestinal humana é um sistema complexo com mais de cem triliões de microrganismos, entre bactérias, fungos, vírus, protozoários que interagem entre si e com o sistema que habitam (Lassmann *et al.*, 2022). A microbiota tem um papel importante nas vias neuronais, endócrinas e imunológicas, nomeadamente: 1) no metabolismo dos hidratos de carbono não digeríveis (fibra alimentar), transformando-os em ácidos gordos de cadeia curta, que têm propriedades anti-inflamatórias a nível local e sistémico; 2) na permeabilidade epitelial do intestino que melhora a absorção de minerais e nutrientes

fundamentais à atividade músculo-esquelética; 3) na produção de vitaminas e de neurotransmissores como a dopamina, serotonina e o GABA que atuam no sistema central. Assim, a relação entre microrganismos e hospedeiro é mutualista e comensal e há um potencial de influenciar este equilíbrio de várias formas, podendo favorecer uma microbiota mais favorável para o hospedeiro (Sandhu *et al.*, 2017).

O equilíbrio da microbiota intestinal tem sido sugerido no tratamento de dores crônicas, nomeadamente, em condições como as disfunções temporomandibulares (Lassmann *et al.*, 2022), que está intrinsecamente e muitas vezes relacionada, com outras síndromes somáticas crônicas, como a fibromialgia (Minerbi *et al.*, 2019; Kappéter *et al.*, 2023) e a síndrome do intestino irritável (Yang *et al.*, 2023).

Estudos recentes têm revelado uma estreita ligação entre a composição da microbiota intestinal e a regulação do sistema imunológico, neurotransmissores e processos inflamatórios, todos envolvidos na modulação da dor crónica (Almeida *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022). A promoção de um ambiente intestinal saudável por meio de estratégias como probióticos, prebióticos e dietas balanceadas, assim como transplantes de microbiota fecal, pode influenciar positivamente essas condições, oferecendo uma perspectiva inovadora e complementar no tratamento das dores crônicas associadas às disfunções temporomandibulares e outras síndromes somáticas (Sandhu *et al.*, 2017; Lassmann *et al.*, 2022; Patel *et al.*, 2023)

Esta revisão crítica da literatura tem como objetivos: 1) esclarecer as vias pelas quais o equilíbrio da microbiota intestinal pode contribuir para a estabilização dos quadros dolorosos crônicos; 2) avaliar este modelo e verificar as utilizações atuais desta abordagem ao nível das disfunções temporomandibulares; 3) analisar quais as principais linhas de estudo futuras para a utilização desta abordagem terapêutica no controlo das disfunções temporomandibulares crônicas resistentes às abordagens terapêuticas convencionais.

## 1. Materiais e métodos

Nesta revisão narrativa o processo de pesquisa bibliográfica foi realizado utilizando as bases de dados *U.S. National Library of Medicine/PubMed e Science Direct* operando com as seguintes palavras-chave: “*temporomandibular joint disorders*”, “*orofacial pain*”, “*musculoskeletal disorders*”, “*gut microbiota*”, “*gut microbiome*”, “*gut-brain axis*”, “*chronic pain*”, “*irritable bowel syndrome*” “*fibromyalgia*”, combinadas de diferentes maneiras usando os operadores booleanos “AND” e “OR”. A pesquisa foi realizada no dia 9 de janeiro de 2024 e incluiu artigos publicados no período de 2013 a 2023, abrangendo trabalhos em inglês e português e dirigidos aos objetivos do trabalho. As publicações selecionadas foram: revisões, revisões sistemáticas, estudos em animais, ensaios clínicos, estudos comparativos e meta-análises.

Na base de dado *PubMed* foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: 1. (*chronic pain*) AND (*temporomandibular joint disorders*) obtendo-se 318 artigos; 2. (*chronic pain*) AND (*gut microbiota*) resultando em 240 artigos; 3. ((*chronic pain*) AND (*gut microbiota*)) OR (*gut brain axis*) AND (*temporomandibular disorders*) resultando em 2 artigos; 4. ((*orofacial pain*) AND (*temporomandibular joint disorders*)) AND (*fibromyalgia*) resultando em 84 artigos 4. (*irritable bowel syndrome*) AND (*chronic pain*) AND (*temporomandibular joint disorders*) resultando em 6 artigos e (*gut brain axis*) AND (*gut microbiota*) AND (*pain*) resultando em 158 artigos.

Já na base de dados *Science Direct* as combinações foram as seguintes: (*temporomandibular disorders*) AND (*gut microbiota*) AND (*oral pain*) resultando em 75 artigos; 2. (*fibromyalgia*) AND (*temporomandibular disorders*) AND (*microbiota*) resultando em 50 artigos; e 3. (*irritable bowel syndrome*) AND (*temporomandibular disorders*) AND (*microbiota*) resultando em 38 artigos.

Com base nos critérios de inclusão pré-definidos, após a avaliação dos títulos e resumos, e eliminação dos artigos repetidos, foram selecionados 45 artigos para leitura integral por estarem de acordo com os objetivos do trabalho. A organização temporal das publicações deu-se da seguinte maneira: 15 artigos do ano de 2023, 10 artigos em 2022, 5 artigos em 2019, 2021 contou com 4 trabalhos, e em sequência percebemos uma queda na quantidade de publicações com 3 contabilizadas em cada um dos anos de 2017 e 2020 e 2 artigos para cada ano de 2015 e 2018, além de 1 artigo do ano de 2016. Destes artigos apenas 2

artigos referem de forma direta o tema deste trabalho, pelo que todos os outros 43 artigos foram incorporados devido à sua importância para a compreensão da relação entre microbiota intestinal e os quadros dolorosos crônicos, bem como, a sua potencial relevância no tratamento das disfunções temporomandibulares. Foram ainda utilizados 5 artigos para a redação deste trabalho, fora do intervalo de pesquisa e obtidos por referência cruzada de forma a facilitar o desenvolvimento do tema. Assim, para a redação deste trabalho foram utilizados 50 artigos.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Disfunções temporomandibulares

As disfunções temporomandibulares são condições clínicas complexas relativas ao inadequado funcionamento da articulação temporomandibular e/ou dos músculos da mastigação, e estruturas anexas (Wu *et al.*, 2021). As disfunções temporomandibulares abrangem um conjunto de distúrbios com diversas fisiopatologias, manifestações clínicas e comorbidades associadas (presentes em 82,5% dos casos) (Conceição *et al.*, 2022).

A etiologia das disfunções temporomandibulares ainda não está esclarecida e sugere-se que a causa seja provavelmente multifatorial e biopsicossocial, envolvendo fatores iniciadores, predisponentes e perpetuantes, como macrotraumas ou microtraumas, ligados a uma incapacidade de cicatrização apropriada devido ao perfil psicossocial subjacente do paciente, tratamento mal sucedido ou genótipo (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015; Furquim, Flamengui e Conti, 2015).

A incidência da disfunção aumenta com a idade (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015), entretanto as disfunções temporomandibulares tem maior prevalência em mulheres em idade fértil (entre 20 e 40 anos) (Wu *et al.*, 2021; Ferrillo *et al.*, 2022).

Após as dores de origem odontogénicas, as disfunções temporomandibulares são a segunda causa mais comum de desconforto na região de boca e face, (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015). Assim, elas são a forma mais comum de dor crónica na região orofacial, afetando entre 5% e 12% da população (Barjandi *et al.*, 2021). A ocorrência das disfunções temporomandibulares pode assim ser aguda ou crónica, podendo ser classificadas como miogénicas quando relacionadas aos músculos da mastigação e artrogénicas ao serem associadas à articulação temporomandibular (Wu *et al.*, 2021).

Quando a disfunção temporomandibular é acompanhada de dor, esta ocorre tipicamente na região pré-auricular, nas bochechas e/ou área temporal, limitações ou interferência no movimento da mandíbula, refletidas principalmente no comprometimento da normal amplitude vertical do movimento mandibular, ou seja, restrição na abertura bucal (Ohrbach e Dworkin, 2019).

O sinal/sintoma observado nos casos de disfunções temporomandibulares ocorre durante o movimento natural da articulação, onde o deslocamento anterior do disco articular é frequentemente responsável pelo sinal/sintoma clínico do estalido articular quando ocorre o realinhamento entre o disco articular e o côndilo (González-Sánchez *et al.*, 2023). Este ruído articular pode estar associado a episódios dolorosos de travamento/bloqueio mandibular, dificuldade em abrir completamente a boca (deslocamento do disco com bloqueio intermitente), bloqueio de boca fechada persistente (deslocamento do disco sem redução com abertura limitada) ou deslocamento repetido da articulação temporomandibular (deslocamento do disco sem redução sem limitação da abertura) todos evidenciando importância na restrição funcional do movimento mandibular (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015).

É importante destacar que fatores psicológicos podem contribuir para intensificar a gravidade e a intensidade dos sintomas das disfunções temporomandibulares. A exposição prolongada ao stresse emocional pode desempenhar um papel mais direto na patogênese da disfunção temporomandibular, resultando no aumento de hormonas que promovem contração tónica dos músculos da mastigação e, conseqüentemente, dor orofacial, visto que a hiperatividade muscular é um dos mecanismos mais frequentes que influenciam a dor miofascial (Furquim, Flamengui e Conti, 2015; Conceição *et al.*, 2022).

O stresse psicológico desencadeia respostas adaptativas nos sistemas fisiológicos, promovendo maior atividade no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Essas respostas levam à secreção de cortisol pelo córtex suprarrenal e ao aumento da atividade do sistema adrenérgico medular simpático, resultando na libertação de adrenalina e noradrenalina. Os níveis de ansiedade parecem estar relacionados a uma maior sensibilidade desses dois sistemas (Barjandi *et al.*, 2021; Galvez-Sánchez *et al.*, 2021).

Os pacientes que apresentam disfunção temporomandibular com dor crónica, frequentemente sofrem de distúrbios do sono associados à intensidade da dor. A qualidade do sono é prejudicada com casos de insónia, sonolência diurna, apneia do sono e sono não reparador, e parece estar relacionada com uma alta probabilidade de desenvolver ou agravar alterações degenerativas na articulação temporomandibular (Conceição *et al.*, 2022).

O tratamento das disfunções temporomandibulares baseia-se essencialmente na redução

da dor, melhoria da função da articulação temporomandibular e diminuição da contração/dor referida nos músculos da mastigação. A abordagem conservadora, que inclui fisioterapia, *biofeedback*, medicamentos, injeções articulares e goteiras oclusais, é consideradas a primeira linha de tratamento (Ferrillo *et al.*, 2022).

