

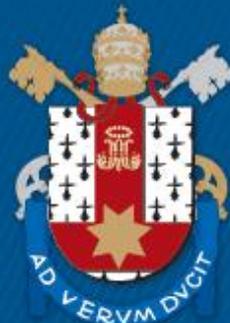
ESCOLA DE CIÊNCIA DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAIS

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

**O USO DE AGENTES CONDROPROTETORES EM OSTEOARTRITE DA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO SISTEMÁTICA**

PORTO ALGRE
2016

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAIS

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

**O USO DE AGENTES CONDROPROTETORES EM OSTEOARTRITE DA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Prof. Dr. Cláiton Heitz
Orientador

Porto Alegre, RS
2016

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

**O USO DE AGENTES CONDROPROTETORES EM OSTEOARTRITE DA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-faciais pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Cláiton Heitz
Orientador

Porto Alegre, RS
2016

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

**O USO DE AGENTES CONDROPROTETORES EM OSTEOARTRITE DA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aprovada em: ____ de Janeiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cláiton Heitz (orientador)

Prof. Dr. Guilherme Genehr Fritscher

Prof. Dr. Ricardo Augusto Conci

Porto Alegre, RS

2016

*“**Life** moves pretty fast.
If you don't stop and look
around once in a while, you
could miss it”.*

Ferris Bueller

AGRADECIMENTOS

À minha mãe que, sem dúvida, é o meu ponto de referência, meu exemplo de coerência e de força. Por nunca ter me abandonado nos meus momentos mais difíceis.

Ao meu pai (*in memoriam*), meu centroavante trombador, meu símbolo de garra e carinho. Ainda sinto sua presença perto de mim, me apoiando, como sempre.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cláiton Heitz, pelo incentivo, por acreditar no meu potencial, por me tornar um verdadeiro cirurgião. Mais do que um professor, se tornou um dos meus grandes amigos e confidentes. Como ele mesmo se intitulou, merecidamente, meu “pai cirúrgico”.

Ao Prof. Dr. Guilherme Fritscher, cuja conduta impecável permitiu com que eu traçasse o perfil de profissional no qual eu deveria me espelhar. Sou grato pela credibilidade, pelas oportunidades, pelos convites sem maiores pretensões em suas cirurgias e pela amizade desmedida.

À Dra. Ruchielli Borghetti, por estar sempre presente, nos piores e melhores momentos da minha vida. Por ser meu motivo de alegria quando mais precisei, por me abrir portas, por confiar em mim, por ser a amiga que poucos sequer imaginam em ter em uma vida.

Ao Prof. Dr. Fábio Maito, pela confiança a mim conferida como cirurgião bucomaxilofacial, por participar ativamente da minha formação profissional, pela paciência em ensinar, pela amizade e pela companhia na revisão de lâminas e nos cafés ao final das quintas à tarde.

Às professoras Maria Antônia Zancanaro Figueiredo, Fernanda Salum e Karen Cherubini pelo apoio sem limites, pelo carinho, por fazer com que eu me sentisse em casa, pela vivência na estomatologia. É uma alegria e um orgulho tê-las em em minha vida como mentoras e como amigas.

Ao Prof. Dr. Vinícius Carrard pelas lições que transcendem os tempos de graduação e até hoje me inspiram, pelas oportunidades, pela paciência, pela sabedoria, por suscitar o gosto pelo estudo em mim.

Aos companheiros João Martini, Jonas Andrade e Marcel Kunrath. Poucas vezes imaginei que ganharia amigos que definitivamente eu poderia chamar de “irmãos”. Para além das realizações pessoais, são os melhores presentes que a pós-graduação poderia ter me dado.

Aos meus irmãos cirúrgicos Roger Berthold, Thiago Zanella, Fernando Andriola, Bernardo Barreiro, Leonardo Zanettini e Rafael Noronha por estarem fielmente presentes na minha formação e na minha vida pessoal. A pós-graduação na Faculdade não teria graça se não estivéssemos ao menos um dia rindo um do outro como de praxe.

Aos meus amigos da Casa Berlim que, mesmo na minha ausência, sempre estiveram torcendo por mim.

Às funcionárias Luiza Kurowski e Daena Viegas, que são um dos meus maiores motivos para estar na faculdade. Minha auto-estima e meu coração agradecem a presença de vocês na minha vida. O peso dos deveres e obrigações do cotidiano ficou muito mais leve com o sorriso de vocês todos os dias.

Aos alunos da graduação da Faculdade de Odontologia da PUCRS, que trouxeram sentido para todo e qualquer esforço.

Ao corpo do docente da área de Cirurgia e Traumatologia Buxomaxilofaciais da Faculdade de Odontologia da PUCRS: Prof. Rogério Belle, Prof. Vinícius Viegas, Prof. Rogério Pagnoncelli, Prof. Raphael Loro, Prof. Tomás Geremia, Prof. Roberto Silva e Prof. Eduardo Teixeira por tornarem todos os meus momentos nesta instituição em oportunidades de crescimento.

À Faculdade de Odontologia da PUCRS e à sua direção por aceitarem mais uma vez o desafio de receber um aluno advindo de outra instituição. Por me fornecerem todas as ferramentas para que eu evoluísse, por propiciarem novas recordações, novas histórias e novas realizações. Não sou só grato, mas também orgulhoso de ter sido e agora, com o doutorado, continuar sendo aluno.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE Anti-inflamatório não esteroidal

ATM Articulação temporomandibular

DC/TMD *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

DTM Disfunção temporomandibular

ECR Ensaio clínico randomizado

EVA Escala visual analógica

GC Grupo-teste

GT Grupo-controle

IgE Imunoglobulina E

mg miligramas

mm milímetros

NR Não reportado

OA Osteoartrite

OAATM Osteoartrite da articulação temporomandibular

RDC *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

TC Tomografia computadorizada

TCCB Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

COVER LETTER	9
TITULAÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO CIENTÍFICO	10
FOLHA DE ROSTO DO ARTIGO CIENTÍFICO	11
INTRODUÇÃO	12
MATERIAIS E MÉTODOS	13
Estrutura de construção da revisão sistemática	13
Busca eletrônica nas bases de dados	14
Extração de dados e avaliação de qualidade dos estudo	14
RESULTADOS	16
Seleção de estudos	16
Características dos estudos selecionados	16
DISCUSSÃO	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS	37
Fluxograma de inclusão dos estudos	37
Tabela 1	38
Tabela 2	39
Tabela 3	41
Tabela 4	42
Tabela 5	43
Tabela 6	44
Tabela 7	45

COVER LETTER



Name of editor
Editor-in-chief,
Journal [XXX]

Dear Professor [XXX]

The authors undersigned hereby would like to submit the manuscript entitled "*The use of chondroprotector agents on the temporomandibular joint osteoarthritis – A systematic review*" for review by the Editorial Board of the [XXX] *Journal*. We affirm that the paper is original, has not been published before, is not being considered for publication elsewhere and has been read and approved by all of the authors.

In consideration of the editors taking action in reviewing and editing this submission, the authors undersigned transfer, assign and/or otherwise convey all copyright ownership to [XXX] *Publishing* in the event that such work is published.

The undersigned authors declare that they have no proprietary, financial, professional or other personal interest of any nature or kind in any product, service and/or company that could be construed as influencing the position presented in, or the review of, the manuscript.

Yours sincerely,

MSc. Eduardo Madruga Lombardo – Corresponding author

Professor Cláiton Heitz – Co-author and supervisor

MSc. Roger Corrêa de Barros Berthold – co-author

Porto Alegre, January [XX]th, 2017

TITULAÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO CIENTÍFICO

O uso de agentes condroprotetores no tratamento da osteoartrite da articulação temporomandibular – revisão sistemática

The use of chondroprotective agents in the treatment of the temporomandibular joint osteoarthritis – a systematic review

Eduardo Lombardo^a

Roger Berthold^b

Cláiton Heitz^c

^a Msc Oral and Maxillofacial surgeon, department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brazil.

^b Msc Oral and Maxillofacial surgeon, department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brazil.

^c Professor, department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brazil.

FOLHA DE ROSTO DO ARTIGO CIENTÍFICO

O uso de agentes condroprotetores no tratamento da osteoartrite da articulação temporomandibular – revisão sistemática

The use of chondroprotective agents in the treatment of the temporomandibular joint osteoarthritis – a systematic review

Resumo: o objetivo do projeto desta revisão sistemática foi responder a seguinte questão: “o uso da glicosamina e da condroitina diminui a dor e melhora a função em pacientes acometidos por osteoartrite da articulação temporomandibular?”. Uma busca na literatura norteada pelo PRISMA-P *statement* foi conduzida utilizando as bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library e as ferramentas OMNIS e BVS. Os termos de busca que orientaram a busca foram: “*glucosamine*”, “*chondroitin*”, “*temporomandibular*” e “*osteoarthritis*”. A extração de dados foi realizada em 4 ensaios clínicos randomizados que apresentaram-se de acordo com os critérios de elegibilidade. Os estudos selecionados ainda foram submetidos à avaliação da qualidade metodológica. **Considerações finais:** Embora os ECRs apresentem resultados positivos a respeito de agentes condroprotetores, há necessidade de maior rigor metodológico na sua construção.

Palavras-chave: osteoartrite, artrite degenerativa, transtornos da articulação temporomandibular.

Abstract: The objective of this systematic review was to answer the following question: "Does the use of glucosamine and chondroitin decrease pain and improve function in patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint?" A search in the literature guided by PRISMA-P Statement was conducted using the PubMed, EMBASE and Cochrane Library databases and the OMNIS and VHL tools. The search terms that guided the search were: "glucosamine", "chondroitin", "temporomandibular" and "osteoarthritis". The data extraction was performed in 4 randomized clinical trials that presented according to the eligibility criteria. The selected studies were also submitted to methodological quality evaluation. **Final considerations:** Although RCTs show positive results regarding chondroprotective agents, there is a need for more methodological rigor in their construction.