O tratamento farmacológico da dor nas disfunções temporomandibulares apresenta desafios devido à complexidade dos mecanismos centrais e periféricos envolvidos. As opções incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINE), beta-bloqueadores, antidepressivos, medicamentos anticonvulsivantes e opioides (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015; Wu *et al.*, 2021).

A medicina ancestral também mostra-se relevante no tratamento das disfunções temporomandibulares ao estudar a ação de moléculas naturais advindas de derivados naturais com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos na formulação de novos medicamentos e tratamento da dor, entre eles temos as lectinas, extratos de plantas e algas, terpenoides, além de substâncias que poderiam ser incluídas na dieta como o cacau, extrato de semente de uva e extrato de milho roxo (Wu *et al.*, 2021). O resveratrol, substância bioativa natural presente em diversas plantas, notadamente nas cascas de uva e nos vinhos tintos, como caso específico, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, já foi objeto de estudo, demonstrando eficácia na redução da inflamação na articulação temporomandibular ao restaurar a composição microbiota intestinal, o que, por sua vez, bloqueou a ativação microglial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Ma *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2021).

No entanto, a dor na articulação temporomandibular ou nos músculos da mastigação pode manifestar-se de forma que a sensação dolorosa seja sentida não apenas no local afetado, mas também irradiada ou referida para outras áreas, tanto próximas quanto distantes e varia de um indivíduo para outro (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015). Não se pode esquecer que a dor é uma experiência complexa caracterizada por sensações desagradáveis associadas a potenciais danos nos tecidos. Esse fenômeno multidimensional é influenciado por memórias, cultura e circunstâncias da vida e, à medida que a dor se torna crônica, a área afetada pela dor parece ampliar, envolvendo outras estruturas, o que contribui para uma percepção intensificada da dor e o surgimento de condições comorbidades (Barjandi *et al.*, 2021).

### **i. Disfunções temporomandibulares crônicas e síndromes funcionais associadas**

As disfunções temporomandibulares crônicas ou persistentes podem estar relacionadas a outras condições de dor crônica, como enxaqueca, fibromialgia, síndrome do intestino irritável e dor generalizada (Barjandi *et al.*, 2021; Conceição *et al.*, 2022; Ferrillo *et al.*, 2022).

Assim, indivíduos com disfunções temporomandibulares igualmente mencionam a persistência da dor tanto local quanto em outras partes do corpo, indicando um desequilíbrio generalizado no sistema nociceptivo, com a hiperexcitabilidade dos neurónios nociceptivos centrais (Fenton *et al.*, 2018). Portanto, a sensibilização central pode ser considerada como o fundamento da dor crônica em pacientes com disfunção temporomandibular, caracterizada pela persistência de dor além do período normal de cicatrização ou na ausência de lesão tecidual. Acredita-se que a amplificação na percepção da dor, alterações na atividade cerebral, bem como nas atividades imunológicas, neuroendócrinas e predisposição genética possam também desempenhar um papel nessa sensibilização (Furquim, Flamengui e Conti, 2015; Ashmawi e Freire, 2016).

A sensibilização central é então um fenómeno neurofisiológico em que, após um primeiro episódio doloroso, inicia-se o processo de sensibilização periférica, que aumenta a estimulação nociceptiva no local da lesão (Conceição *et al.*, 2022). Esta estimulação central é então perpetuada por estímulos nociceptivos periféricos prolongados (Furquim, Flamengui e Conti, 2015).

No caso da articulação temporomandibular, os neurónios do gânglio trigeminal respondem a estímulos inflamatórios, desencadeando inflamação nos tecidos periféricos e sensibilizando nociceptores. Essa excitação contínua dos neurónios de segunda ordem e células gliais, iniciam a sensibilização central, resultando em hiperalgesia primária e alodínia. A conexão nociceptiva entre inflamação periférica e ativação central pode explicar a associação entre a articulação temporomandibular e a sensibilização central, bem como, a sua relação com outras comorbidades (Furquim, Flamengui e Conti, 2015; Ashmawi e Freire, 2016; Ferrillo *et al.*, 2022).

As disfunções temporomandibulares crônicas, especialmente as do tipo miofascial são consideradas distúrbios funcionais e, não apenas tendem a influenciar gradualmente um indivíduo, mas também levam como já dito, frequentemente, à sensibilização central e amplificação na percepção da dor (Furquim, Flamengui e Conti, 2015). Deste modo, a dor contínua e recorrente causada pela dor miofascial pode causar limitações nas principais atividades da vida diária e reduzir a qualidade de vida relacionada à saúde oral (Durham, Newton-John e Zakrzewska, 2015; González-Sánchez *et al.*, 2023). As disfunções temporomandibulares e a fibromialgia frequentemente coexistem em ambiente clínico, sendo mais prevalentes em mulheres, como é comum em outras dores crônicas (Barjandi *et al.*, 2021). Estas duas condições também apresentam alta comorbidade com outros sintomas, como dor de cabeça crônica, stresse, rigidez matinal, fadiga, disfunção cognitiva, distúrbios intestinais e transtornos de humor (Erdrich *et al.*, 2023).

A fibromialgia é uma síndrome crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada e quadros de ansiedade, cansaço e distúrbios do sono e afeta aproximadamente 11% da população mundial, sendo que além de as mulheres terem de duas a três vezes mais chances de receber o diagnóstico em comparação aos homens, os pacientes apresentam normalmente menos de 45 anos (Ayouni *et al.*, 2019; Mobilio *et al.*, 2019).

O *American College of Rheumatology* definiu critérios para o diagnóstico da fibromialgia, fundamentados em duas variáveis: (i) presença de dor bilateral, acima e abaixo da cintura, e axial; e (ii) ocorrência de dor generalizada crônica por no mínimo três meses. Conforme esses critérios, a dor é identificada à palpação em pelo menos 11 de 18 locais específicos do corpo (Garofalo *et al.*, 2023).

A fibromialgia é caracterizada por uma alteração nas vias de processamento da dor, tanto periféricamente quanto centralmente. A sensibilização central leva a fenômenos como alodinia e hiperalgesia; há um aumento nos neurotransmissores excitatórios (substância P e glutamato), com uma diminuição paralela nos níveis de substâncias medulares das vias anti-nociceptivas descendentes e ascendentes (serotonina e norepinefrina, opioides endógenos) (Sluka e Clauw, 2016; Garofalo *et al.*, 2023).

A fibromialgia e as disfunções temporomandibulares compartilham algumas características clínicas, como a evolução crônica, a fisiopatologia incompletamente

compreendida, os impactos físicos e psicológicos significativos e os fatores predisponentes comuns. O diagnóstico da fibromialgia é baseado no reconhecimento de um conjunto típico de sintomas, excluindo outras fontes potenciais de dor. Os critérios diagnósticos para a síndrome dependem de sintomas relatados pelo paciente. A falta de critérios diagnósticos objetivos é uma fonte de frustração entre pacientes e médicos, e contribui para possíveis diagnósticos imprecisos (Minerbi *et al.*, 2019).

Indivíduos com fibromialgia, muitas vezes, apresentam a condição como comorbidade de outro distúrbio gerador contínuo de entrada nociceptiva, como a osteoartrite. Em condições normais, o sistema nervoso central mantém um equilíbrio entre excitação e inibição, sem dor. Contudo, em pessoas com dor crônica, esse equilíbrio é deslocado para maior excitação e menor inibição, resultando em dor (Sluka e Clauw, 2016; Bordoni *et al.*, 2023). Esse fenômeno também é observado em vários outros estados crônicos de dor funcional, incluindo dor lombar, disfunções temporomandibulares, síndrome do intestino irritável e cefaleia (Slade *et al.*, 2020).

Ayouni *et al.* (2019) destacam a necessidade de integrar os sinais e sintomas das disfunções temporomandibulares no diagnóstico na fibromialgia, dada a alta incidência dessas disfunções em pacientes com fibromialgia. O seu estudo, além avaliar a prevalência e as características das disfunções temporomandibulares em pacientes com fibromialgia, aprofundou a compreensão da associação entre os dois distúrbios. Os resultados revelaram uma alta prevalência de sinais e sintomas de disfunções temporomandibulares em pacientes com fibromialgia, sugerindo uma forte associação entre as duas condições. A fibromialgia pode ser um fator contribuinte ou agravante para as disfunções temporomandibulares, possivelmente compartilhando mecanismos centrais ou etiologias comuns (Ayouni *et al.*, 2019).

O estudo de Slade *et al.* (2020) comparou o grau de coexistência entre condições de dor crônica agrupados em: disfunções temporomandibulares, cefaleias, síndrome do intestino irritável, dor lombar e fibromialgia através de uma análise transversal, utilizando dados de 655 adultos que concluíram o acompanhamento no estudo *Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA)*. Foi verificada uma maior associação entre condições musculoesqueléticas fibromialgia, distúrbios temporomandibulares e lombalgia. Além de que 62,6% das pessoas com síndrome do intestino irritável tinha uma ou mais condições sobrepostas, esse valor era de para 77,5% das pessoas com disfunções

temporomandibulares, e essa proporção chegou a 90,1% para pessoas com fibromialgia. A coexistência de sintomas é uma característica importante que define as condições crônicas de dor sobrepostas. Na sua essência, a sobreposição de sintomas pode ser atribuída a várias razões, incluindo a presença de vias etiológicas comuns entre elas (Slade *et al.*, 2020).

O estudo de Barjandi *et al.* (2021) destaca a importância de reconhecer a presença de dor generalizada e comorbidades durante a avaliação de um paciente com fibromialgia ou dor miofascial (especificamente disfunção temporomandibular de origem miofascial local e regional), sugerindo que a identificação de um deles deve levantar suspeitas sobre o outro já que compartilham diversas comorbidades. À medida que a dor se torna crônica, a área de dor parece se expandir e envolver outras estruturas, resultando numa percepção maior da dor e no desenvolvimento de condições comórbidas (Barjandi *et al.*, 2021).

Assim como a fibromialgia, a síndrome do intestino irritável afeta tanto a qualidade de vida dos pacientes quanto sobrecarrega os sistemas de saúde. Sintomas não relacionados diretamente com o intestino estão presentes, incluindo ansiedade, depressão, somatização, insônia e fadiga crônica. O stresse psicológico e a dieta também são considerados dois importantes fatores ambientais intimamente ligados à síndrome do intestino irritável (Garofalo *et al.*, 2023).