Key words: osteoarthritis, degenerative arthritis, temporomandibular disorders.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa das articulações caracterizada pela degradação progressiva da cartilagem, remodelamento do osso subcondral, sinovite e dor crônica¹. A doença pode afetar qualquer articulação do corpo². Estima-se que 37% da população com mais de 20 anos sofra de OA em alguma articulação, sendo que esta taxa tende a aumentar com a idade³ e possui predileção pelo sexo feminino⁴.

A etiologia da OA da articulação temporomandibular (OAATM) é multifatorial. O desenvolvimento da enfermidade está relacionado à presença de alguns fatores de risco, tais como: idade, componente genético, trauma, distúrbios articulares e musculares e condições sistêmicas⁵.

Fatores metabólicos ou mecânicos contribuem para o início precoce do dano à cartilagem. As alterações biomecânicas nos tecidos moles e duros da articulação ativam uma resposta inflamatória. A liberação de diversos mediadores inflamatórios¹ em conjunto com a ação do sistema complemento resulta na degradação da cartilagem e remodelamento do osso subcondral⁵.

Clinicamente, o paciente diagnosticado com OAATM pode apresentar em estágios iniciais: dor, limitação de abertura bucal, estalidos e/ou crepitação e rigidez matinal. Os pacientes em estágio avançado de OAATM podem apresentar remodelamento facial, desvio mandibular para o lado afetado e maloclusão (oclusão instável, mordida aberta, overbite reduzido e overjet aumentado)⁵. O padrão-ouro de diagnóstico definitivo de OAATM é realizado através de tomografia computadorizada cone-beam⁶⁻⁸. Radiograficamente, o diagnóstico é confirmado quando o paciente apresenta pelo menos uma das imagens a seguir: cistos subcondrais, erosão, esclerose generalizada ou osteófitos⁹.

O tratamento proposto para a OAATM visa aliviar a sintomatologia, desacelerar o processo degenerativo e restaurar a função articular¹. As condutas farmacológicas são opções conservadoras e não-invasivas. São selecionadas conforme eficácia, segurança, custo e conveniência⁵. Neste contexto, o uso de agentes condroprotetores, vastamente utilizados em processos degenerativos crônicos de outras articulações, como a glicosamina e a condroitina, tendem a oferecer resultados clínicos satisfatórios com mínimos efeitos adversos^{10,11}.

A glicosamina e a condroitina são constituintes das glicosaminoglicanas presentes na cartilagem normal e no fluido sinovial. Tais compostos podem ser encontrados na dieta normal ou como suplemento. Credita-se a estes componentes um efeito benéfico no tratamento da osteoartrite¹¹. Neste contexto, reporta-se resultados promissores no que diz respeito à sintomatologia dolorosa, reabilitação da função e tolerância¹²⁻¹⁴.

Partindo da premissa de que os processos degenerativos das articulações sejam enfermidades associadas ao envelhecimento¹⁵ e que as evidências a despeito do uso de agentes condroprotetores em ATM sejam limitadas, este estudo visou realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o uso da glicosamina e da condroitina no tratamento da OAATM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estrutura de construção da revisão sistemática – PRISMA-P e PICOT

A revisão sistemática foi conduzida conforme o proposto pelo PRISMA-P 2015 *Statement (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols)*¹⁶. A formulação da pergunta de pesquisa foi norteada pelo acrônimo PICOT, cujas letras da sigla significam, respectivamente, “*patient*” ou “*population*” (paciente ou grupo de pacientes com uma condição em particular ou problema de saúde específico que será submetida a intervenção do estudo), “*intervention*” (intervenção de interesse que pode ser diagnóstica, terapêutica ou prognóstica, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos), “*comparison*” (grupo de comparação que pode ser representado por um grupo-controle, no qual geralmente é utilizado o padrão-ouro de intervenção), “*outcome*” (desfecho desejado) e “*timeframe*” (tempo de duração da coleta de dados)¹⁷:

P – Pacientes diagnosticados com OAATM

I – Glicosamina/condroitina;

C – Medicamento padrão-ouro no tratamento da OA ou placebo ou nenhum medicamento;

O – Diminuição da dor e/ou melhora funcional e/ou alterações imaginológicas

T – Todos os estudos publicados até o dia 23 de Novembro de 2016.

Busca eletrônica nas bases de dados

A sequência de termos de busca “*osteoarthritis*”, “*temporomandibular*”, “*glucosamine*” e “*chondroitin*” combinada aos operadores booleanos “*and*” e “*or*” foi inserida nos campos de busca avançada das seguintes bases de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Estas buscas ainda foram complementadas através do OMNIS (ferramenta de busca da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul) e da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que agregam outras bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online), Wiley Online Library, Elsevier, Science direct Journals, Web of Science, Scopus, LILACS (Literatura Latino-americano e do Caribe em Ciências da Saúde), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia), IBECS (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciencias de La Salud) e CUMED (Centro Nacional de Informação de Ciências Médicas de Cuba).

O seguintes critérios de inclusão foram aplicados sobre os resultados da busca eletrônica nas bases de dados: (a) publicações na língua inglesa e (b) estudos realizados em humanos.

Frente aos resultados obtidos, realizou-se a leitura seletiva de títulos e resumos para rastreamento de artigos. Uma vez rastreados, efetuou-se a leitura dos artigos completos para elegibilidade e posterior inclusão. A seleção de estudos foi realizada por dois revisores independentes. Estudos selecionados por ao menos um revisor foram incluídos. Em caso de discordância entre revisores sobre a inclusão ou não de um determinado estudo, um terceiro revisor realizou o desempate.

Toda a sequência de inclusão de estudos bem como o número de estudos obtidos em cada etapa foi apresentada em um fluxograma (fluxograma de inclusão dos estudos).

Extração de dados e avaliação de qualidade dos estudos

A extração de dados foi realizada de forma independente pelos mesmos dois revisores responsáveis. Os dados de interesse extraídos dos artigos incluídos foram dispostos em 5 tabelas:

- Tabela 1 - Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática: desenho experimental, medicamento utilizado no grupo-teste (GT) e grupo-controle (GC), medicação de resgate, número de pacientes (n) total e estratificado por intervenção e sexo, idade média dos pacientes,

- Tabela 2 - Sumário dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes, da realização de diagnóstico radiográfico e especificação do método imaginológico utilizado, solicitação de exames laboratoriais, desfechos avaliados e instrumentos de avaliação dos desfechos.
- Tabela 3 - Detalhamento dos tratamentos instituídos no grupo-teste e no grupo-controle, do período da intervenção proposta pelo estudo e da perda de pacientes.
- Tabela 4 - Sumário dos desfechos em cada estudo e continuidade do efeito após interrupção do tratamento.
- Tabela 5 - Sumário de perda de pacientes: número total de pacientes perdidos durante cada estudo, número de pacientes perdidos estratificados por GT e GC, justificativa para perda de pacientes no GT e no GC.

A tabulação dos dados foi realizada em ordem crescente de publicação e permitiu a interpretação do desfecho contínuo do estudos incluídos.

Os artigos incluídos nas tabelas de extração de dados foram submetidos a avaliação qualitativa através de ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados¹⁸ de acordo com os critérios da Colaboração Cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas (tabela 6).

A ferramenta é composta duas etapas nos quais são considerados 7 domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses. Na primeira parte, é realizada a descrição do que foi relatado e, na segunda parte, é realizado o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados em 3 categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto. A cada domínio é atribuído um viés (exceto para geração de sequência aleatória e ocultação de alocação):

- Geração de sequência aleatória e ocultação de alocação – viés de seleção;
- Cegamento de participantes e profissionais – viés de performance;
- Cegamento de avaliadores de desfecho – viés de detecção;
- Desfechos incompletos – viés de atrito;
- Relato de desfecho seletivo – viés relato;
- Outros vieses – outras fontes de viés;

Após designação de risco de viés nos respectivos domínios, foi realizado um sumário que classificou o risco de viés geral de cada estudo selecionado (tabela 7) conforme proposto por outras revisões da Colaboração Cochrane¹⁹.

RESULTADOS

Seleção de estudos

A busca ampla com os termos definidos na busca avançada determinou em torno de 41004 artigos. Aplicados os critérios de inclusão de estudos realizados em humanos e na língua inglesa permaneceram 10364 estudos. Removeram-se artigos que não cumpriam com os critérios estabelecidos como cartas aos editores, revisões de literatura, estudos experimentais, estudos em animais e estudos publicados em outras línguas. As buscas foram convertidas para arquivo .RIS e inseridas no *software* de referenciamento bibliográfico *Mendeley Desktop*® versão 1.17.6 (2008-2016 *Mendeley Ltd., Elsevier Inc.*). Uma vez inseridas no *software*, excluíram-se as duplicatas. Ao final desta etapa, foi realizada a leitura seletiva de títulos e resumos em 25 artigos publicados. 7 artigos permaneceram nesta etapa e foram submetidos a leitura completa. Destes, apenas 4 foram selecionados para extração de dados para análise quantitativa e qualitativa.

Foram excluídos 3 artigos (2 artigos por não se tratarem de ensaios clínicos randomizados e 1 por utilizar como critério de inclusão o diagnóstico de deslocamento de disco e não de OA).

Características dos estudos selecionados

Em relação aos delineamentos dos estudos selecionados, tratavam-se de ensaios clínicos randomizados, sendo que destes apenas 1 não foi cegado nem para os pacientes nem para os pesquisadores²⁰.

As medicações utilizadas na intervenção do grupo-teste (GT) foram: combinação de cloridrato de glicosamina e sulfato de condroitina (1 estudo)²¹ e apenas sulfato de glicosamina (3 estudos)^{20,22,23}. Já em relação ao grupo-controle (GC), observou-se a utilização de ibuprofeno (2 estudos)^{20,22} e placebo (2 estudos)^{21,23}. Paracetamol foi a medicação de resgate mais utilizada nos estudos (3 estudos)²¹⁻²³.

A quantidade de pacientes incluídos nas amostras dos estudos variaram entre 45 a 66 pacientes. A quantidade de perdas de pacientes durante o período de estudo variou entre 6 a 11 indivíduos. O universo amostral estratificado por sexo foi de 167 mulheres e 31 homens, caracterizando uma razão em torno de 5:1. A faixa de idade reportada para os indivíduos do estudos variou entre 17 e 77 anos. A menor faixa de idade média foi de 27 anos e a maior foi de 61 anos.

Thie, Prasad e Major (2001)²², Cahlin e Dahlström (2011)²³ e Haghihat et al.(2015)²⁰ foram os únicos estudos que usaram critérios diagnósticos de OAATM propostos na literatura para inclusão de seus pacientes. Nguyen et al. (2001)²¹ incluiu pacientes que apresentavam queixa de dor espontânea ou à palpação em ATM. Resumidamente, dentre os critérios de exclusão dos pacientes explicitados: idade inferior a 18 anos, lactantes ou gestantes, em tratamento para OAATM (medicamentoso ou não), em tratamento para outras condições dolorosas, histórico de trombose venosa, histórico de depressão, histórico de distúrbios musculoesqueléticos, histórico de doenças cardiovasculares, histórico de asma, histórico de distúrbios gastrointestinais, histórico de disfunção renal ou hepática, histórico de diabetes, em uso contínuo de aspirina, warfarina ou heparina, envolvimento sistêmico de outras articulações do corpo, em tratamento psiquiátrico ou alergia a glicosamina ou a mariscos.

A realização de diagnóstico imaginológico foi reportado em apenas em 1 estudo²³. Em nenhum estudo foi relatado o método de diagnóstico imaginológico. No que diz respeito a exames laboratoriais, apenas 1 deles solicitou para avaliar eventos adversos do ponto de vista hematológico, renal e hepático²⁰.

Os desfechos avaliados pelos estudos foram: dor, abertura bucal, sons articulares, rigidez muscular e quantidade de medicamentos analgésicos tomados por dia. Os instrumentos para avaliação dos desfechos para dor foram escala visual analógica de dor (milimetrada ou colorida) e escala verbal de dor; para avaliação de desfecho de rigidez muscular, a palpação e para a abertura bucal, a medição de abertura bucal em milímetros máxima (com ou sem função articular).

Nos estudos que utilizaram apenas o sulfato de glicosamina, a dose diária foi de 1500 mg^{20,22} e 1200 mg²³. O estudo que combinou cloridrato de glicosamina e sulfato de condroitina utilizou doses diárias de 1500 mg e 1200 mg respectivamente. A duração da intervenção proposta foi de 3 meses em 3 estudos²⁰⁻²² e de 6 semanas em 1 estudo²³.

No que diz respeito aos desfechos obtidos com a intervenção proposta, Nguyen et al. (2001)²¹ ao avaliarem a dor, observaram diminuição de escore médio na EVA maior em GC do que GT. No questionário de dor utilizado pelo estudo, os pacientes do grupo GT obtiveram diminuição do escore no índice de classificação apenas em um campo (avaliativo), enquanto que nos demais campos (sensorial, afetivo, miscelânea, total e número de palavras) a diminuição foi observada no GC. Em ambos os grupos observou-se diminuição da dor nos desfechos de dor miofascial e de dor articular à palpação. O aumento de abertura bucal média obtida foi de 6 mm no GT e de 3 mm no GC. Houve diminuição do número médio de medicações para controle da dor e dos sons articulares no GT em comparação ao GC após a intervenção.

Apesar das constatações clínicas obtidas por Nguyen et al. (2001)²¹ em 3 meses, houve diferença estatisticamente significativa apenas no índice de classificação de dor do campo avaliativo e na dor miofascial ao comparar-se GT ao GC.

Thie, Prasad e Major (2001)²² apontaram que o impacto clínico ocorreu em pacientes que obtiveram uma diminuição de 20% no desfecho primário de dor. Neste contexto, 71% dos pacientes no GT e 61% no GC obtiveram uma resposta positiva. Tal diferença não foi estatisticamente significativa. Ainda foi constatado que nos desfechos avaliados, os pacientes do GT melhoraram substancialmente mais que no GC.

Cahlin e Dahlström (2011)²³ observaram melhora clínica nos desfechos de dor e abertura bucal nos grupos GC e GT. No desfecho de dor, à escala visual analógica, a melhora foi estatisticamente significativa no GT, enquanto que na escala verbal de dor, a melhora foi estatisticamente significativa no GC. Os pacientes com escores mais elevados à EVA foram os que apresentaram as maiores diminuições nos níveis gerais de dor. Ocorreu melhora estatisticamente significativa no GT da abertura bucal máxima (com e sem dor). Apesar da constatação de eficácia, a magnitude do efeito do medicamento da intervenção no GT não é significativa em relação ao placebo.

Haghihat et al. (2015)²⁰ obteve melhora clínica em ambos os desfechos de dor e abertura bucal avaliados, entretanto tal evento só foi estatisticamente significativo entre os dias 60 e 90 de avaliação de intervenção.

A perda de pacientes ao longo dos estudos variou entre 6 e 11 pacientes. Um número maior de perda de pacientes durante os estudos foi observado no GT. As

causas para perda desses pacientes constatadas pelos estudos no GT foram as seguintes: desconforto gastrointestinal, edema em face, *rash* cutâneo, tontura, perda de acompanhamento (por insucesso no contato com o paciente), efeitos adversos não especificados e questões não relacionadas à intervenção. As perdas no GC foram justificadas por registro de desconforto gastrointestinal, controle inadequado de dor, perda de acompanhamento (por insucesso no contato) e efeitos adversos não especificados.

A qualidade dos estudos foi avaliada a partir de instrumento proposto pela colaboração Cochrane de avaliação de risco de viés. Os vieses avaliados foram: de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), de performance (Cegamento de participantes e profissionais), de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), de atrito (desfechos incompletos), de relato (relato de desfecho seletivo) e outras fontes de vieses conforme segue:

- Nguyen et al. (2001)²¹:
 - Risco baixo (5 vieses): viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance (Cegamento de participantes e profissionais), viés de atrito (desfechos incompletos) e outras fontes de viés;
 - Risco incerto (1 viés): viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho);
 - Risco alto (1 viés): viés de relato (relato de desfecho seletivo);
- Thie, Prasad e Major (2001)²²:
 - Risco baixo (5 vieses): viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance (Cegamento de participantes e profissionais), viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outras fontes de viés;
 - Risco incerto (1 viés): viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho);
 - Risco alto (1 viés): viés de atrito (desfechos incompletos);
- Cahlin e Dahlström (2011)²³:
 - Risco baixo (5 vieses): viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance (Cegamento de

participantes e profissionais), viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outras fontes de viés;

- Risco incerto (2 vieses): viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho) e viés de de atrito (desfechos incompletos);
- Haghihat et al. (2015)²⁰:
 - Risco baixo (2 vieses): viés de de atrito (desfechos incompletos) e outras fontes de viés;
 - Risco incerto (3 vieses): viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação) e viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho);
 - Risco alto (2 vieses): viés de performance (Cegamento de participantes e profissionais) e viés de relato (relato de desfecho seletivo);

A classificação geral de viés, após obtenção da avaliação individual de cada domínio, determinou que nenhum estudo incluído nesta revisão sistemática foi classificado como ECR de baixo viés. Haghihat et al. (2015)²⁰, Thie, Prasad e Major (2001)²² e Nguyen et al. (2001)²¹ apresentaram um alto risco de viés, enquanto que o estudo de Cahlin e Dahlström (2011)²³ apresentou um risco de viés incerto.

DISCUSSÃO

O entendimento da patogênese da OAATM depende de um detalhamento prévio a respeito da composição da ATM ponto de vista anatômico e histológico. A ATM é uma diartrose, ou seja, é uma articulação que permite o movimento. Está localizada anteriormente ao meato acústico externo e compreende duas superfícies articulares: superiormente, o osso temporal, que mantém contato íntimo com a porção articular através da superfície da fossa glenoide e, inferiormente, o côndilo mandibular. Entre as superfícies articulares, situa-se o disco articular. Os componentes da ATM estão envoltos em uma cápsula articular que, por sua vez, é composta por duas camadas: uma membrana sinovial externa e uma interna. A cápsula articular é formada de um tecido conjuntivo denso que delimita duas cavidades e contém o líquido ou fluido sinovial²⁴⁻²⁶.

O aspecto histológico das camadas teciduais e das suas respectivas composições, tomando como ponto de partida a superfície articular em direção ao tecido ósseo, é a seguinte em indivíduos adultos (após a segunda década de vida):

- A) Camada fibrosa – composta por tecido conjuntivo denso avascular, fibras colágenas do tipo I e poucos fibroblastos;
- B) Camada proliferativa – camada reduzida, composta por células indiferenciadas com capacidade para transformação em fibroblastos ou condrócitos. Fornece células para a camada superior (fibrosa) ou para camada imediatamente inferior (cartilaginosa);
- C) Camada de fibrocartilagem – antes da segunda década de vida, composta por tecido cartilaginoso hialino. Após, observa-se substituição desta por fibrocartilagem constituída por feixes de fibras colágenas do tipo I e poucos condrócitos. Nesta camada, a matriz extracelular é composta por proteoglicanas, glicoproteínas e fibras de colágeno do tipo II, produtos da atividade de condrócitos nesta área;
- D) Cartilagem mineralizada;
- E) Tecido ósseo (do cômulo ou da superfície da fossa glenoide);

O disco articular é composto por um tecido conjuntivo denso cuja matriz extracelular é abundantemente composta por fibras colágenas dos tipos I e III, glicosaminoglicanas e proteoglicanas²⁷. A porção central do disco articular é fina e não possui vascularização enquanto que a porção periférica é espessa, vascularizada e ricamente innervada²⁸.