A síndrome do intestino irritável é um dos distúrbios gastrointestinais funcional mais prevalentes, caracterizada principalmente por dor abdominal recorrente associada a alterações na forma ou frequência das fezes, inchaço, gases, diarreia ou constipação e está associada à uma redução significativa da qualidade de vida dos pacientes (Jiang *et al.*, 2022; Mohan *et al.*, 2023; Shaikh *et al.*, 2023).

É geralmente diagnosticada em mulheres com idade inferior a 50 anos (Shrestha *et al.*, 2022). De acordo com os critérios de diagnóstico definidos pela *Rome Foundation*, critérios Roma IV, a síndrome do intestino irritável pode ser classificada em 4 subtipos com base nos sintomas clínicos predominantes: com diarreia, com obstipação, com um padrão misto de fezes e não classificada (Bonetto *et al.*, 2022; Napolitano *et al.*, 2023).

A fisiopatologia da síndrome do intestino irritável parece estar relacionada tanto com fatores do próprio hospedeiro (interações anormais entre o intestino e o cérebro, hipersensibilidade visceral, motilidade alterada do cólon) quanto com agentes ambientais

(infecções, medicamentos e intolerância alimentar) entretanto permanece mal compreendida, sendo complexa e multifatorial (Bonetto *et al.*, 2021). Os sintomas da síndrome do intestino irritável são fortemente influenciados pelo sistema nervoso central por meio do chamado “eixo cérebro-intestino” (Bonetto *et al.*, 2022).

Frequentemente, pacientes que apresentam sintomas de síndrome do intestino irritável recebem tratamento com foco exclusivo no aspecto gastrointestinal, ao passo que os profissionais de saúde negligenciam condições coexistentes de dor. Isso resulta em falhas no tratamento e na persistência do problema (Gallotta *et al.*, 2017).

No estudo de Gallotta *et al.* (2017), que incluiu 91 pacientes com síndrome do intestino irritável e sintomas variáveis (23 pacientes com predominância de diarreia, 30 pacientes com predominância de obstipação e 38 pacientes que apresentavam um misto de diarreia e obstipação) e 57 no grupo controle. Os resultados evidenciaram que indivíduos com síndrome do intestino irritável apresentavam um risco três vezes maior de desenvolver disfunções temporomandibulares em comparação com o grupo controle (OR = 3.41, IC 95%: 1.66-7.01). Além disso, apontaram que pacientes com síndrome do intestino irritável que preenchiam os critérios para disfunções temporomandibulares compartilham, juntamente com dor crônica facial e abdominal, uma associação com transtornos psiquiátricos, sendo essa correlação mais predominante no sexo feminino (Gallotta *et al.*, 2017).

Fenton *et al.* (2018), realizaram um estudo para analisar as comorbidades musculoesqueléticas, dolorosas e de saúde mental em veteranos de guerra, diferenciando aqueles com disfunções temporomandibulares de casos de distúrbios osteomusculares não relacionados a disfunções temporomandibulares. Este estudo de coorte envolveu amostra de 4,1 milhões de veteranos, divididos em subgrupos, incluindo mulheres com disfunções temporomandibulares (2.844) e sem disfunções temporomandibulares (250.519), bem como homens com disfunções temporomandibulares (9.782) e sem disfunções temporomandibulares (3.864.843) Os resultados revelaram padrões distintos de comorbidade entre os gêneros. Entre as mulheres, as condições com maior probabilidade de associação com disfunções temporomandibulares incluíram enxaqueca, cefaleia não específica, síndrome do intestino irritável (OR = 1.67, IC 95%: 1.36 - 2.04) e distúrbios de ansiedade. Por outro lado, entre os homens, condições como enxaqueca, cefaleia tensional, cefaleia não específica, síndrome do intestino irritável (OR = 1.84, IC

95%: 1.50 - 2.24), depressão maior, transtorno de stresse pós-traumático e distúrbios de ansiedade foram associadas a uma maior probabilidade de ter disfunções temporomandibulares (Fenton *et al.*, 2018).

A diversidade na apresentação clínica de qualquer doença, incluindo sua gravidade, duração e consequências para o indivíduo, é explicada não pelo único fator da fisiopatologia, mas por um conjunto complexo de fatores interativos que incluem alterações biológicas, estado psicológico e os contextos sociais e culturais que moldam as percepções e respostas do paciente à doença. Pacientes com disfunções temporomandibulares crônicas frequentemente apresentam condições de dor sobrepostas de doenças sistêmicas (Santonocito *et al.*, 2023). Essas condições parecem estar interligadas devido a vários elementos, como disfunções no sistema nervoso, sensibilização central e atualmente, as modificações na microbiota intestinal parecem ter grande importância, podendo mesmo estar no centro da fisiopatologia dessas condições (Barjandi *et al.*, 2021; Garofalo *et al.*, 2023).

## **2. Microbiota intestinal humana**

O ser humano evoluiu simultaneamente com um incontável número de microrganismos que habitam o corpo, formando ecossistemas complexos e específicos que se adaptam com o organismo. Essa coexistência harmoniosa e dinâmica está em perfeita sintonia com a fisiologia do hospedeiro (Sandhu *et al.*, 2017; Cryan *et al.*, 2019; Almeida *et al.*, 2022).

O corpo humano abriga uma ampla variedade de espécies bacterianas, com menor representação de microrganismos virais e eucarióticos, conhecidos como um "banco microbiano". No intestino, a maioria desses microrganismos forma a "microbiota intestinal", sendo considerado um "órgão intestinal" (Almeida *et al.*, 2022).

O ecossistema da microbiota intestinal compreende uma diversificada gama de microrganismos, como bactérias, arqueias, fungos, vírus, protozoários e helmintas, que interagem entre si e com o organismo hospedeiro, ultrapassando um trilhão de organismos. A microbiota intestinal desempenha diversas funções na manutenção da homeostase no corpo humano (Garofalo *et al.*, 2023; Kappéter *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal não influencia apenas o intestino, mas também diversas outras

áreas do corpo humano, como o coração, fígado, rins, pulmões e até mesmo o sistema imunológico e, embora um equilíbrio deva ser respeitado entre a microbiota e seu hospedeiro para potencializar funções metabólicas e imunológicas, não existe uma composição ideal, uma vez que cada indivíduo possui uma constituição microbiana distinta (Almeida *et al.*, 2022).

A composição da microbiota intestinal humana é moldada pela genética do hospedeiro, bem como, pela dieta, idade, sexo, peso e o uso de medicamentos, tipo de parto além de poder exercer influência sobre o seu metabolismo (Freidin *et al.*, 2021).

### **i. Constituição e diversidade da microbiota intestinal**

Apesar de haver controvérsias sobre o momento no qual o trato intestinal é colonizado pela primeira vez, se a colonização no interior do útero acontecer, ela parece ter um impacto limitado na composição da microbiota no início do período pós-natal em comparação com a introdução inicial de microrganismos da microbiota durante o parto (Cryan *et al.*, 2019).

A escolha do tipo de parto desempenha um papel essencial na configuração inicial da microbiota do recém-nascido. Cesarianas resultam em colonização por microrganismos cutâneos como *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*, enquanto partos vaginais possibilitam a transmissão da microbiota da mãe (*Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia* são prevalentes) cobrindo a pele e a boca do bebê com microrganismos da pele e vagina maternos (Vemuri *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal adquirida pelo neonato vai amadurecendo e evoluindo gradativamente ao passo que a amamentação materna é substituída pela introdução alimentar. À medida que se desenvolve e se diversifica graças a introdução de uma alimentação variada em nutrientes, a microbiota intestinal infantil transforma-se tornando-se equivalente, porém em menor quantidade, à de um adulto (Vemuri *et al.*, 2018; Cryan *et al.*, 2019).

À medida que a idade avança e ocorre uma regressão nas funções biológicas, como mastigação e deglutição, observam-se alterações na composição da microbiota intestinal, associadas a condições crônicas e/ou doenças inflamatórias e é observada uma redução

significativa nos filos de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* em idosos em comparação com adultos (Vemuri *et al.*, 2018).

No contexto da comunidade bacteriana, as *Bacteroidetes* e *Firmicutes* constituem mais de 90% do total de bactérias presentes no intestino de um adulto. A relação entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* é um parâmetro a ser considerado na abordagem aos distúrbios intestinais, já que atuam como os principais mediadores da conversão de hidratos de carbono não digeríveis (fibras alimentares) em ácidos gordos de cadeia curta, (acetato, propionato e butirato) (Janoff, 2017). O filo *Bacteroidetes* abrange três classes de bactérias, cada uma com uma única ordem. As *Bacteroidaceae* (associado à síntese de biotina, riboflavina, pantotenato e ácido ascórbico), as *Flavobacteriaceae* (contribuindo para a síntese de tiamina e folato) e as *Sphingobacteria* (responsáveis por síntese de esfingolípidos) (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020). As bactérias do filo *Bacillota* (*Firmicutes*) engloba três classes, *Clostridia*, *Bacilli* e *Mollicutes* e foi demonstrado que representantes dessas classes como o *Lactobacillus ssp* foi capaz de sintetizar o ácido gama-aminobutírico (GABA), importante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central ao mesmo tempo que *Bacillus* também são reconhecidos por produzirem norepinefrina, além da dopamina (Cryan *et al.*, 2019).

## ii. Função da microbiota intestinal

A função principal da microbiota intestinal, com o objetivo de manter ou promover a eubiose, é inibir a colonização e o crescimento de patógenos, competindo pelos mesmos nutrientes essenciais e privando-os dos elementos necessários para sua proliferação e sobrevivência. Adicionalmente, a microbiota produz peptídeos antimicrobianos capazes de atacar os agentes patogênicos sem prejudicar as bactérias benéficas ao organismo e limitam a inflamação e ajudam na homeostase do indivíduo (Sandhu *et al.*, 2017; Vemuri *et al.*, 2018; Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Os microrganismos presentes no intestino também desempenham a síntese de diversas classes de nutrientes, abrangendo aminoácidos de cadeia ramificada, aminas e vitaminas. Além disso, contribuem para a produção de ácidos biliares, colesterol e facilitam a absorção de minerais essenciais como cálcio, magnésio e ferro, desempenhando funções no suporte/manutenção da saúde do ser humano (Janoff, 2017).