A OAATM é uma doença degenerativa associada com alterações inflamatórias da articulação que podem resultar em dor severa e perda de função. Os fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento envolvem: idade, componente genético, trauma (histórico prévio de fratura, carga adversa repetitiva, cargas torsionais ou de alto impacto, microtrauma prolongado), distúrbios articulares ou musculares (instabilidade articular, inadequada força muscular, desarranjos internos de ATM, discectomia, estiramento ligamentar), condições sistêmicas (OA generalizada, infecção, processo degenerativo idiopático, congênito ou anormalidade de desenvolvimento)⁵. Em uma perspectiva biomolecular, tais fatores geram excessivo estresse mecânico que induz a degradação da cartilagem, proteólise dos componentes da matriz extracelular, aumento do *turnover* ósseo e, conseqüentemente, diminuição de osso subcondral¹.

A matriz extracelular é composta de substância fundamental e pelas fibras do tecido conjuntivo. A substância fundamental por sua vez é composta de glicosaminoglicanas (GAGs), proteoglicanas e glicoproteínas adesivas. Existem 2

tipos de GAGs: as sulfatadas (dermatan sulfato, queratan sulfato, heparan sulfato e condroitino sulfato) e as não sulfatadas (ácido hialurônico). As GAGs, por sua característica hidrofílica, são responsáveis por permitir a difusão de substâncias através da matriz extracelular e por contribuir com absorção de água para as células. As proteoglicanas são compostos macromoleculares constituídas por glicosaminoglicanas sulfatadas ligadas a uma proteína central. As proteoglicanas conferem característica de resistência mecânica e podem permitir a ancoragem de outras moléculas²⁹.

O sulfato de condroitina é uma GAG constituinte comum às superfícies articulares e ao disco articular. A relação entre estrutura e função do disco articular estão relacionadas geralmente à quantidade abundante de colágeno. Entretanto, apesar da matriz extracelular apresentar, na sua composição, em torno de 1% de GAGs apenas, ainda assim observa-se que tais elementos provêm propriedades viscoelásticas compressivas ao disco articular²⁷. Já a glicosamina é uma glicoproteína essencial para síntese de proteoglicanas e GAGs pelos condrócitos.

As proteoglicanas são complexos de alto peso molecular com capacidade de atrair água, criando desta forma pressão osmótica em favor da cartilagem. Na OA, em franca situação degenerativa, observa-se quebra da rede de colágeno e perda do conteúdo da cartilagem³⁰. A alta quantidade de proteoglicanas livres no fluido sinovial reflete a degradação das GAGs³¹.

As condutas terapêuticas existentes paliativas visam aliviar sintomas, impedir progressão da doença e restabelecer função¹. O uso de agentes condroprotetores como a glicosamina e a condroitina de forma suplementar tem sido proposta para o tratamento da OA em outras articulações do corpo humano^{10,32}. A justificativa pra o uso da glicosamina reside na possibilidade de sua atuação como substrato para reparo da cartilagem pela estimulação da síntese de proteoglicanas pelos condrócitos e de GAGs promovendo a retenção de água na matriz extracelular^{30,33}. A condroitina promove a manutenção da viscosidade do fluido sinovial, estimula reparo da cartilagem e inibe enzimas que degradam cartilagem³⁰. A combinação da glicosamina e da condroitina podem atuar de forma sinérgica, inclusive diminuindo os níveis de mediadores inflamatórios relacionados ao processo degenerativo³⁴.

A maioria dos pacientes acometidos por OAATM e incluídos nos estudos selecionados para esta revisão sistemática são indivíduos do sexo feminino. Dado este corroborado por outros estudos e esclarecido pela possibilidade de participação

de hormônios, como estrogênio e prolactina, na degradação da cartilagem e do osso articular além de estimular inúmeras respostas inflamatórias^{6,35,36}. Credita-se também ao estrogênio, a inibição da proliferação de condrócitos em côndilo mandibular¹.

A faixa de idade média dos indivíduos conforme os achados desta revisão sistemática variou entre 2^a e 6^a décadas de vida. A OA sistêmica é uma doença relacionada à idade, mas não se trata de uma consequência direta do envelhecimento. As mudanças geradas pelo envelhecimento no sistema musculoesquelético não geram diretamente a OA, mas promovem predisposição a ela e a outras comorbidades associadas^{15,37,38}. Neste contexto, a OAATM pode ter seu início relacionado ao afinamento da cartilagem articular bem como a alterações no fluido sinovial. A manutenção, proteção e lubrificação da fibrocartilagem das articulações sinoviais é realizada pelo fluido sinovial. Com o envelhecimento somado à sobrecarga, há um acúmulo reduzido de fluido sinovial e uma menor síntese de proteoglicanas que retêm menos água e, por consequência, exibem propriedade compressiva diminuída, determinando o colapso da superfície articular³⁹. Pontual et al. (2012)⁶, em estudo retrospectivo de exames tomográficos das ATMs de 319 pacientes, observou que a prevalência de alterações ósseas aumentou com a idade.

Por outro lado, a OAATM, ao contrário de outras articulações do corpo, não parece estar tão relacionada à deterioração decorrente do aumento da idade. Tal fato se justifica na medida que a ATM não é uma articulação que suporta altas cargas se comparada àquelas suportadas pelo joelho ou à espinha dorsal, por exemplo³⁹. De uma perspectiva epidemiológica, um estudo avaliou a prevalência de sinais e sintomas de DTM em uma população aleatória de 672 indivíduos. Os sinais e sintomas constatados foram comuns a todos os grupos de faixas etárias, mas apareceram em menor frequência em indivíduos mais velhos. O estalido foi mais frequente na população mais jovem e a crepitação nos indivíduos mais velhos. Observa-se, notoriamente, que o estalido e a dor articular em ATM parece se manter estável na idade adulta e diminuir em pacientes com mais de 65 anos⁴⁰. Achados semelhantes foram encontrados por Ferreira, Silva e Felício (2016)⁴¹ no qual a maior densidade de pacientes com sintomatologia de disfunção temporomandibular se encontrava na faixa de idade de adultos jovens (19 a 40 anos de idade) e diminuía conforme o aumento da idade. A justificativa para tal evento sustenta-se no fato de que a degradação articular seja melhor tolerada por pacientes mais velhos por ter um

desenvolvimento lento e gradual ao longo da vida. Além disso, um mesmo evento traumático que origina a OAATM possui impacto inflamatório menor em pacientes mais velhos. Podemos considerar também que o envelhecimento altera a fisiologia nociceptiva³⁹.

Cada estudo selecionado apresentou um diferente critério diagnóstico para inclusão de pacientes no universo amostral. Este fato reforça a dificuldade de homogeneizar o diagnóstico de pacientes incluídos e limita a comparabilidade entre os diferentes estudos. Neste contexto, a literatura sugere a utilização de critérios diagnósticos atuais e preconizados para uso em pesquisa. O DC/TMD⁹ (*Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*) consiste em uma ferramenta diagnóstica recente para DTM. O instrumento foi criado a partir de diversos *workshops* com profissionais de saúde de todo o mundo ligados à dor orofacial e às DTMs. Ele fornece embasamento para diagnóstico das disfunções para fins de pesquisa com intuito de promover homogeneidade das amostras e diminuição de vieses.

Conforme o DC/TMD, o diagnóstico de OAATM possui uma configuração específica de aspectos clínicos e imaginológicos. O paciente precisa apresentar dor em ATM nos últimos 30 dias ao realizar movimentos mandibulares ou sons articulares ao exame clínico (crepitação aos movimentos de abertura, de fechamento, de lateralidade ou de protrusão). O diagnóstico é confirmado através de tomografia computadorizada. No exame, deve ser constatado a presença de pelo menos um destes elementos: cistos subcondrais, erosão, esclerose generalizada ou osteófitos. O achatamento e esclerose cortical são achados que não determinam diagnóstico pois podem representar variação normal de morfologia condilar em decorrência do envelhecimento, remodelamento ou evento precursor de doença degenerativa.

Apesar do diagnóstico definitivo de OAATM demandar avaliação imaginológica, apenas 2 estudos selecionados reportam realização de exame radiográfico mas não especificam o método utilizado: Thie, Prasad e Major (2001)²² e Cahlin e Dahlström (2011)²³.

O exame ideal para diagnóstico de OAATM é a TC, em comparação com outras modalidades de diagnóstico pois apresenta confiabilidade e sensibilidade adequados para avaliação de componentes ósseos da ATM através de múltiplos cortes nos planos axial, sagital e coronal. Outro aspecto a ser considerado é o uso da TCCB que se apresenta como alternativa efetiva do ponto de vista de custo e de dose de

radiação. Deve se considerar o uso da ressonância magnética para avaliação de tecidos moles, mais precisamente em situações de deslocamento de disco^{5,8,42}.

O acompanhamento imaginológico é determinante para avaliar a progressão de doença. Nenhum dos estudos selecionados realizou exames de imagem após o período de intervenção. Koyama, Nishiyama e Hayashi (2007)⁴³, através de tomografia computadorizada, realizaram o acompanhamento radiográfico em um intervalo de 3 a 18 meses de 51 pacientes diagnosticados com DTM. Os pesquisadores observaram que as mudanças ósseas apresentam a seguinte transição: inicia-se por uma alteração reabsortiva (representada por erosão), passa para uma etapa reabsortiva-proliferativa (representada por esclerose) e, adiante, por uma etapa exclusivamente proliferativa (representada por osteófitos e esclerose). Erosão e osteófitos são os aspectos tomográficos mais prevalentes em OAATM^{43,44}.

Além do efeito sintomático e condroprotetivo da glicosamina e da condroitina, as evidências apontam um potencial modificador de doença ou modificador de estrutura. Diversos estudos, a maioria deles realizados sobre pacientes com OA em joelho, tem mostrado que a glicosamina e a condroitina impedem a perda de cartilagem em função do processo degenerativo e um promove um aumento do espaço articular⁴⁵⁻⁴⁸. Nenhum estudo em OAATM utilizando agentes condroprotetores avaliou os efeitos da medicação estudada do ponto de vista imaginológico o que ratifica a necessidade de acompanhamento radiológico.