Essas trocas de informações exercem impactos no trato intestinal ao influenciar o trânsito e a motilidade, a secreção de muco e fluídos, a ativação imunológica, a permeabilidade intestinal, a expressão gênica de determinados microrganismos intestinais, assim como a sua abundância. A complexa rede de interações entre a microbiota e o sistema nervoso central age na regulação de vários aspectos do trato gastrointestinal e da saúde geral do hospedeiro (Kappéter *et al.*, 2023).

### **iii. Interação da microbiota intestinal com outros sistemas do corpo**

Uma das funções da microbiota intestinal é manter uma simbiose com o sistema imune, protegendo o hospedeiro de infecções oportunistas. Essas interações ocorrem na interface da barreira mucosa, onde a microbiota intestinal, o sistema imunológico e as células intestinais operam em equilíbrio para manter a saúde do hospedeiro (Patel *et al.*, 2023). Essa barreira mucosa é particularmente importante devido à exposição constante a uma ampla gama de microrganismos do ambiente externo e o sistema imunológico mucoso no intestino equilibra a proteção contra patógenos com a tolerância a microrganismos comensais e antígenos alimentares (Ju *et al.*, 2023).

Este sistema complexo é composto por órgãos primários, como a medula óssea e o timo, e órgãos secundários, incluindo gânglios linfáticos e baço. As estruturas imunológicas no trato gastrointestinal formam o tecido linfoide associado ao intestino (*GALT - gut-associated lymphoid tissue*). O *GALT* desempenha um papel crucial, tolerando a microbiota comensal e monitorizando a carga antigênica dos alimentos. Além disso, interage ativamente com nutrientes e microbiota para regular as respostas imunológicas tanto localmente quanto sistemicamente (Patel *et al.*, 2023).

O muco intestinal representa a primeira barreira entre a lúmen intestinal e o tecido mucoso, onde os microrganismos fortalecem a função de barreira e a integridade do epitélio intestinal. As células caliciformes no cólon são capazes de secretar camadas de muco semelhante a gel, como a mucina e mucina 2, que formam a primeira linha de defesa contra a invasão microbiana (Vemuri *et al.*, 2018; Álvarez-Herms *et al.*, 2023).

A imunoglobulina A, secretada pela camada mucosa do intestino, é essencial para a função de barreira intestinal, desencadeando respostas imunológicas de baixa intensidade

e permitindo a colonização bacteriana no intestino e contribuindo para o mutualismo entre hospedeiro e microbiota (Vemuri *et al.*, 2018).

A função normal da permeabilidade intestinal diz respeito à capacidade da barreira intestinal de permitir seletivamente a passagem de patógenos, toxinas, antígenos, nutrientes e água-eletrólitos, enquanto mantém uma função de barreira contra a entrada de substâncias prejudiciais (Álvarez-Herms *et al.*, 2023). Por outro lado, a permeabilidade intestinal comprometida pode estar associada a uma endotoxemia (presença de endotoxinas na corrente sanguínea) sistêmica mais elevada, desencadeando um estado crônico de inflamação e autoimunidade. Essa endotoxemia sistêmica, por sua vez, desencadeia respostas sistêmicas pró-inflamatórias, contribuindo para a elevação da sensibilidade nociceptiva à dor (Ju *et al.*, 2023).

Ademais, o aumento do fluxo de bactérias através da mucosa intestinal, pode culminar em hiperalgesia visceral, com uma sensibilização exacerbada à dor nos órgãos internos. Essa interação entre o estado emocional, a composição da microbiota e a permeabilidade intestinal destaca a relevância desses componentes na compreensão das condições de saúde e patologias que podem estar associadas ao complexo eixo intestino-cérebro (Lassmann *et al.*, 2022).

Denominado eixo intestino-cérebro, ele atua como um sistema fisiológico integrativo, combinando sinais endócrinos, imunológicos, nutricionais, eferentes e aferentes neurais, entre o sistema gastrointestinal e o cérebro (Shaikh *et al.*, 2023). A disfunção desse sistema está associada a diversas condições patológicas, desde desordens imunológicas até manifestações neurológicas e psiquiátricas. O processo desencadeador frequentemente origina-se do stresse emocional, um agente capaz de aumentar a permeabilidade intestinal (Cryan *et al.*, 2019; Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

As comunicações entre o cérebro e o trato gastrointestinal são mediadas por elementos como o nervo vago, o sistema nervoso autônomo e o eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal (Micic *et al.*, 2023).

O nervo vago é o décimo nervo craniano e a via mais rápida e direta que conecta o intestino ao cérebro e é responsável pela facilitação de sinais bidirecionais entre o intestino e o tronco cerebral, enquanto o sistema nervoso autônomo inerva o intestino, através do sistema nervoso entérico (Cryan *et al.*, 2019; Micic *et al.*, 2023).

Também conhecido como segundo cérebro, o sistema nervoso entérico é composto por cerca de 200 a 600 milhões de neurônios e faz parte do sistema nervoso autônomo. Ele é capaz de regular a maioria das funções intestinais para manter uma microbiota saudável, influenciando a comunicação entre o intestino e o cérebro. Neurotransmissores e moléculas produzem sinais transmitidos ao cérebro através do nervo vago, parte do sistema nervoso parassimpático (Ju *et al.*, 2023). Esses sinais do cérebro interagem com células na parede intestinal, fortalecendo a barreira intestinal, reduzindo a inflamação no sistema periférico e controlando a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Ustianowska *et al.*, 2022).

Já o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é um sistema que responde ao stresse, controlando a produção de glicocorticoides. Essas hormonas, quando em níveis elevados de exposição crónica, estão associados à depressão, enquanto níveis baixos são encontrados em casos de transtorno de stresse pós-traumático. A regulação do stresse pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode influenciar a composição da microbiota intestinal, e vice-versa (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

A microbiota intestinal possui a capacidade de influenciar a síntese e a degradação de neurotransmissores, além de gerar novos mediadores químicos que afetam as células quimiossensoras no trato gastrointestinal. Além disso, as bactérias intestinais podem metabolizar os macronutrientes dos alimentos, produzindo biomoléculas ativas (Micic *et al.*, 2023).

#### **iv. Eixo microbiota-intestino-cérebro**

A microbiota intestinal e o cérebro também se comunicam bidireccionalmente por meio de intermediários derivados de microrganismos, incluindo os ácidos gordos de cadeia curta, ácidos biliares secundários, metabolitos de triptofano, glutamato, GABA, dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina (Cryan *et al.*, 2019; Shrestha *et al.*, 2022; Ju *et al.*, 2023).

A serotonina é um neurotransmissor que regula processos neuropsicológicos, atividade neural e influência as funções gastrointestinais. O seu precursor, o triptofano, é essencial não apenas para aspetos emocionais, sono, apetite e dor, mas também para o

funcionamento dos músculos do cólon e secreções intestinais (Ju *et al.*, 2023).

Tanto o organismo do hospedeiro quanto as bactérias da microbiota intestinal (*Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium dentium* e *Bifidobacterium sp.*) possuem a habilidade de transformar o aminoácido glutamato em GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso. A ansiedade e transtornos de humor estão relacionadas a níveis reduzidos de GABA no organismo (Lassmann *et al.*, 2022; Ju *et al.*, 2023). O GABA também é responsável pela regulação da excitabilidade neuronal em todo o sistema nervoso e na modulação do tônus muscular (Cryan *et al.*, 2019).

Já a histamina é um neurotransmissor que atua na resposta imunológica, inflamação, vigília, controle do apetite e cognição, estando envolvida em diversos distúrbios do sistema nervoso central (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Os ácidos gordos de cadeia curta são metabolitos microbianos naturais, compostos por no máximo seis cadeias de carbono, resultantes da fermentação de fibras dietéticas não digeríveis por bactérias anaeróbicas e que afetam as células T reguladoras controlando a inflamação e regular a resposta imune. Os microrganismos produzem neurotransmissores que, juntamente com nutrientes ingeridos, estimulam células enteroendócrinas a produzir várias hormonas (Ustianowska *et al.*, 2022). Além do mais eles possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e interagir com a microglia, exercendo efeitos importantes no funcionamento do sistema nervoso central (Ju *et al.*, 2023).

Os ácidos gordos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato, são produzidos no cólon e no intestino delgado. Bactérias do filo *Bacteroidetes* produzem principalmente acetato e propionato, enquanto o butirato é sintetizado predominantemente por *Firmicutes* (Sandhu *et al.*, 2017).

Os ácidos butírico e o butirato são necessários para a manutenção da barreira intestinal devido à sua capacidade de promover a liberação de mucinas, possuir propriedades anticancerígenas ao regular a proliferação e diferenciação celular, contribuir para a homeostase celular como anti-inflamatório, inibindo citocinas, e exibe efeitos antioxidantes ao equilibrar o nível de oxigénio no intestino e regulam proteínas transmembranares (componente responsável por selar os espaços entre as células da parede intestinal, evitando o aumento da permeabilidade) (Janoff, 2017; Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

A sinalização do acetato e propionato no hipotálamo resulta num padrão de expressão de neuropeptídeos reguladores que promovem a supressão do apetite (Cryan *et al.*, 2019).

A presença de ácidos gordos de cadeia curta em indivíduos com dor inflamatória crónica pode influenciar positivamente não apenas o intestino, ao regular o equilíbrio inflamatório intestinal, mas também ao manter o equilíbrio geral através da barreira hematoencefálica, ao controlar a secreção de fatores inflamatórios e ao inibir efetivamente a ocorrência de dor inflamatória crónica (Li *et al.*, 2022; Gonzalez-Alvarez *et al.*, 2023).

#### **v. Variáveis que influenciam a colonização da microbiota intestinal**

Diversos fatores contribuem para o desequilíbrio na comunidade bacteriana intestinal, incluindo idade, estilo de vida, dieta e o uso de antibióticos. Esses elementos podem desencadear estados de disbiose intestinal, caracterizados pela perda permanente de algumas bactérias e o crescimento persistente de outras (Micic *et al.*, 2023).

Como já indicado, o envelhecimento está associado a mudanças na microbiota intestinal, incluindo uma redução na diversidade microbiana, e enquanto jovens e adultos possuem a microbiota dominada por *bacteroidetes* e *firmicutes*, na terceira idade observa-se uma diminuição na estabilidade relativa desses microrganismos, uma redução na comunidade comensal e um aumento de espécies patogénicas, como *clostridium*, além do aumento da prevalência de disbiose (Vemuri *et al.*, 2018).