Apenas um dos estudos selecionados nesta revisão solicitou exames laboratoriais previamente à intervenção e 60 dias após²⁰. Em se tratando de inserção de agentes farmacológicos em geral em pacientes, a realização de exames de rotina é necessária para monitoramento do ponto de vista hematológico, hepático e renal bem como avaliar o efeito farmacológico e eventos adversos⁴⁹⁻⁵². Na avaliação laboratorial da OAATM, especificamente é de interesse a avaliação inespecífica de marcadores inflamatórios como VSG (Velocidade de sedimentação globular) e a Proteína C-Reativa visto que há estudos que demonstram a diminuição deles com o uso de agentes condroprotetores⁵³⁻⁵⁵. Além disso, o diagnóstico diferencial de artrite reumatoide pode ser realizado com avaliação hematológica do Fator Reumatoide⁵.

Os agentes farmacológicos, alvos de estudo da intervenção foram o cloridrato de glicosamina associado ao sulfato de condroitina em um estudo selecionado e nos outros 3 estudos selecionados foi utilizado apenas sulfato de glicosamina. A dose diária de glicosamina foi de 1500 mg (a exceção de um estudo que utilizou 1200 mg)

e de condroitina foi de 1200 mg. Apenas 1 estudo utilizou esquema de medicação de dose única, os demais utilizaram periodicidade de três unidades ao dia.

As principais fontes para obtenção de condroitina são de derivação bovina, suína ou marinha (especificamente, tubarões)^{30,48}. Sua absorção se dá no ceco e no cólon. Sua distribuição ocorre por via sanguínea e a metabolização é renal e hepática^{48,56}. A glicosamina é obtida a partir exoesqueletos de crustáceos e artrópodes, além de conchas de mariscos. Após ingestão, sua absorção se dá no intestino delgado, a distribuição também por via sanguínea e a metabolização ocorre no fígado⁴⁸. Dois tipos de sais de glicosamina podem ser utilizados: sulfato de glicosamina e cloridrato de glicosamina. Ambos os sais são quebrados no ambiente ácido do estômago, tornando a glicosamina disponível³⁰. A farmacocinética possui diferenças entre as composições: a forma cloridrato parece oferecer biodisponibilidade diminuída em 50-75% quando dada em doses e formulações padrão⁵⁷. A literatura aponta que a administração de dose única diária de 1500 mg de sulfato de glicosamina, em pacientes saudáveis, pode determinar uma concentração plasmática estável maior do que a obtida em pacientes que consumiram cloridrato de glicosamina a 500 mg, três vezes ao dia. Além disso, os picos plasmáticos de glicosamina sob a forma cloridrato correspondem a um terço daquela obtida sob a forma sulfato em uma mesma dose de 1500 mg⁵⁸.

Do ponto de vista clínico, sob a perspectiva de eventos adversos e melhora de dor, ambos propiciam resultados semelhantes. A forma sulfato necessita estabilização com potássio o que aumenta o risco de episódio de hipercalemia. Dessa forma, cautela deve ser adotada em pacientes com dieta de restrição de potássio ou com função renal alterada concomitante ao uso medicamentos que também oferecem risco de hipercalemia³⁰.

O uso da condroitina em combinação com a glicosamina oferece um efeito sinérgico⁵⁹. EM OAATM, Shankland (1998)³³ já reportado redução de sons articulares em 80% de sua amostra de 50 pacientes utilizando a combinação. Damlar, Esen e Tatli (2014)³⁴ obtiveram melhora significativa da abertura bucal e diminuição de citocinas inflamatórias no grupo que foi submetido à intervenção com a combinação proposta.

Os tratamentos instituídos nos GC para fins comparativos foram o ibuprofeno e o placebo. A medicação de resgate permitida na maioria dos estudos selecionados foi o paracetamol. O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal, inibidor não

seletivo de COX (Cicloxigenases) comumente usado por suas propriedades em diversos processos inflamatórios⁶⁰. Seu uso é relacionado ao desenvolvimento de uma série de efeitos adversos. Em recente estudo, Nissen et al. (2016) ao comparar 20,081 pacientes com OA distribuídos aleatoriamente em grupos de tratamento com diferentes AINES observaram que a maior quantidade de eventos adversos ocorreu no grupo cuja intervenção foi o ibuprofeno em comparação com celecoxibe e naproxeno. Os principais efeitos adversos observados foram de caráter cardiovascular, gastrointestinal e renal⁶¹. Mallen, Essex e Zhang (2011)⁶², em estudo retrospectivo envolvendo 9,461 idosos de 65 anos ou mais diagnosticados com OA, artrite reumatoide ou espondilite anquilosante em tratamento com AINES por duas semanas ou mais, constataram que a menor tolerabilidade gastrointestinal e a maior taxa de descontinuidade de tratamento foram constatadas no grupo de indivíduos medicados com ibuprofeno.

O paracetamol é um analgésico não opioide de ampla aplicação terapêutica e considerado seguro, mas seu uso deve ser realizado com parcimônia. Apresenta risco de hepatotoxicidade em superdose e, a longo prazo, pode levar a disfunção renal e aumentar o risco para o desenvolvimento de hipertensão e infarto do miocárdio^{60,63}.

O período de intervenção dos estudos selecionados foi de, no máximo, 3 meses. A glicosamina e a condroitina são denominadas de drogas de ação lenta (*Slow acting drugs*) visto que os benefícios do ponto de vista de sintomatologia são vistos após 3 a 4 semanas de uso. Observa-se um controle de dor obtido de maneira mais rápida com AINES, entretanto após término do tratamento, os efeitos benéficos são mantidos por mais tempo com agentes condroprotetores. Estudos em outras articulações do corpo tem demonstrado efeito estrutural após 2 a 3 anos de uso, a exemplo, da diminuição do estreitamento da articulação do joelho^{11,30,48,64}.

Nguyen et al. (2001)²¹ observaram que os pacientes submetidos à uso de dose diária de cloridrato de glicosamina a 1500 mg associado ao sulfato de condroitina a 1200 mg por 3 meses obtiveram melhora no quadro de dor em um índice do questionário de dor McGill, dor à palpação em ATM, sons articulares e na quantidade de medicamentos analgésicos tomados por dia. Os indivíduos que tomaram Placebo apresentaram melhora no quadro de dor na escala visual analógica e nos outros 4 índices do do questionário de dor McGill.

Thie, Prasad e Major (2001)²² constataram que, ao estabelecer como ponto de partida uma melhora de dor com função em 20%, em um período de intervenção de

3 meses, 71% dos pacientes do GT, que tomaram 1500 mg de sulfato de glicosamina, 61% dos pacientes do GC, que tomaram ibuprofeno apresentaram uma resposta positiva em 3 meses. No período do dia 90 ao dia 120 de tratamento, os pacientes do GT obtiveram redução significativa na dor em função, no efeito da dor nas atividades diárias e na quantidade de Paracetamol tomado.

Cahlin e Dahlström (2011)²³ encontrou resultados similares em termos de dor e sintomas ao comparar, por 6 semanas, o GT, que tomou 1200 mg de sulfato de glicosamina diariamente, com o GC, que tomou placebo. Ambos os grupos apresentaram melhoras ao longo do tempo de intervenção, entretanto ao comparar os resultados entre GT e GC não foi registrada diferença significativa de melhora.

Em 3 meses de tratamento, Haghihat et al. (2015)²⁰ observou que tanto no GT, com dose diária de 1500 mg sulfato de glicosamina, quanto no GC, utilizando ibuprofeno, houve melhora em termos de abertura bucal e dor. Após 60 dias de tratamento, a melhora foi significativamente maior no GT.

A soma da amostra de pacientes dos estudos selecionados foi de 215. Destes, 184 pacientes completaram o estudo o que determinou, portanto, uma taxa de 16% de abandono. Taxa esta ainda assim menor que a apontada em estudos de outras articulações (36%)¹¹. A soma das perdas contabilizadas nos GT foi maior que nos GC. As justificativas para a perda de pacientes no GT em termos de efeitos adversos especificados foram de desconforto gastrointestinal (7 pacientes), edema em face (1 paciente), *rash* cutâneo (1 paciente) e tontura (1 paciente). Curiosamente, em relação a perdas no GC, apenas 1 estudo²², que utilizou ibuprofeno no GC, referiu perda de paciente por efeitos adversos: 3 pacientes por desconforto gastrointestinal e outro por controle inadequado da dor. Todos os quadros de efeitos adversos cederam com a descontinuidade do tratamento. Apesar desta revisão constatar maior quantidade de efeitos adversos no GT do que no GC, a literatura apresenta resultados semelhantes aos obtidos com placebo^{30,65}. É importante considerar que alergia a mariscos é causada por anticorpos IgE a antígenos presentes na carne dos mariscos e não na concha, a falta de ensaios clínicos com grandes amostras sugere uma conduta cautelosa frente ao uso da glicosamina em indivíduos alérgicos a este tipo de alimento⁶⁶.

A medicina baseada em evidências, como o próprio nome sugere, caracteriza o uso de evidência científica para embasar a prática clínica. Neste sentido, o profissional de saúde é encorajado a buscar o mais alto nível de evidência para

nortear sua conduta cínica. Na hierarquia de níveis de evidência de estudos terapêuticos, observa-se que no topo estão as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados⁶⁷.

Os ECRs são um tipo de estudo experimental de avaliação de relação causa-efeito. Os indivíduos incluídos no estudo são alocados aleatoriamente em um grupo-teste, que é exposto à intervenção estudada, ou em um grupo-controle, para fins comparativos no qual a intervenção aplicada é padrão ou placebo⁶⁸. Os ECRs são considerados o padrão-ouro entre os métodos de investigação clínica pois são capazes de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro, entretanto é um estudo caro, de realização lenta e sujeitos a vieses¹⁸.

Machado, Machado e Cunali (2012) publicaram a única revisão sistemática sobre o uso de sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina em alterações degenerativas da ATM encontrada durante as buscas nas bases de dados. O desenvolvimento da revisão sistemática não utilizou a condução preconizada pela literatura como o PRISMA-P e não formulou uma pergunta de pesquisa através do acrônimo PICOT. Apesar da revisão ter sido publicada em 2012, observou-se uma defasagem de 3 anos entre publicação e período de busca de estudos pontuado na metodologia (de 1966 até Janeiro de 2009). A extração de dados abrangeu delineamento de estudo, medicamento utilizado, tamanho da amostra, tempo de acompanhamento e resultados obtidos. Os estudos incluídos na revisão não foram submetidos a qualquer análise de qualidade metodológica.

Conforme classificação dos artigos incluídos constatou-se a baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados. O alto risco de viés geral atribuído a 3 estudos deve-se à presença de pelo menos um domínio classificado com alto risco de viés: não cegamento de pacientes e profissionais, perda de paciente estar relacionada a desfecho inadequado (controle inadequado de dor) e a falta de relação dos desfechos que serão avaliados. O risco de viés incerto como classificação dado a outro estudo deveu-se à falta de informação em relação ao cegamento dos avaliadores do desfecho e às perdas e exclusões de pacientes.

A baixa qualidade dos estudos constatada nesta revisão é ratificada por McAlindon (2003)⁶⁹ que, à época, já havia determinado possíveis explicações. Do ponto de vista metodológico todos os ECRs selecionados apresentaram falhas: falta de rigor na descrição de randomização, do cegamento de profissionais e pacientes, de cegamento da alocação, de especificação adequada da justificativa das perdas de

pacientes e de especificação dos desfechos que serão avaliados. Além disso, os estudos apresentariam maior poder e representatividade se o universo amostral e prazo de intervenção fossem expandidos. Ainda constatou-se falta de acompanhamento imaginológico e laboratorial, heterogeneidade de instrumentos de avaliação de desfecho e falta de acompanhamento após a intervenção proposta.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OA é uma doença crônica de manejo paliativo para controle de dor e função com impacto na qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, o uso de agentes condroprotetores oferece uma alternativa eficaz e segura na condução terapêutica. Em OAATM, os resultados, apesar de incipientes, são aparentemente promissores, visto que os pacientes, em geral, apresentaram melhora do ponto de vista clínico sintomatológico e funcional. Entretanto, faz-se uma ressalva para a necessidade de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com maior rigor metodológico para obtenção de resultados mais próximos da realidade.

REFERÊNCIAS

1. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current Understanding of Pathogenesis and Treatment of TMJ Osteoarthritis. *J Dent Res*. 2015 May;94(5):666–73.
2. Abhishek a, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):45–66.
3. Macdonald K V, Sanmartin C, Langlois K, Marshall DA. Symptom onset , diagnosis and management of osteoarthritis. *Heal Reports*. 2014;25(9):10–7.
4. Massilla Mani F, Sivasubramanian SS. A study of temporomandibular joint osteoarthritis using computed tomographic imaging. *Biomed J*. 2016 Jun;39(3):201–6.
5. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *J Indian Prosthodont Soc*. 2014 Mar;14(1):6–15.
6. dos Anjos Pontual ML, Freire JSL, Barbosa JMN, Frazão M a G, dos Anjos Pontual a. Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012 Jan;41(1):24–9.
7. Hunter A, Kalathingal S. Diagnostic imaging for temporomandibular disorders and orofacial pain. *Dent Clin North Am*. 2013 Jul;57(3):405–18.
8. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. Vol. 44, *Dentomaxillofacial Radiology*. 2015. p. 1–12.
9. Schiffman E, Richard Ohrbach M, Truelove E, John Look M, Anderson G, Jean-Paul Goulet M, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;628(10):8–27.
10. Grover AK, Samson SE. Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: rationale and reality. *Nutr J*. 2016;15(1):1.
11. Bazian L. Glucosamine for osteoarthritis. *Evidence-based Healthc Public Heal*. 2005 Oct;9(5):322–31.
12. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate

- 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthr Cartil.* 1998 May;6 Suppl A:25–30.
13. Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Interv Aging.* 2015 Oct;1743.
 14. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):37–44.
 15. King M, Lipsky MS. Clinical implications of aging. *Disease-a-Month.* 2015;61(11):467–74.
 16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
 17. Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Chiropractic Assoc.* 2012;56(3):167–71.
 18. Carvalho APV de, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat.* 2013;18(1):38–44.
 19. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Furness S, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 13;(8).
 20. Haghghat A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom. *J Res Pharm Pract.* 2015 Jan;2(1):34–9.
 21. Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas T. A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio.* 2001;19(2):130–9.
 22. Thie NMR, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1347–55.
 23. Cahlin BJJ, Dahlström L, Dahlstrom L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints-a randomized, controlled, short-

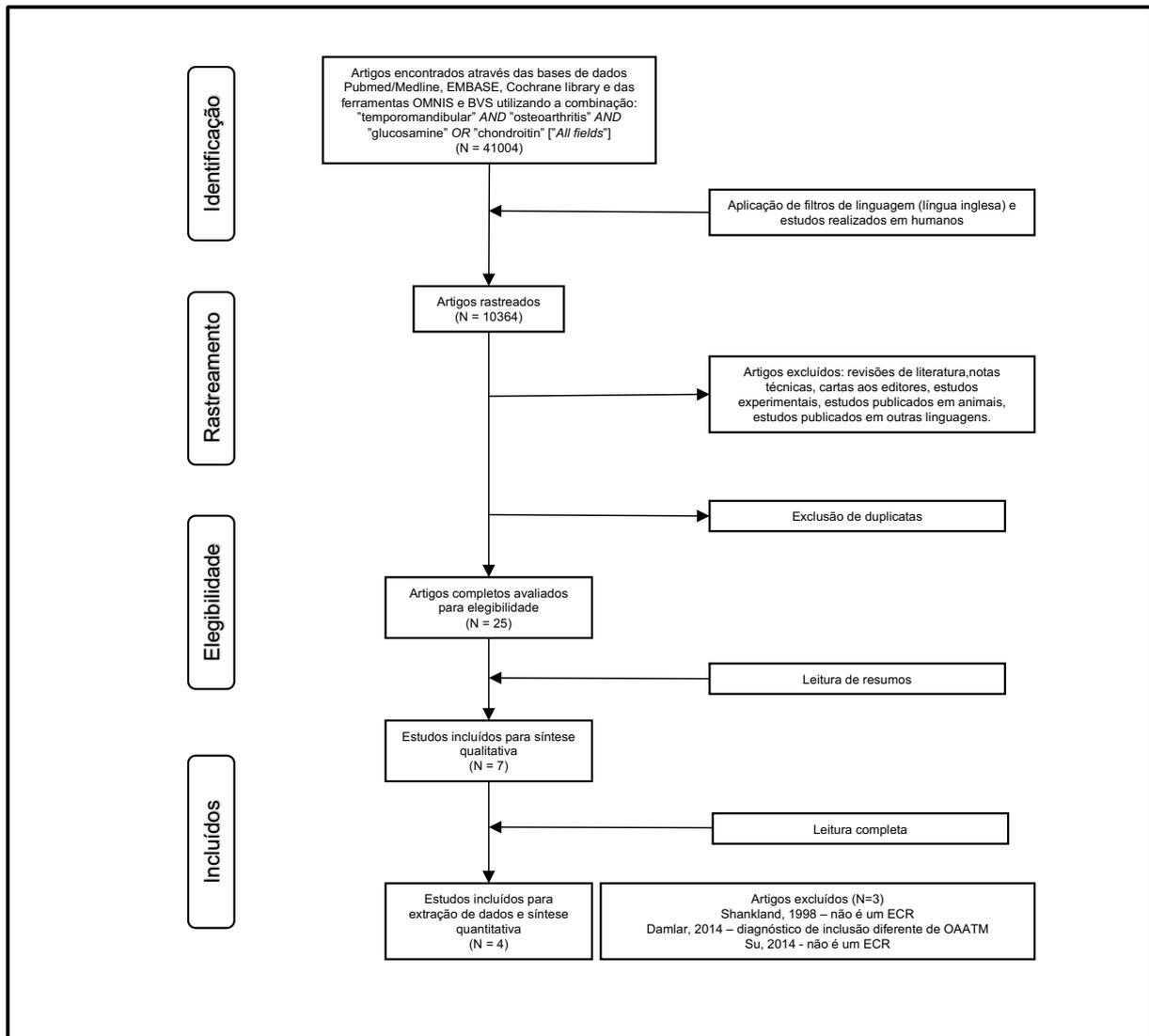
- term study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011 Dec;112(6):760–6.
24. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, et al. Anatomy of the temporomandibular joint. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007 Jun;28(3):170–83.
 25. Shaffer SM, Brismée J-M, Sizer PS, Courtney CA. Temporomandibular disorders. Part 1: anatomy and examination/diagnosis. *J Man Manip Ther*. 2014 Feb 18;22(1):2–12.
 26. Velayos JL, Santana HD. *Anatomia da cabeça e pescoço*. 3a edição. Lima LB de, editor. Porto Alegre: Artmed editora; 2004.
 27. Willard VP, Kalpakci KN, Reimer AJ, Athanasiou KA. The Regional Contribution of Glycosaminoglycans to Temporomandibular Joint Disc Compressive Properties. *J Biomech Eng*. 2012 Jan;134(1):11011.
 28. Kurita K, Westesson PL, Sternby NH, Eriksson L, Carlsson LE, Lundh H, et al. Histologic features of the temporomandibular joint disk and posterior disk attachment: comparison of symptom-free persons with normally positioned disks and patients with internal derangement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 Jun;67(6):635–43.
 29. Brew MC, Figueiredo JAP de. *Histologia geral para a Odontologia*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2003.
 30. Huskisson E. Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis of the hip or knee. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1–19.
 31. Paegle DI, Holmlund a B, Hjerpe a. Matrix glycosaminoglycans in the temporomandibular joint in patients with painful clicking and chronic closed lock. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Aug;32(4):397–400.
 32. Taruc-Uy RL, Lynch S a. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care*. 2013 Dec;40(4):821–36, vii.
 33. Shankland 2nd. WE, Shankland WE. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio*. 1998;16(4):230–5.
 34. Damlar İİ, Esen E, Tatlı U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May;20(3):E278–83.

35. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(3):291–305.
36. Zhao Y, Zhang Z, Wu Y, Zhang W-L, Ma X. Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011 Feb;111(2):e27–34.
37. Loeser RF, Shakoor N. Aging or osteoarthritis: Which is the problem? *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(4):653–73.
38. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):15–26.
39. Broussard JS. Derangement , Osteoarthritis , and Rheumatoid Arthritis of the Temporomandibular Joint: Implications , Diagnosis , and Management. 2005;49:327–42.
40. Matsuka Y, Yatani H, Kuboki T, Yamashita A. Temporomandibular Disorders in the Adult Population of Okayama City, Japan. *Cranio J Craniomandib Pract*. 1996;14(2):158–62.
41. Lúcia C, Ferreira P, Antônio M, Rodrigues M. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in women and men Sinais e sintomas de desordem. 2016;28(11):17–21.
42. Okur A, Özkiris M, Kapusuz Z, Karaçavus S, Saydam L. Characteristics of articular fossa and condyle in patients with temporomandibular. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:2131–5.
43. Koyama J, Nishiyama H, Hayashi T. Follow-up study of condylar bony changes using helical computed tomography in patients with temporomandibular disorder. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2007;36:472–7.
44. Massilla Mani F, Sivasubramanian SS, Mani FM, Sivasubramanian SS. A study of temporomandibular joint osteoarthritis using computed tomographic imaging. *Biomed J*. 2016 Jun;39(3):201–6.
45. Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: An update topical collection on complementary and alternative medicine. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(10).
46. Mirunalini R, Chandrasekaran M, Manimekalai K. Efficacy of chondroitin sulfate with glucosamine versus diacerein in grade ii and iii osteoarthritis knee: A randomized comparative study. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015;8(4):42–4.

47. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015 Mar;43(3):734–44.
48. Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin sulfate and glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs). *Curr Med Chem.* 2016;23(11):1139–51.
49. Kelly WN. Potential risks and prevention, part 4: Reports of significant adverse drug events. *Am J Heal Pharm.* 2001;58:1406–12.
50. Schmucker DL. Liver Function and Phase I Drug - A Paradox. *Drugs Aging.* 2001;18(11):837–51.
51. Tett SE, Kirkpatrick CMJ, Gross AS, Mclachlan AJ. Principles and Clinical Application of Assessing Alterations in Renal Elimination Pathways. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(14):1193–211.
52. Atrakchi AH. Interpretation and Considerations on the Safety Evaluation of Human Drug Metabolites. *Chem Res Toxicol.* 2009;22:1217–20.
53. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, Mackey AL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Aug;92(8):1185–93.
54. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2002 Aug;10(8):595–601.
55. Hanada M, Takahashi M, Furuhashi H, Koyama H, Matsuyama Y. Elevated erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein in osteoarthritis of the knee: relationship with clinical findings and radiographic severity. *Ann Clin Biochem.* 2016 Sep;53(5):548–53.
56. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362–74.
57. Rovati LC, Girolami F, D’Amato M, Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S34–41.
58. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster J-Y. A

- review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2016;7995(March):1–8.
59. Calamia V, Mateos J, Fernández-Puente P, Lourido L, Montell E, Vergés J, et al. Synergistic chondroprotective effect of chondroitin sulfate and glucosamine: a pharmacoproteomic study. *Osteoarthr Cartil.* 2012;20:S35–6.
 60. Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica para dentistas.* 3a ed. Wannmacher L, Ferreira MBC, editors. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2007.
 61. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;NEJMoa1611593.
 62. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul 12;27(7):1359–66.
 63. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11–23.
 64. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959–67.
 65. Bruyere O, Altman RD, Reginster J-Y. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S18–21.
 66. Gray HC, Hutcheson PS, Slavin RG. Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):459–60.
 67. Burns P, Rohrich R, Chong K. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–10.
 68. Süt N. Study designs in medicine. *Balkan Med J.* 2014;31(4):273–7.
 69. McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(4):789–801.

ANEXOS



Fluxograma de inclusão de estudos selecionados na revisão sistemática.

Referência	Desenho experimental	Comparação		Medicação de resgate	Número de pacientes (n)			Sexo		Idade média dos pacientes
		Grupo-teste (GT)	Grupo-controle (GC)		Total	GT	GC	Feminino	Masculino	
Nguyen, 2001 ²¹	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego	Cloridrato de glicosamina + sulfato de condroitina	Placebo	Paracetamol	45 (34 completaram o estudo)	14	20	30 GT: 11 GC: 19	4 GT: 3 GC: 1	GT: 43 ± 14 anos GC: 46 ± 15 anos
Thie, 2001 ²²	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego	Sulfato de glicosamina	Ibuprofeno	Paracetamol	45 (39 completaram o estudo)	21	18	40*	5*	GT: 36,30 ± 10,3 anos GC: 38,73 ± 13,30 anos
Cahlin, 2011 ²³	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego	Sulfato de glicosamina	Placebo	Paracetamol	59 (49 completaram o estudo)	22	27	Total: 59** GT: 30 GC: 29	Total: 8** GT: 5 GC: 3	GT***: 61 ± 16 anos (feminino) 61 ± 9 anos (masculino) GC***: 58 ± 9 anos (feminino) 49 ± 11 anos (masculino)
Haghihat, 2015 ²⁰	Ensaio clínico Randomizado	Sulfato de glicosamina	Ibuprofeno	Não utilizou	66 (60 completaram o estudo)	30	30	Total: 46 GT: 21 GC: 25	Total: 14 GT: 9 GC: 5	GT: 26,60 ± 10,32 anos GC: 27,12 ± 10,83 anos

Tabela 1. Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática: desenho experimental, medicamento utilizado no grupo-teste (GT) e grupo-controle (GC, medicação de resgate, número de pacientes (n) total e estratificado por intervenção e sexo, idade média dos pacientes.

* Estudo não estratificou o sexo dos pacientes em cada grupo de estudo

** Estudo não estratificou o sexo dos pacientes conforme amostra de pacientes que completaram o estudo

*** Estudo não apresentou idade média com desvio padrão da amostra geral, apenas estratificado por sexo

Referência	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Diagnóstico imagiológico	Método de diagnóstico imagiológico	Exames laboratoriais	Desfechos avaliados	Instrumento de avaliação
Nguyen, 2001 ²¹	Pacientes com queixa de dor espontânea ou à palpação em ATM	Histórico de uso de AINE (ou drogas de efeito similar) antes ou durante o estudo*; Uso de heparina; Histórico de trombose venosa; Com cirurgia programada Em tratamento psiquiátrico; Envolvimento sistêmico de outras articulação do corpo;	NR	NR	NR	Dor Rigidez muscular Abertura Bucal Sons articulares Quantidade de medicamentos analgésicos tomados por dia	EVA Questionário de dor McGill** Questionário de humor e funcionalidade*** Palpação Medição em mm da abertura bucal
Thie, 2001 ²²	Pacientes diagnosticados com evidência radiográfica de doença articular degenerativa em ATM (conforme critérios diagnósticos estabelecido pela <i>American Board of Orofacial Pain</i>) Intensidade de dor mínima maior ou igual a 3/10 na escala de dor analógica Idade maior ou igual a 18 anos e dispostos a fornecer consentimento Mulheres (que não sejam gestantes ou lactantes); Doenças articulares degenerativas que não sejam oriundas de trauma agudo, infecção ou doença articular muscular de cunho sistêmico (ex: artrite reumatoide); Sem histórico de uso de aplicações intra-articulares (ex: esteroides ou ácido hialurônico); Sem histórico de uso prévio de glicosamina ou condroitina; Sem histórico de doença cardíaca congestiva, doença renal ou hepática ; Sem histórico de hipersensibilidade aos AINES; Sem histórico de ulceração péptica; Sem histórico de sangramento gastrointestinal; Sem histórico de distúrbios de coagulação; Sem histórico de doença dentária ativa, doença periodontal, infecção oral ou patologia; Se usuário de antidepressivo ou ansiolíticos, tal uso deve ter sido por 6 meses no mínimo;	NR*	SIM	NR	NR	Dor articular com função Abertura bucal Dor muscular Quantidade de medicamentos analgésicos tomados por dia	EVA (colorida) Medição em mm da abertura bucal Questionário breve de dor Medidor de pressão para avaliar rigidez muscular

	<p>Se dispositivo mio-relaxante, tal uso deve ter sido por 3 meses no mínimo;</p> <p>Dispostos a tomar medicação por via oral;</p> <p>Dispostos a submeter-se a período de 1 semana de washout;</p> <p>Pacientes que entendam a língua inglesa;</p>						
Cahlin, 2011 ²³	Pacientes diagnosticados com OAATM (de acordo com o eixo 1, IIIb do RDC) com 18 anos de idade ou mais	<p>Pacientes que não queiram descontinuar tratamento corrente para OAATM</p> <p>Pacientes em tratamento para quaisquer outras condições dolorosas</p> <p>Alergia a glicosamina ou mariscos</p> <p>Gestantes ou lactantes</p>	SIM	NR	NR	<p>Dor</p> <p>Abertura bucal</p>	<p>EVA</p> <p>Escala verbal de avaliação</p> <p>Medição em milímetros da abertura bucal</p>
Haghihat, 2015 ²⁰	Pacientes com dor, crepitação ou limitação de abertura bucal (de acordo com o RDC para desordens de ATM)	<p>Histórico de depressão</p> <p>Histórico de distúrbios musculoesqueléticos</p> <p>Histórico de doenças cardiovasculares,</p> <p>Histórico de asma</p> <p>Histórico de distúrbios gastrointestinais,</p> <p>Histórico de disfunção renal ou hepática,</p> <p>Histórico de diabetes</p> <p>Em uso de aspirina ou warfarina</p> <p>Em tratamento de ATM com outros agentes ou métodos</p>	NR	NR	<p>Sim (para monitorar eventos adversos renais, hepáticos ou hematológicos)</p>	<p>Dor</p> <p>Abertura bucal</p>	<p>EVA</p> <p>Medição em milímetros da abertura bucal</p>

Tabela 2. Sumário dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes, da realização de diagnóstico radiográfico e especificação do método imagiológico utilizado, solicitação de exames laboratoriais, desfecho avaliado pelo estudo e instrumentos de avaliação dos desfechos.