A relação entre o ritmo circadiano, o metabolismo e a microbiota intestinal é evidente. Com o declínio da função fisiológica e as mudanças nos padrões de sono durante o envelhecimento, os idosos podem experimentar alterações no apetite, tornando-se mais suscetíveis a distúrbios gastrointestinais e outros problemas metabólicos (Vemuri *et al.*, 2018). A melatonina, hormona libertada principalmente pela glândula pineal, é produzida nos intestinos, atingindo neste concentrações até 400 vezes maiores do que na glândula pineal e até 100 vezes maiores do que no sangue, e além de regular o ritmo circadiano, desempenha diversas funções benéficas, como antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptótica, controlo da ativação do sistema nervosossimpático, preservação de células endoteliais, neuroproteção, hepatoproteção, imunomodulação, termorregulação, e influência no humor e comportamento sexual (Lassmann *et al.*, 2022).

A dieta e a atividade física, dois elementos que normalmente diminuem em frequência, diversidade e volume com o passar do tempo, podem ter um impacto significativo no bem-estar, desempenho cognitivo e na microbiota em qualquer estágio da vida, mas esses efeitos parecem ser mais pronunciados nos indivíduos idosos (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Em situações ideais, a prática de exercícios adaptativos favorece o aumento de bactérias comensais benéficas, associadas a efeitos positivos na saúde sistêmica e melhoria do desempenho físico. Foi sugerido que o exercício aeróbico de intensidade moderada (2–3 vezes/semana, por 20–60 minutos/sessão) parece ser ideal para melhorar a função imunológica (Álvarez-Herms *et al.*, 2023).

Já a dieta é um fator determinante na diversidade da composição da microbiota intestinal, desempenhando assim um papel significativo na influência sobre o cérebro e o comportamento (Cryan *et al.*, 2019).

Nos bebês amamentados naturalmente, a microbiota intestinal é predominantemente composta por *estreptococos*, *bifidobactérias* e *e. coli*, enquanto os bebês alimentados com leite em pó para lactentes frequentemente apresentam *enterobactérias* e *bacteroides* (Vemuri *et al.*, 2018).

Mudanças no estilo de vida e preferências alimentares influenciam drasticamente as dietas. A dieta ocidental por exemplo, rica em açúcar, sal e gordura, é associada a distúrbios metabólicos. Em contraste, a dieta do mediterrâneo, com altas quantidades de cereais integrais, nozes, legumes e frutas, tem efeitos positivos, incluindo modulações na microbiota intestinal (Cryan *et al.*, 2019). Além disso, prebióticos, carboidratos não digeríveis, promovem benefícios estimulando o crescimento de uma microbiota intestinal saudável (Sandhu *et al.*, 2017; Vemuri *et al.*, 2018; Cryan *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2023).

Outro fator que pode influenciar o desequilíbrio da microbiota intestinal é a administração de antibióticos. Desenvolvidos para combater infecções, os antibióticos têm como alvo principal as bactérias (Cryan *et al.*, 2019). A terapia com antibióticos de amplo espectro é eficaz no tratamento de diversas infecções, contudo, isso ocorre às custas da perda de bactérias comensais. Em todas as faixas etárias, a utilização cuidadosa de antibióticos é preferível e, quando necessário, dá-se preferência ao uso potencial de terapia de espectro estreito ou direcionada, a fim de minimizar as alterações na microbiota (Vemuri *et al.*,

2018; Patel *et al.*, 2023). Em bebês e crianças pequenas, a toma de antibióticos, resulta em proporções reduzidas de *Lactobacillus* e *Enterococcus*, o qual pode influenciar negativamente na colonização bacteriana natural infantil (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020; Lassmann *et al.*, 2022).

As hormonas sexuais também parecem modular o estado da microbiota intestinal, principalmente em mulheres. O estradiol, por exemplo, aumenta diretamente as *Proteobacterias* e reduz as *Prevotellaceae*. Isso resulta no aumento do lipopolissacarídeo e diminuição da produção de ácidos gordos de cadeia curta, elevando o risco de distúrbios mentais nas fases puberais e reprodutivas. Além disso, a utilização de contraceptivos orais e a ovariectomia também influenciam a microbiota intestinal, sendo todos esses fatores de risco mais pronunciados em mulheres, possivelmente influenciados por predisposições genéticas e variações hormonais (Lassmann *et al.*, 2022).

### **3. Disbiose intestinal**

A interação entre a microbiota intestinal, o epitélio intestinal e o sistema imunológico da mucosa forma um conjunto competente de estruturas que, em conjunto, possibilitam um estado de eubiose. Uma microbiota intestinal diversa e densa é indispensável e de grande importância para a resistência a patógenos e anomalias (Vemuri *et al.*, 2018).

A disbiose da microbiota intestinal pode então aumentar o número de bactérias gram-negativas no intestino, promover a translocação de lipopolissacarídeos (aumenta a produção e secreção de moléculas pro-inflamatórias) através da barreira intestinal inflamada e comprometida, e estimular ainda mais a inflamação sistémica e a endotoxemia (Almeida *et al.*, 2022). Respostas pró-inflamatórias prolongadas no ambiente extra-intestinal aumentarão o risco de inflamação crónica e dor corporal. Se esse problema não for abordado de maneira oportuna, pode levar a aparecimento ou agravamento das dores crónicas (Aboushaala *et al.*, 2023).

Um possível papel da disbiose tem, da mesma maneira, sido proposto como causa de oscilações de humor e transtornos comportamentais. Neurotransmissores e metabólitos, como vitaminas essenciais, aminoácidos e ácidos gordos de cadeia curta produzidos no intestino, modulam diversas vias do sistema imunológico, que por sua vez influenciam

comportamento, memória, aprendizagem, locomoção e distúrbios neurodegenerativos (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020).

Nas últimas décadas, associações significativas foram relatadas entre alterações na composição da microbiota e várias doenças do hospedeiro, entre essas doenças, há também aquelas que afetam órgãos distantes do intestino como o sistema nervoso central, contribuindo em distúrbios neuroinflamatórios (Rutsch, Kantsjö e Ronchi, 2020; Shrestha *et al.*, 2022; Ju *et al.*, 2023; Micic *et al.*, 2023).

A inflamação manifesta-se por edema e vermelhidão na região afetada e febre sistêmica, envolvendo a produção de marcadores, tais como a proteína C-reativa, prostaglandinas e citocinas. Para um funcionamento do sistema imunológico, são necessários nutrientes dietéticos, e uma oferta insuficiente destes pode prejudicar as respostas imunológicas, especialmente durante inflamações agudas ou infecções (Aboushaala *et al.*, 2023). Assim, o intestino pode ser considerado um modulador crítico do início e desenvolvimento da dor neurogênica e da inflamação. A presença de disbiose intestinal e a permeabilidade intestinal comprometida aumentam o nível sistêmico de inflamação, onde o sistema imunológico reage aumentando a sensibilidade à dor (hiperalgesia) como mecanismos de proteção (Aboushaala *et al.*, 2023; Álvarez-Herms *et al.*, 2023).

### **i. Disbiose intestinal associada a síndromes funcionais e sua abordagem terapêutica**

A disbiose é caracterizada por um desequilíbrio na microbiota intestinal, que pode ser causado por vários fatores, incluindo a perda ou o crescimento desproporcional de organismos específicos, mutações genéticas ou a redução da diversidade microbiana (Napolitano *et al.*, 2023). Qualquer modificação ou desequilíbrio nessa microbiota intestinal que prejudique a relação simbiótica existente pode ampliar o risco de infecções, agravar condições pré-existentes e favorecer o surgimento de novas doenças (Janoff, 2017; Lassmann *et al.*, 2022; Alizadeh *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal afeta não apenas o intestino, mas também várias outras áreas, como o coração, fígado, rins, pulmões e até mesmo o sistema imunológico. A disbiose bacteriana leva (direta e indiretamente) à sensibilização do sistema nervoso central,

possivelmente contribuindo para vários tipos de dor crónica (Lassmann *et al.*, 2022).

Vários investigadores têm procurado estudar o papel da microbiota intestinal nas mais diversas patologias. A literatura científica é rica em estudos sobre diferentes aspetos das interações entre o hospedeiro e a microbiota; no entanto, os dados sobre o possível papel da microbiota intestinal na fisiopatologia da dor crónica fora do trato gastrointestinal ainda são escassos. A compreensão crescente das interações entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, através do eixo intestino-cérebro, torna razoável a hipótese de que ela também pode afetar o processamento e a perceção da dor (Sandhu *et al.*, 2017; Cryan *et al.*, 2019; Minerbi *et al.*, 2019; Aboushaala *et al.*, 2023; Alizadeh *et al.*, 2023).

Ao mesmo tempo que a microbiota intestinal relaciona-se a múltiplos benefícios para a saúde do hospedeiro, a perturbação desse equilíbrio pode acarretar o aparecimento ou a intensificação de condições de dor (Alizadeh *et al.*, 2023).

Como exemplo, dados indicam que a fibromialgia não é apenas um distúrbio musculoesquelético, mas também apresenta sinais de alterações psicológicas e intestinal. A causa específica para a diversidade de sintomas ainda não está claramente definida, sendo propostas alterações na microbiota intestinal e no eixo intestino-cérebro como possíveis mecanismos patofisiológicos (Minerbi *et al.*, 2019; Garofalo *et al.*, 2023).

O estudo de Minerbi *et al.* (2019) foi realizado para investigar a possível associação entre a composição da microbiota e a fibromialgia não permitindo, no entanto, conclusões diretas acerca de causalidade ou mecanismos de ação. Os resultados apresentados representam, até o momento, a primeira evidência de alterações na microbiota do trato gastrointestinal em pacientes com dor somática (não visceral). O estudo foi realizado em 77 pacientes com fibromialgia e 79 indivíduos no grupo controlo. Não houve diferenças significativas nas características demográficas entre os grupos. A análise incluiu a avaliação do sono, a atividade física e a dieta. A qualidade do sono estava afetada nos pacientes com fibromialgia, e não foram observadas diferenças significativas na atividade física ou na ingestão dietética entre os grupos. A análise detalhada da microbiota intestinal revelou alterações associadas à fibromialgia. Utilizando o método de “*least absolute shrinkage and selection operator*” (LASSO), verificou-se haver uma alta precisão na identificação de pacientes com fibromialgia com base nas características da microbiota, indicando o seu potencial diagnóstico. Este estudo contribuiu para verificar que

potencialmente existe uma relação entre microbiota intestinal, fibromialgia e características clínicas associadas (Minerbi *et al.*, 2019).

Paralelamente, pacientes com síndrome do intestino irritável parecem possuir microbiota fecal com menor diversidade microbiana em comparação às microbiotas saudáveis. Recentemente, metabólitos derivados da microbiota intestinal, como ácidos gordos de cadeia curta, metabólitos derivados de aminoácidos e ácidos biliares, foram propostos como possíveis etiologias da síndrome do intestino irritável e podem exercer influência no desenvolvimento da condição (Jiang *et al.*, 2022; Shaikh *et al.*, 2023).

Jiang *et al.* (2022) avaliaram 24 estudos sobre alterações na microbiota em pacientes com síndrome do intestino irritável e mostraram um aumento significativo em *Enterobacteriaceae* (filó *Proteobacteria*) e em *Bacteroides* (filó *Bacteroidetes*), enquanto *Faecalibacterium* (filó *Firmicutes*) e *Bifidobacterium* (filó *Actinobacteria*) estavam muito reduzidos em comparação com os controles. No entanto, a heterogeneidade dos estudos não permitiu fornecer evidências consistentes de uma característica específica na microbiota de pacientes com síndrome do intestino irritável. Estes achados destacam a necessidade de delinear mudanças na assinatura microbiana específicas para cada subtipo de síndrome do intestino irritável, a fim de desenvolver abordagens terapêuticas personalizadas direcionadas à disbiose associada a essa síndrome e às suas diferentes subformas (Jiang *et al.*, 2022).

Evidências crescentes têm mostrado níveis alterados de ácidos gordos de cadeia curta e abundância de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta em pacientes com síndrome do intestino irritável em comparação com controles saudáveis, revelando que alterações dos ácidos gordos de cadeia curta podem também afetar a patogênese da síndrome do intestino irritável (Bonetto *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2022; Napolitano *et al.*, 2023). Apesar da falta de clareza na relação causal entre a síndrome do intestino irritável e a disbiose, esta última pode contribuir para a patogênese através de disfunção metabólica, comprometimento da barreira intestinal, ativação imunológica e distúrbios no eixo cérebro-intestino (Napolitano *et al.*, 2023).

Nos últimos anos a relação entre microbiota intestinal e distúrbios temporomandibulares tem sido objeto de investigação e sugere-se que o equilíbrio intestinal poderá representar um aliado no tratamento da dor (Wu *et al.*, 2021). A alteração na dieta e mudanças no

estilo de vida, como redução do stresse e aumento da atividade física, são as abordagens não farmacológicas de primeira linha para pacientes (apesar de ser uma maneira lenta e demorada), embora não totalmente compreendida, de restaurar a flora intestinal (Almeida *et al.*, 2022; Kappéter *et al.*, 2023).

Há uma crescente evidência de estudos pré-clínicos que apontam que a expressão desregulada de mediadores pró-nociceptivos, como as citocinas pró-inflamatórias liberadas pela microglia ativada no sistema nociceptivo trigeminal, exerce no desenvolvimento e na manutenção da inflamação na articulação temporomandibular e na dor trigeminal. Estudos sugerem que distúrbios na microbiota intestinal podem influenciar a atividade dessa micróglia (Cryan *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2020).

Como já descrito, o sistema nervoso entérico atua como uma ponte entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, recebendo entradas sensoriais do sistema nervoso autónomo e transmitindo informações, o chamado eixo intestino-cérebro (Cryan *et al.*, 2019). Essa rede de comunicação pode atuar tanto na causa e manutenção de condições de dor, entre elas, as síndromes dolorosas crônicas, quanto em soluções terapêuticas (Slade *et al.*, 2020; Alizadeh *et al.*, 2023).

Pacientes com dor crônica têm habitualmente um desequilíbrio na sua microbiota intestinal. Melhorar a composição e funcionamento desse sistema pode ajudar na redução dessa dor. Cada vez mais, há evidências mostrando que a microbiota intestinal atua de maneira significativa na forma como sentimos e lidamos com diferentes tipos de dor (Ma *et al.*, 2020). Estudos mostram a melhora na sintomatologia das síndromes dolorosas crônicas após a estabilização da microbiota intestinal, a transformando em um alvo terapêutico por meio de intervenções como dieta, probióticos, medicamentos direcionados à microbiota e transplante de microbiota fecal (Freidin *et al.*, 2021).

Diversas estratégias alimentares têm sido propostas para alterar ou beneficiar essa relação entre o intestino e o cérebro. Dietas saudáveis, como a mediterrânea, a tradicional japonesa, a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), dietas vegetarianas, cetogénicas, entre outras, são reconhecidas por favorecer uma microbiota mais equilibrada e com propriedades anti-inflamatórias ao longo do tempo (Kappéter *et al.*, 2023).

Probióticos são microrganismos vivos não patogénicos que, quando administrados em

quantidades apropriadas, exercem efeitos benéficos na saúde do hospedeiro. Eles são reconhecidos por modular as funções imunológicas, fortalecer a barreira mucosa intestinal e reduzir a inflamação. Além disso, os probióticos auxiliam no aumento dos ácidos gordos de cadeia curta, promovendo a colonização de cepas benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Sandhu *et al.*, 2017; Shrestha *et al.*, 2022).

O transplante de microbiota fecal é um procedimento relativamente novo para lidar com doenças não associadas à distúrbios intestinais que consiste na transferência da microbiota intestinal de um indivíduo para outro. Essa prática pode ser realizada por meio de colonoscopia em humanos após um protocolo medicamentoso com antibióticos para evitar um ambiente competitivo entre os microrganismos no momento do transplante. Quando bem-sucedida, essa técnica estabelece inicialmente uma microbiota no trato gastrointestinal do recetor, semelhante ao do doador. Isso possibilita inferências mais robustas sobre as relações de causa e efeito entre a microbiota intestinal e os resultados observados no hospedeiro (Cryan *et al.*, 2019).

Como exemplificado no estudo experimental conduzido por Yang *et al.* (2023), ratos foram utilizados como sujeitos de pesquisa para investigar os efeitos terapêuticos potenciais da microbiota fecal de pikas do planalto na colite induzida por sulfato de sódio de dextrano. Amostras de fezes dos pikas do planalto foram recolhidas para realizar o transplante de microbiota fecal nos ratos com colite. O transplante de microbiota fecal resultou em melhorias significativas na gravidade da doença e nos marcadores inflamatórios, indicando uma possível influência positiva da microbiota fecal dos pika do planalto na redução dos sintomas da doença inflamatória intestinal. O transplante promoveu o aumento da composição e variedade da microbiota durante a fase inflamatória crônica, acelerando o processo de cicatrização. Além disso, o transplante de microbiota fecal regulou a microbiota ao longo das fases crônica e de recuperação da inflamação intestinal. Ratos tratados com transplante de microbiota fecal apresentaram composições microbianas distintas durante a recuperação, sugerindo a eficácia da técnica na regulação estrutural da microbiota intestinal e no alívio da doença inflamatória do intestino (Yang *et al.*, 2023).

Embora um equilíbrio deva ser respeitado entre a microbiota e seu hospedeiro para otimizar funções metabólicas e imunológicas, não existe uma composição ideal, pois cada indivíduo possui uma microbiota diferente (Hamazaki *et al.*, 2022). O transplante de

microbiota fecal pode oferecer uma opção rápida e eficaz como tratamento em casos somáticos. No entanto, as indicações aceitas, baseadas em ensaios clínicos randomizados e baseadas em evidências, existem apenas para o tratamento de infecções recorrentes causadas por *Clostridioides difficile* e síndrome do intestino irritável (Almeida *et al.*, 2022; Green *et al.*, 2023; Kappéter *et al.*, 2023; Mohan *et al.*, 2023).

O transplante de microbiota fecal passou a apresentar potencial como tratamento modulador da microbiota para diversas condições, incluindo por exemplo, a depressão, onde os tratamentos baseados em evidências atuais (antidepressivos e psicoterapia) atendem a menos de um terço dos indivíduos e têm limitações, incluindo acesso, efeitos colaterais e custo (Green *et al.*, 2023).

As melhorias no estado de saúde não se resumem unicamente à doença principal, mas eleva a qualidade de vida, reduz efeitos adversos e fadiga nos pacientes (Almeida *et al.*, 2022). Enquanto os probióticos estão limitados a um pequeno número de cepas de bactérias, principalmente derivadas de alimentos, o transplante de microbiota fecal abrange a diversidade bacteriana mais ampla encontrada no trato gastrointestinal humano, incluindo aquelas não disponíveis em probióticos. Portanto, o transplante de microbiota fecal tem o potencial de alterar mais efetivamente a composição da microbiota intestinal e fornecer uma gama mais ampla de funções microbianas (Green *et al.*, 2023).

### III. DISCUSSÃO

Esta revisão crítica da literatura trata de um tema ainda pouco abordado no âmbito da medicina dentária, o que resultou numa escassez de literatura específica sobre o mesmo. Após uma pesquisa abrangente, apenas dois artigos científicos que tratam integralmente o tema foram identificados, são eles: *Resveratrol alleviates temporomandibular joint inflammatory pain by recovering disturbed gut microbiota* (Estudo realizado por Ma *et al.*, 2020); e *Gut Bless Your Pain-Roles of the Gut Microbiota, Sleep, and Melatonin in Chronic Orofacial Pain and Depression* (revisão narrativa realizada por Lassmann *et al.*, 2022). É importante salientar que, devido à natureza interdisciplinar do assunto, foram considerados artigos provenientes de diversas áreas médicas, como reumatologia, neurologia, biomedicina, psicologia e nutrição para fundamentar esta revisão, bem como, as perspectivas futuras no âmbito da manipulação da microbiota para o tratamento das disfunções temporomandibulares crónicas. Essas adições foram consideradas devido à necessidade de uma abordagem mais global ser fundamental para ajudar a contribuir para o esclarecimento do tema em análise. Como visto ao longo desta revisão, as disfunções temporomandibulares, em particular as situações crónicas, apresentam-se como condições complexas de serem diagnosticadas, tratadas e acompanhadas unicamente pelos médicos dentistas, pois envolvem diversas particularidades ainda não completamente compreendidas pela ciência, sendo necessário o envolvimento de uma equipa médica multidisciplinar com o objetivo de, em conjunto, controlar sinais e sintomas não diretamente associados à região orofacial.

A dor continua a figurar como o principal sintoma, sendo que em muitos casos crónicos, torna-se necessário considerá-la também como um agente etiológico. Como já destacado anteriormente, a dor crónica representa uma condição anormal, iniciando-se com a sensibilização periférica caracterizada pela redução do limiar de excitabilidade dos neurónios, resultando no aumento da sensibilidade da área afetada. Posteriormente, com a persistência dos estímulos, observa-se a sensibilização central, prolongando a resposta dolorosa mesmo na ausência de estímulos. A propensão à persistência da dor nas disfunções temporomandibulares, mesmo após a possível remoção da causa, tem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e dificulta tanto o diagnóstico quanto o tratamento.

O organismo humano é complexo e deve ser compreendido e cuidado de forma integrada. Cada órgão, tecido e sistema atua no funcionamento geral do corpo, e qualquer desequilíbrio pode implicar não apenas uma área específica, mas todo o sistema. Abordar o corpo como um sistema integrado implica o reconhecimento da interdependência de vários aspectos da saúde, que vão desde a nutrição até o equilíbrio emocional e mental.

Devido à alta prevalência de pacientes com dor crônica na prática médica e a relação entre dieta, inflamação e dor, nas últimas décadas, alguns estudos têm investigado a relação entre estilo de vida e dieta no diagnóstico e tratamento dessas condições. O eixo intestino-cérebro demonstra a diversidade de conexões que o corpo humano é capaz de realizar e leva-nos a refletir que a abordagem do paciente deve considerar os mais diferentes cenários. As atuais evidências sugerem uma forte ligação entre as disfunções temporomandibulares como doença crônica e o eixo intestino-cérebro, embora o mecanismo exato dessa interação ainda não esteja completamente esclarecido.

Lassman *et al.* (2022), na sua revisão, propuseram o seguinte mecanismo para esta relação, sendo que a inflamação, como fator disruptor do sono, pode piorar a regeneração tecidual e aumentar a sensibilidade à dor, a ansiedade e o stresse biológico. Este, por sua vez, leva ao aumento da permeabilidade intestinal e perturba a microbiota, levando, direta e indiretamente, à sensibilização do sistema nervoso central, má absorção nutricional e hiperativação da micróglia, podendo isso contribuir para muitos tipos de dor crônica, incluindo visceral, inflamatória, cefaleias e dor neuropática. Assim, a inflamação e a ruptura da microbiota intestinal alteram o metabolismo do triptofano e dos seus importantes derivados, serotonina e melatonina, que são reguladores da fisiopatologia no tratamento da dor orofacial crônica, resultando na perpetuação de um círculo vicioso, apoiando a existência de um eixo Intestino-Sono-Psico-Disfunção temporomandibular (Lassmann *et al.*, 2022)

Tendo em conta isto, os autores sugerem que as disfunções temporomandibulares crônicas além de relacionadas com os problemas psicológicos, como depressão e ansiedade, também se ligam fortemente com a microbiota intestinal direta e indiretamente, demonstrando a complexidade do corpo humano como um sistema integrado. Essa interligação demonstra que a experiência da dor vai além do seu aspecto meramente biológico, envolvendo também componentes sensoriais, cognitivos e emocionais. Dessa forma, as disfunções temporomandibulares não devem ser

consideradas de maneira isolada. A interação bidirecional entre microbiota e cérebro, e as disfunções de sensibilização central parecem estar associadas tanto nas disfunções temporomandibulares quanto em outras doenças crônicas e conseqüentemente inúmeras comorbidades estarão associadas a um quadro doloroso das disfunções. As mais frequentes são cefaleias, fibromialgia, síndrome do intestino irritável, depressão e stresse.

Mobilio *et al.* (2019), identificaram que pacientes diagnosticados com disfunções temporomandibulares possuem um risco mais de seis vezes superior de desenvolver síndrome do intestino irritável em comparação com indivíduos saudáveis do grupo controle. Uma análise detalhada dos subgrupos de diagnóstico de disfunções temporomandibulares não foi possível devido à escassez de participantes em determinados subgrupos, com a maioria dos pacientes com disfunções temporomandibulares de origem muscular. Esses resultados mostram a complexidade do diagnóstico abrangente em pacientes com disfunções temporomandibulares, os quais frequentemente manifestam sintomas em regiões corporais distintas da orofacial. Esta constatação possui implicações clínicas de grande valor, indicando que pacientes com disfunções temporomandibulares podem estar suscetíveis a outras condições que, se não diagnosticadas, podem passar despercebidas e, conseqüentemente, não serem tratadas. Os autores também sugerem que exista a possibilidade de que, ao invés de os pacientes com disfunções temporomandibulares serem mais propensos à síndrome do intestino irritável (ou vice-versa), esses pacientes possam sofrer de um distúrbio sistêmico mais abrangente que se manifesta em diferentes formas clínicas e que o diagnóstico e tratamento das condições devam ter uma abordagem multidisciplinar (Mobilio *et al.*, 2019).

As comorbidades nas disfunções temporomandibulares apresentam riscos significativos para a saúde e o bem-estar dos pacientes. A presença de tais condições pode dificultar o diagnóstico, agravar os sintomas e complicar o quadro clínico do paciente. A coexistência com outras patologias pode criar um ciclo vicioso, comprometendo o tratamento e influenciando negativamente no prognóstico. Compreender a relação entre as comorbidades resulta na formulação de estratégias terapêuticas não específicas, porém complementares, que visam minimizar as condições de dor dos pacientes.

Nesse contexto, torna-se pertinente investigar métodos alternativos de diagnóstico e tratamento das disfunções temporomandibulares crônicas. O diagnóstico ainda parece ser realizado de maneira limitada pelos profissionais. Vários sintomas não associados

diretamente as disfunções não são relatadas na consulta ou mesmo percebidos por parte dos pacientes, mesmo a literatura demonstrando a alta prevalência de comorbidades associadas. Estudos demonstram que as disfunções temporomandibulares estão presentes entre 33% e 97% nas condições de fibromialgia (Ayouni *et al.*, 2019). No estudo de Gallota *et al.* (2017), o risco de um paciente com síndrome do intestino irritável apresentar disfunções temporomandibulares foi três vezes maior que no grupo controle (Gallota *et al.*, 2017). Contudo, muitas pesquisas ainda direcionam o tratamento das disfunções em um contexto mais limitado ao consultório odontológico. Ao expandir as opções e considerar o corpo humano como um sistema integrado – o que representa a realidade -, parece ser a abordagem mais eficaz para reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida para uma parcela significativa dos pacientes.

Apesar de não encontrarmos estudos que relacionam o tratamento da disbiose nos pacientes com disfunções temporomandibulares, apenas no modelo animal, diversos trabalhos científicos têm analisado a sua eficácia no tratamento de outras síndromes de sensibilização central com fisiopatologias semelhantes às disfunções temporomandibulares.

O estudo em animal de Ma *et al.* (2020) destacou a importância da microbiota intestinal no desenvolvimento da inflamação na articulação temporomandibular em ratos. Ao induzir inflamação nessa articulação, observou-se uma diminuição de ácidos gordos de cadeia curta no intestino, juntamente com a redução de bactérias intestinais relevantes. A administração de resveratrol, conhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias, mostrou efeitos positivos, revertendo essas alterações (Ma *et al.*, 2020; Lassmann *et al.*, 2022). Além disso, o tratamento com resveratrol restaurou a integridade da barreira hematoencefálica, inibiu a ativação microglial e reduziu a liberação de citocinas inflamatórias. O transplante de microbiota fecal de ratos tratados com resveratrol diminuiu significativamente a inflamação na articulação temporomandibular em relação aos ratos do grupo controle para inflamação articular. Estes resultados sugerem que a disfunção da microbiota intestinal atue fortemente na inflamação da articulação temporomandibular e que o restauro da microbiota pode ser uma abordagem terapêutica promissora para tratar as disfunções temporomandibulares (Ma *et al.*, 2020)

Já a meta-análise de Mohan *et al.* (2023) incluiu cinco estudos com um total de 377 pacientes com síndrome do intestino irritável. Desses, 238 foram submetidos ao

transplante de microbiota fecal e 139 receberam placebo. O transplante de microbiota fecal mostrou uma melhoria significativa nos sintomas da síndrome do intestino irritável em comparação com o placebo, especialmente quando realizado por colonoscopia. No grupo de transplante de microbiota fecal, 10,6% dos pacientes relataram dor abdominal e agravamento dos sintomas, enquanto 6,3% apresentaram diarreia. A administração de um único transplante de microbiota fecal contendo 30 g ou mais de fezes de um doador universal único, instilado no ceco, foi identificada como a abordagem mais eficaz. A análise destaca a necessidade de uma avaliação cuidadosa do transplante de microbiota fecal, considerando os benefícios, especialmente porque a síndrome do intestino irritável é uma condição benigna e o tratamento pode ser combinado com outras intervenções terapêuticas para uma abordagem personalizada (Mohan *et al.*, 2023).

Apesar da abordagem conservadora continuar sendo a principal forma de tratamento para disfunções temporomandibulares, a realização de atividades físicas, diminuição do stress e ansiedade, estratégias dietéticas ou mesmo, futuramente, transplantes de microbiota fecais, visando melhorar a composição da microbiota dos pacientes, parecem promissoras para aliviar a dor associada e reduzir sintomas ligados às comorbidades. A normalização de mediadores inflamatórios, que influencia a frequência e intensidade da dor associada a condições como a síndrome do intestino irritável e a fibromialgia por exemplo, é apontada como um possível benefício da homeostase da microbiota intestinal.

Portanto, a longo prazo, a promoção de terapias multidisciplinares surge como uma estratégia com potencial positivo no tratamento. Ao considerar não apenas os sintomas específicos das disfunções temporomandibulares, mas também as comorbidades associadas, como síndromes funcionais e distúrbios psicológicos, os clínicos podem oferecer intervenções mais abrangentes e adaptadas às necessidades individuais do paciente, bem como, o encaminhamento para tratamento multidisciplinar integrado.

Além disso, é necessário encorajar estudos futuros para esclarecer os processos entre a função cerebral e o comportamento do corpo humano associados à dor crônica nas disfunções temporomandibulares, compreendendo se há diferenças nos diferentes subtipos destas. Compreender esses mecanismos não apenas auxiliará no aperfeiçoamento de estratégias de tratamento existentes, mas também abrirá novas perspectivas para abordagens inovadoras no controle da dor crônica relacionada às disfunções temporomandibulares. Portanto, a busca por uma compreensão mais profunda

desses aspetos neurobiológicos é essencial para desenvolver terapias mais eficazes e personalizadas no futuro.

#### **IV. CONCLUSÃO**

Apesar da baixa evidência científica da relação direta entre disfunção temporomandibular e disbiose intestinal, esta revisão crítica da literatura destaca a complexa e potencial relação entre a microbiota intestinal e as disfunções temporomandibulares crônicas. A sustentação desta discussão baseou-se na etiologia das disfunções temporomandibulares, nomeadamente, a presença de dor prolongada, o stress, as alterações psicoemocionais e do sono, como fatores potencialmente modificadores da microbiota intestinal, bem como, nas múltiplas relações destas disfunções com outras síndromes funcionais (fibromialgia e síndrome do intestino irritável). Assim, será importante ressaltar a necessidade de considerar a avaliação global do indivíduo, além de apenas a avaliação da região orofacial, no diagnóstico e tratamento destas condições. Estudos clínicos na área da fibromialgia e da síndrome do intestino irritável, têm demonstrado que as alterações dietéticas e o transplante de microbiota fecal, têm sido benéficos na gestão destas síndromes funcionais. Tratando-se de comorbidades das disfunções temporomandibulares e tendo uma base fisiopatológica comum ao nível central, o modelo de tratamento destas patologias poderá ser transportado e deverá, no futuro, ser devidamente testado para as disfunções temporomandibulares. À data, já se verificou uma relação entre inflamação da articulação temporomandibular e inflamação intestinal, bem como, melhoria da primeira por intervenção intestinal (transplante fecal), mas apenas no modelo animal. Assim, é essencial fomentar investigações clínicas para aprofundar a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes, visando terapias mais personalizadas e eficazes no tratamento das disfunções temporomandibulares crônicas resistentes aos tratamentos convencionais, tendo em conta, as potenciais alterações de microbiota encontradas nestes indivíduos. No futuro, a abordagem terapêutica dirigida à microbiota intestinal pode assim abrir portas ao controlo sintomatológico destes indivíduos, minimizando os custos associados às múltiplas intervenções, bem como, melhorando a sua qualidade de vida.

## BIBLIOGRAFIA

Aboushaala, K. *et al.* (2023). The Human Microbiome and Its Role in Musculoskeletal Disorders. *Genes*, 14(10), pp. 1–10.

Alizadeh, N. *et al.* (2023). Microbiota-Pain Association; Recent Discoveries and Research Progress. *Current Microbiology*, 80(1), pp. 21–28.

Almeida, C. *et al.* (2022). Current Trends and Challenges of Fecal Microbiota Transplantation—An Easy Method That Works for All? *Biomedicines*, 10(11), pp. 112–121.

Álvarez-Herms, J. *et al.* (2023). Possible relationship between the gut leaky syndrome and musculoskeletal injuries: the important role of gut microbiota as indirect modulator. *AIMS Public Health*, 10(3), pp. 710–738.

Ashmawi, H. A. e Freire, G. M. G. (2016). Peripheral and central sensitization. *Revista Dor*, 17(1), pp. 1–8.

Ayouni, I. *et al.* (2019). Comorbidity between fibromyalgia and temporomandibular disorders: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 128(1), pp. 33–42.

Barjandi, G. *et al.* (2021). Comorbid conditions in temporomandibular disorders myalgia and myofascial pain compared to fibromyalgia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), pp. 221–229.

Bonetto, S. *et al.* (2021). Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Polish Archives of Internal Medicine*, 131(7–8), pp. 709–715.

Bonetto, S. *et al.* (2022). Non-pharmacological strategies to treat irritable bowel syndrome: 2022 update. *Minerva Gastroenterology*, 68(4), pp. 475–481.

Bordoni, B. *et al.* (2023). The Cognitive and Emotional Aspect in Fibromyalgia: The Importance of the Orofacial Sphere. *Cureus*, 18(1), pp. 97–104.

Conceição, H. N. *et al.* (2022). Comorbidities associated with temporomandibular joint disorders and the role of central sensitization: literature review. *Brazilian Journal Of Pain*, 5(1), pp. 27–35.

Cryan, J. F. *et al.* (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Review*, 99, pp. 1877–2013.

Durham, J., Newton-John, T. R. O. e Zakrzewska, J. M. (2015). Temporomandibular disorders. *BMJ (Online)*. -, 350(1), pp. 23–28.

Erdrich, S. *et al.* (2023). Investigating the association between the symptoms of women with Fibromyalgia, Digestive function, and markers of the microbiota of the Gastrointestinal Tract (The FIDGIT Study): study protocol. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24(1), pp. 19–27.

Fenton, B. T. *et al.* (2018). Relationships between temporomandibular disorders, msd conditions, and mental health comorbidities: Findings from the veterans musculoskeletal disorders cohort. *Pain Medicine (United States)*, 19, pp. S61–S68.

Ferrillo, M. *et al.* (2022). Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), pp. 223–229.

Freidin, M. B. *et al.* (2021). An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(8), pp. 3727–3737.

Furquim, B. D., Flamengui, L. M. S. P. e Conti, P. C. R. (2015). TMD and chronic pain: A current view. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 20(1), pp. 127–133.

Gallotta, S. *et al.* (2017). High risk of temporomandibular disorder in irritable bowel syndrome: Is there a correlation with greater illness severity? *World Journal of Gastroenterology*, 23(1), pp. 103–109.

Galvez-Sánchez, C. M. *et al.* (2021). Effectiveness of acceptance and commitment therapy in central pain sensitization syndromes: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), pp. 432–431.

Garofalo, C. *et al.* (2023). Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome Interaction: A Possible Role for Gut Microbiota and Gut-Brain Axis. *Biomedicines*, 11(6), pp. 321–328.

Gonzalez-Alvarez, M. E. *et al.* (2023). Correlation between the Altered Gut Microbiome and Lifestyle Interventions in Chronic Widespread Pain Patients: A Systematic Review. *Medicina (Lithuania)*, 59(2), pp. 101–109.

González-Sánchez, B. *et al.* (2023). Temporomandibular Joint Dysfunctions: A Systematic Review of Treatment Approaches. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), pp. 72–78.

Green, J. E. *et al.* (2023). Feasibility, Acceptability, and Safety of Faecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Canadian Journal of Psychiatry*, 68(5), pp. 315–326.

Hamazaki, M. *et al.* (2022). Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. *BMC Gastroenterology*, 22(1), pp. 87–95.

Janoff, E. N. (2017). The microbiome and human disease pathogenesis: how do you do what you do to me ...? *Translational Research*, 179, pp. 1–6.

Jiang, W. *et al.* (2022). The Role of Short Chain Fatty Acids in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 28(4), pp. 540–548.

Ju, S. *et al.* (2023). The Gut–Brain Axis in Schizophrenia: The Implications of the Gut Microbiome and SCFA Production. *Nutrients*, 15(20), pp. 86–89.

Kappéter, Á. *et al.* (2023). Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms*, 11(8), pp. 74–83.

Lassmann, Ł. *et al.* (2022). Gut Bless Your Pain- Roles of the Gut Microbiota, Sleep, and Melatonin in Chronic Orofacial Pain and Depression. *Biomedicines*, 10(7), pp. 22–28.

Li, J. S. *et al.* (2022). Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in chronic inflammatory pain and the mechanisms of therapy drugs. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13(5), pp. 432–439.

- Ma, Y. *et al.* (2020). Resveratrol alleviates temporomandibular joint inflammatory pain by recovering disturbed gut microbiota. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, pp. 455–464.
- Micic, D. *et al.* (2023). Obesity and gut-brain axis. *Acta Endocrinologica*, 19(2), pp. 234–240.
- Minerbi, A. *et al.* (2019). Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, 160(11), pp. 2589–2602.
- Mobilio, N. *et al.* (2019). Severity of irritable bowel syndrome in patients with temporomandibular disorders: A case-control study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 11(9), pp. e802–e806.
- Mohan, B. P. *et al.* (2023). Fecal microbiota transplant delivered via invasive routes in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian Journal of Gastroenterology*, 42(3), pp. 315–323.
- Napolitano, M. *et al.* (2023). Gut Dysbiosis in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review on Correlation with Disease Subtypes and Novel Therapeutic Implications. *Microorganisms*, 11(10), pp. 43–49.
- Ohrbach, R. e Dworkin, S. F. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Painful Temporomandibular Disorders. *Journal of Pain*, 20(11), pp. 1276–1292.
- Patel, D. *et al.* (2023). Regulation of immune function in healthy adults: one-stop guide on the role of dietary fatty acids, gut microbiota-derived short chain fatty acids, and select micronutrients in combination with physical activity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 48(8), pp. 554–568.
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B. e Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 11(3), pp. 77–86.
- Sandhu, K. V *et al.* (2017). Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*, 179, pp. 223–244.

Santonocito, S. *et al.* (2023). Orofacial Pain Management: An Overview of the Potential Benefits of Palmitoylethanolamide and Other Natural Agents. *Pharmaceutics*, 15(4), pp. 972–979.

Shaikh, S. D. *et al.* (2023). Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), pp. 374–379.

Shrestha, B. *et al.* (2022). The Role of Gut-Microbiota in the Pathophysiology and Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. Cureus, Inc., 15(1), pp. 1–8.

Slade, G. D. *et al.* (2020). Overlap of Five Chronic Pain Conditions: Temporomandibular Disorders, Headache, Back Pain, Irritable Bowel Syndrome, and Fibromyalgia. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 34, pp. s15–s28.

Sluka, K. A. e Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, pp. 114–129.

Ustianowska, K. *et al.* (2022). The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), pp. 982–989.

Vemuri, R. *et al.* (2018). Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *BioMed Research International*, 2018, pp. 1–10.

Wu, M. *et al.* (2021). Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11(5), pp. 8–14.

Yang, Y. *et al.* (2023). Plateau pika fecal microbiota transplantation ameliorates inflammatory bowel disease manifestations in a mouse model of colitis. *Frontiers in Microbiology*, 14(3), pp. 74–80.