* Paracetamol e relaxantes musculares eram aceitos

** Questionário de dor McGill consiste em 78 adjetivos dispostos em 20 grupos representando aspectos algícos similares. Pode ser dividido em 4 campos (sensorial, afetivo, avaliativo e miscelânea) e para cada um deles um índice de classificação de dor é calculado a partir das respostas dos pacientes. A soma desses índices determina um índice de classificação total. O número de palavras escolhidas pelos pacientes que determinam o aspecto da dor também gera um índice de classificação de dor pelo número de palavras.

*** O questionário de funcionalidade e humor trata-se de um instrumento no qual o paciente concorda ou não (muito ou pouco) com afirmações indicando locus de controle, nível de estresse, depressão, raiva ou problemas de memória e concentração.

Referência	Tratamento no grupo-teste			Tratamento no grupo-controle	Período da intervenção
	Forma farmacêutica	Medicação e dosagem	Posologia		
Nguyen, 2001 ²¹	Tabletes	Cloridrato de glicosamina 250 mg + Sulfato de condroitina 200 mg	3 tabletes (duas vezes ao dia)	Placebo	3 meses
Thie, 2001 ²²	Cápsulas	Sulfato de glicosamina 500 mg	1 cápsula (3 vezes ao dia)	Ibuprofeno 400 mg	3 meses
Cahlin, 2011 ²³	Cápsulas	Sulfato de glicosamina 400 mg	3 cápsulas ao dia	Placebo	6 semanas
Haghihat, 2015 ²⁰	NR	Sulfato de glicosamina 1500 mg	1 unidade uma vez ao dia	Ibuprofeno 400 mg	3 meses

Tabela 3. Detalhamento dos tratamentos instituídos no grupo-teste e no grupo-controle, do período da intervenção proposta pelo estudo e da perda de pacientes.

Referência	Desfechos obtidos com a intervenção proposta	Continuidade do efeito após término da intervenção
Nguyen, 2001 ²¹	<p><i>Dor:</i> EVA – Diminuição de 6 pontos no escore médio do GT e de 17 pontos no GC; Questionário McGill – No GT, houve diminuição do índice de classificação de dor apenas no campo avaliativo. Nos demais (sensorial, afetivo, miscelânea, total e número de palavras), a diminuição foi constatada no GC; Questionário de humor e funcionalidade – Houve aumento do escore (melhora) no GC e diminuição do escore no GT (piora);</p> <p><i>Palpação de ATM:</i> Em ambos os grupos houve diminuição da dor;</p> <p><i>Dor miofascial:</i> Em ambos os grupos houve diminuição da dor;</p> <p><i>Abertura bucal:</i> Em ambos os grupos houve aumento da abertura bucal (aumento médio de 3 mm no GC e 6 mm no GT);</p> <p><i>Número médio de medicações tomadas por dia</i> O número de médio de medicações tomadas por dia diminuiu em ambos os grupos. Em comparação com GC, este número foi menor no GT;</p> <p><i>Sons articulares</i> Diminuição dos sons articulares no GT;</p>	Não avaliou continuidade do efeito após término do tratamento
Thie, 2001 ²²	<p>No período de 0 a 90 dias, obteve-se melhora significativa nos desfechos avaliados (exceto para a quantidade de Paracetamol tomado) em ambos os tratamentos.</p> <p>Do dia 90 ao dia 120, o estudo apontou significância clínica uma diminuição de 20% na dor. Neste contexto, observou-se que 15 pacientes do GT (71%) e 11 pacientes do GC (61%) obtiveram resposta positiva. Além disso, nos desfechos avaliados (dor, abertura bucal, dor muscular e quantidade de analgésicos), os pacientes do GT melhoraram substancialmente mais que no GC.</p>	Avaliou por mais 30 dias após o término do tratamento. Controle de sintomatologia dolorosa persistiu neste período.
Cahlin, 2011 ²³	<p><i>Dor:</i> EVA: melhora em ambos os grupos. Melhora estatisticamente significativa no GT. Escala verbal: melhora em ambos os grupos. Melhora estatisticamente significativa no GC. Quando estratificados por escores altos e baixos no EVA, os pacientes com maiores níveis de dor antes da intervenção (> 39 mm) foram os que mais obtiveram maiores diminuições no nível geral de dor.</p> <p><i>Abertura bucal:</i> Máxima sem dor: melhora em ambos os grupos. Melhora estatisticamente significativa no GT. Máxima: melhora em ambos os grupos. Melhora estatisticamente significativa no GT.</p> <p>O estudo mostra que houve melhora no GC e GT, entretanto a magnitude desta melhora não é significativa.</p>	Não avaliou continuidade do efeito após término do tratamento
Haghihat, 2015 ²⁰	<p>Em ambos os grupos, a dor diminuiu e abertura bucal aumentou.</p> <p>A abertura bucal obtida teve diferença significativa nos dias 60 e 90 de tratamento no GT.</p>	Não avaliou continuidade do efeito após término do tratamento

Tabela 4. Sumário dos desfechos obtidos em cada estudo e da continuidade do efeito após o término da intervenção.

Referência	Número de pacientes perdidos durante o estudo	Número de pacientes perdidos no GT	Justificativa para a perda no GT (número de pacientes)	Número de pacientes perdidos no GC	Justificativa para a perda no GC (número de pacientes)
Nguyen, 2001 ²¹	11	9	Questões não relacionadas ao estudo (3) Perdidos durante o acompanhamento (2) Desconforto gastrointestinal (1) Edema em face (1) Rash cutâneo (1)	2	Perdidos no acompanhamento (2)
Thie, 2001 ²²	6	2	Desconforto gastrointestinal (1) Tontura (1)	4	Desconforto gastrointestinal (3) Controle inadequado da dor (1)
Cahlin, 2011 ²³	10	8	Desconforto gastrointestinal (5) Outro efeito adverso não especificado (3)	2	Outro efeito adverso não especificado (2)
Haghihat, 2015 ²⁰	6	3	Perdidos durante o acompanhamento (3)	3	Perdidos durante o acompanhamento (2) Excluído por tomar a medicação irregularmente (1)

Tabela 5. Sumário de perda de pacientes: número total de pacientes perdidos durante cada estudo, número de pacientes perdidos estratificados por GT e GC, justificativa para perda de pacientes no GT e no GC.

Dominios														
Referências	Risco de viés de seleção (Geração de sequência aleatória)		Risco de viés de seleção (Ocultação de alocação)		Risco de viés de performance (Cegamento de participantes e profissionais)		Risco de viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho)		Risco de viés de atrito (desfechos incompletos)		Risco de viés de relato (relato de desfecho seletivo)		Outras fontes de viés	
	Risco	Comentário	Risco	Comentário	Risco	Comentário	Risco	Comentário	Risco	Comentário	Risco	Comentário	Risco	Comentário
Nguyen, 2001 ²¹	Baixo	Randomização gerada por computador	Baixo	Medicamentos com forma farmacêutica e recipientes idênticos	Baixo	Pesquisadores e pacientes cegados em relação a intervenção	Incerto	Estudo não relata esta informação	Baixo	Razões para perdas não estão relacionadas ao desfecho de interesse	Alto	Estudo não informa na metodologia os desfechos que serão avaliados	Baixo	Estudos parecem livres de outras fontes de viés
Thie, 2001 ²²	Baixo	Randomização por blocos gerada pelo estatístico	Baixo	Medicamentos com forma farmacêutica e recipientes idênticos	Baixo	Pesquisadores e pacientes cegados em relação a intervenção	Incerto	Estudo não relata esta informação	Alto	Perda constatada por estar relacionada ao desfecho inadequado	Baixo	O estudo informa desfechos primários e secundários a serem avaliados	Baixo	
Cahlin, 2011 ²³	Baixo	Randomização por blocos gerada pela farmácia do hospital	Baixo	Medicamentos com forma farmacêutica e recipientes idênticos	Baixo	Pesquisadores e pacientes cegados em relação a intervenção	Incerto	Estudo não relata esta informação	Incerto	Relato insuficiente das perdas e exclusões	Baixo	O estudo informa desfechos primários e secundários a serem avaliados	Baixo	
Haghiat, 2015 ²⁰	Incerto	Randomização não especificada pelos pesquisadores	Incerto	Ocultação de alocação não informada	Alto	Estudo não cegado	Incerto	Estudo não relata esta informação	Baixo	Razões para perdas não estão relacionadas ao desfecho de interesse	Alto	O estudo não informa na metodologia os desfechos que serão avaliados	Baixo	

Tabela 6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos através do risco de viés.

Classificação geral do risco de viés	Interpretação	Desfecho dos vieses	Nos estudos incluídos	Referência
Baixo risco de viés	Vieses plausíveis improváveis de alterarem os resultados seriamente	Baixo risco de viés para todos os domínios	Maioria dos informações são de estudos com baixo risco de viés	-
Risco de viés incerto	Vieses plausíveis que podem ter gerado alguma dúvida sobre os resultados	Viés incerto para um ou mais domínios	Maioria dos informações são de estudos com risco de viés incerto	Cahlin, 2011 ²³
Alto risco de viés	Vieses plausíveis que enfraquecem seriamente a confiabilidade nos resultados	Alto risco de viés para um ou mais domínios	A proporção de informações dos estudos com alto risco de viés são suficientes para afetar a interpretação dos resultados	Haghihat, 2015 ²⁰ Thie, 2001 ²² Nguyen, 2001 ²¹

Tabela 7. Classificação geral do risco de viés dos estudos selecionados



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad