

A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO NO DESENVOLVIMENTO DE DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

Gleycielly da Mota Oliveira Souza¹

Thaysa Onofre de Melo²

Michelly Cauas³

Odontologia



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

RESUMO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são desordens associadas às estruturas relacionadas aos músculos da mastigação e da articulação temporomandibular. A principal manifestação sintomatológica é a dor, que é localizada na região afetada e agravada pelo movimento mandibular. O objetivo desta revisão foi determinar o envolvimento do polimorfismo genético com o desenvolvimento de sinais e sintomas das DTMs, procurando esclarecer dúvidas acerca da etiologia e o seu envolvimento na prática clínica. Sugere-se que distintos **loci** genéticos associados às exposições ambientais podem estar relacionados com o desenvolvimento de DTMs. A presença de polimorfismos genéticos a genes candidatos ao desenvolvimento de lesões musculares, ósseas, articulares e tendinopatias. No caso das disfunções temporomandibulares, é dada muita importância aos fatores morfológicos e aos fatores ambientais em relação aos fatores genéticos, como explicação para as variabilidades existentes que permanecem ainda incompreendidos. Diversos estudos constataram que polimorfismo nos genes IL-1, IL-6 (-174G/C), SNP COMT Val(158)Met, Hp1-1, Folatos, SHMT, MTHFD e MTR, estresse oxidativo GSTM1 e neurotransmissão DRD4, 102T-C, 102T-C no gene HTR2A, Haplótipos LPS, APS e HPS, possuem significativa relação ao desenvolvimento de DTMs. Sendo assim as DTMs, são consideradas uma resposta individual complexa e específica, podendo ser amplificadas ou atenuadas em função da composição genética original.

PALAVRAS-CHAVE

Polimorfismo genético, Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular, Transtornos da Articulação Temporomandibular.

ABSTRACT

The temporomandibular disorders are disorders associated with structures related to the masticatory muscles and temporomandibular joint. The main manifestation symptomatology is pain, which is located in the affected region and aggravated by mandibular movement. The objective of this review was to determine the involvement of polymorphism genetic with the development of signs and symptoms of TMD, seeking to clarify doubts about the etiology and their involvement in clinical practice. It suggests that distinct genetic loci associated with environmental exposures can be related to the development of TMD. The presence of genetic polymorphisms in candidate genes for the development of muscle injuries, bone, joint and tendinopathy. In the case of temporomandibular disorders, it is given much importance to morphological factors and environmental factors in relation to genetic factors, as an explanation for existing variabilities that are still misunderstood. Several studies have found that polymorphism of genes IL-1, IL-6 (-174G/C), SNP COMT Val(158)Met, Hp1-1, Folate, SHMT, MTHFD e MTR, oxidative stress GSTM1 and neurotransmission DRD4, 102T-C, 102T-C gene in HTR2A, Haplotypes LPS, APS e HPS, significantly related to the development of TMD. That said, the TMD are considering a single complex and specific response that can be amplified or attenuated as a function of unique genetic composition.

KEYWORDS

Polymorphism Genetic. Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome. Temporomandibular Joint Disorders.

1 INTRODUÇÃO

As Disfunções Temporomandibulares (DTM) são diferentes desordens relacionadas aos músculos da mastigação, a articulação temporomandibular (ATM) e as estruturas associadas. Representam um conjunto de distúrbios musculoesqueléticos associados ao sistema mastigatório (LEEJW, 2010). É uma doença multifatorial que pode acometer várias faixas etárias, tendo como prevalência entre 20 e 45 anos, porém pode se manifestar com frequência em crianças e adolescentes. Acomete mais as mulheres do que os homens, sendo relacionadas aos hormônios sexuais (TOSATO; CARIA, 2006; WANG et al., 2011; KARIBE et al., 2003).

Portadores de DTM apresentam como principais alterações articulares os deslocamentos de disco e as alterações degenerativas da Articulação temporomandibular (ATM), que podem resultar em um quadro de osteoartrite. A percepção de dor é mais uma consequência da DTM do que sua causa pode ser definida como uma experiência sensorial desagradável, associada ou não por um dano dos

tecidos. Localizada nos músculos mastigatórios e/ou na região pré-auricular, que pode ser agravada pelo movimento mandibular (ZARB et al., 2000; MERKY, 1986; LEEUW, 2010).

Diversas pesquisas em disfunções temporomandibulares relatam mudanças significativas no que diz respeito a sua etiologia e tratamento. Durante décadas existia uma visão mecanicista em relação à DTM, onde problemas relacionados à oclusão do paciente eram relacionados ao desenvolvimento das disfunções temporomandibulares, atualmente esse ponto de vista etiológico restrito a mecânica e a odontologia encontram-se desacreditados. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos e da natureza multifatorial, sugere-se que distintos **loci** genéticos possam estar relacionados, cada um colaborando com pequenos efeitos e atuar mutuamente com as exposições ambientais (DIATCHENKO et al., 2006; SMITH et al., 2011; GREENE; LASKIN, 2000).

O mecanismo de destruição da ATM é bastante complexo, como outras doenças complexas, que pode envolver polimorfismos genéticos em regiões específicas do DNA que codificam para proteínas que atuam diretamente na degeneração da ATM. Diversos **loci** genéticos podem estar associados a essa patologia, cada um contribuindo com pequenos efeitos que interagem com as exposições ambientais (PLANELLO et al., 2011; DIATCHENKO et al., 2006)

O objetivo dessa revisão assistemática foi determinar o envolvimento dos polimorfismos genéticos com o desenvolvimento dos sinais e sintomas das disfunções temporomandibulares; procurando esclarecer dúvidas acerca da etiologia e o envolvimento do polimorfismo genéticos na prática clínica.

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão assistemática, onde foram obtidos artigos dos anos de 1997 a 2011, nas bases de dados do Medline, Lilacs, Scielo, Bireme, PubMed, Biblioteca Digital da Produção Intelectual e Científica da Unicamp (BDPIC) e a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PMC). Foram empregados os seguintes descritores: disfunção temporomandibular, polimorfismo genético, polimorfismo genético e disfunção temporomandibular. Os artigos pesquisados eram de revisão de literatura, relato de caso, série de casos ou pesquisa clínica, diante desses artigos foram excluídos aqueles que não discutiram nem citaram pelo menos sobre disfunção temporomandibular ou sobre a influência do polimorfismo genético.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ETIOLOGIA DAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

O desequilíbrio de um ou mais componentes do sistema estomatognático pode produzir alguns sintomas dolorosos ou inflamatórios, gerando modificações funcionais, refletindo nas atividades do paciente. Provocam ruídos articulares, dor na região da articulação temporomandibular, desvios, dificuldade para abrir a boca, alteração postural e corporal (PADRONI et al., 2011). O processo patológico da DTM é caracterizado pela deterioração e abrasão da cartilagem articular e espessamento do local. Acompanhadas pela superposição de alterações inflamatórias secundárias (TANAKA et al., 2008).

Resultam, nos sintomas mais comuns, dor na ATM, cefaleia, estalos, otalgia, dor articular, dor facial, limitação funcional, dor cervical, cansaço, limitação de abertura de boca, dor durante a mastigação, zumbido, dor na mandíbula. Mediante as dores que apresentam manifestações dolorosas, a DTM e a dor orofacial aparecem com alta prevalência na população (BIANCHINI, 2000; ZANETTINI; ZANETTINI, 1999; OKESON, 2000).

A compreensão da etiologia dos distúrbios no sistema mastigatórios ainda é complexa, não há uma única causa que justifique os sinais e sintomas (OKESON, 2000). Fatores etiológicos relacionados aos distúrbios intra-articulares da articulação temporomandibular mais comuns são: trauma, bruxismo, estresse, anormalidades oclusais, hábitos deletérios, fatores psicológicos e problemas esqueléticos (QUINTO, 2000; MILANO et al., 2000).

3.2 POLIMORFISMO GENÉTICO E DTM

O polimorfismo genético é caracterizado como uma ocorrência de múltiplos alelos em um **locus** (local onde um gene em um cromossomo ocupa), onde pelo menos um alelo (gene que corresponde a dois cromossomos homólogos) aparece em pelo menos 1% da população. Os genes específicos podem determinar em qual grau cada resposta imune individual será protetora ou destrutiva. Sendo possível detectar se os polimorfismos consistem em uma simples troca de base, deleções ou inserções casuais, ou na presença de inúmeras variáveis de cópias repetidas de um determinado fragmento de DNA (NUSSBAUM et al., 2001). Essas variáveis podem estar localizadas em regiões codificantes, promotoras ou intrônicas dos genes, alterando a transcrição ou a função da proteína. Essas pequenas variações no genoma podem contribuir com a base genética de determinadas doenças (CHEN et al., 2005).

Existem dois tipos de variações no DNA de indivíduos normais: um que afeta apenas um simples par de bases, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) e os que envolvem sequências gênicas repetidas, como o polimorfismo número variável de repetições em tandem (VNTR). Essas variações podem se localizar em regiões codificantes, promotoras ou intrônicas dos genes, podendo alterar transcrição ou a função da proteína. Essas pequenas variações no genoma podem contribuir com a base genética de determinadas doenças (CHEN et al., 2005; FARAH, 2007).

Diversos estudos correlacionam a presença de polimorfismos genéticos a genes candidatos ao desenvolvimento de lesões musculares, ósseas, articulares e tendinopatias. No caso das disfunções temporomandibulares, é dada muita importância aos fatores morfológicos e relativa aos fatores ambientais em relação aos fatores genéticos, como explicação para as variabilidades existentes que permanecem ainda compreendidos (SMITH et al., 2011).

A percepção da dor parece ser modulada e executada por mecanismos diferentes para cada sexo, que pode ser dissociado genética ou neuroquimicamente. Embora o grau de expressividade destes fatores seja desconhecido, estudos afirmam que a hereditariedade para a nocicepção e sensibilidade analgésica representam uma porcentagem de 28 a 76%. Não obstante, o grau de expressividade destes fatores ainda é desconhecido, estudos acreditam que a hereditariedade influencia na nocicepção e sensibilidade analgésica (CRAFT et al., 2004; MOGIL, 1999; ZUBIETA et al., 2001).

A importância das vias β -adrenérgicas nas condições de dor associadas à atividade reduzida da catecolamina -O- metiltransferase (COMT), este fenótipo pode ser bloqueado pelo antagonista não seletivo de receptores β -adrenérgico, propranolol. Isto explica uma das causas da dor persistente observada em pacientes com condições crônicas de dor, como a DTM (NACKLEY et al., 2007).

Em um estudo de caso-controle OPPERA de associação genética de DTM, investigou um número substancial de genes relacionados com a dor. Embora os resultados necessitem de replicação, eles forneceram evidência preliminar de que a DTM crônica é influenciada por contribuições genéticas dentro de um número de *loci* de genes, incluindo NR3C1, CAMK4, CHRM2, IFRD1, GRK5, HTR2A e COMT (SMITH et al., 2011). Estudos evidenciam que o polimorfismo de um único nucleotídeo no códon 158 do gene responsável pela codificação da COMT estão ligados à percepção da dor, que também pode estar associada à disfunção temporomandibular (ZUBIETA et al., 2003; DIATCHENKO et al., 2005).

A atividade da COMT é geneticamente polimórfica em humanos. Foi evidenciado em um estudo em família no qual lisados de eritrócitos mostram distribuição trimodal de alta, média e baixas atividades, o que é consistente com um padrão de herança medeliana entre dois alelos autossômicos codominantes (BOUDILKOVA et al., 1990).

Poucos estudos, realizados em humanos, associaram se os genes polimórficos podem ser mediadores e influenciadores no desenvolvimento de DTM, conforme nos resultados descritos na Tabela 1.

Diferente *loci* genéticos podem associar-se ao desenvolvimento de DTM, cada um contribuindo com pequenos efeitos que interagem com exposições ambientais, determinando como será o curso e as manifestações clínicas da doença (DIATCHENKO et al., 2006).

Tabela 1 – Resultados dos estudos que correlacionaram o Polimorfismo a DTM

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	POLIMORFISMO	RESULTADO
Diatchenko <i>et al.</i>	2005	Haplótipos LPS, APS e HPS	Presença de apenas um haplótipo LPS diminui 2,3 vezes a chance de desenvolvimento de DTM muscular
Campos	2007	IL-1, IL-6 (-174G/C), TNF-A- (-308G/A)	O polimorfismo nos genes IL-1, IL-6 (-174G/C) apresentaram associação com o desenvolvimento de DTM. Já o polimorfismo do gene TNF-A (-308G/A) não se mostrou associado.
Mobascher <i>et al.</i>	2010	SNP COMT Val(158) Met	Indivíduos com DTM, portadores de SNP COMT Val (158)Met apresentaram LDP menor, sendo mais sensíveis ao estímulo mecânico.
Moraes <i>et al.</i>	2010	Hp1-1	Provável marcador genético de suscetibilidade para o desenvolvimento de algia crônica por DTMs
Aneiros-Guerrero <i>et al.</i>	2011	Folatos, SHMT, MTHFD E MTR, estresse oxidativo GSTM1 e neurotransmissão DRD4	Polimorfismos relacionados com a via metabólica do folato, estresse oxidativo e neurotransmissão da dor foram associados à DTM.
Freitas	2011	102T-C, 102T-C no gene HTR2A	O 102T-C é responsável por cerca de 1/3 da disfunção temporomandibular na população estudada. O 102T-C no gene HTR2A e a DTM, mostraram que existem diferenças, ao nível molecular e possível atuação do sistema serotoninérgico nesta disfunção

Fonte: Dados da pesquisa.

Os indivíduos não são igualmente suscetíveis às DTM, independentemente do risco familiar. Genótipos diferentes podem contribuir para a suscetibilidade a um particular desenvolvimento clínico da doença ou à resposta a um determinado tratamento. Por conseguinte, os sintomas de DTM devem ser compreendidos como uma resposta individual complexa e específico, com queixas características, podendo ser amplificados ou atenuados em função da composição genética original (CAMPOS, 2007; NISSEBAUM *et al.*, 2010).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme a revisão realizada, o polimorfismo genético dos genes associados às disfunções temporomandibulares não é considerado o fator etiológico determinante, sendo potencial desenvolvedor das DTM. Como estas são consideradas uma resposta individual específica para cada indivíduo, o polimorfismo genético vai influenciar na resistência individual, manifestando-se principalmente na percepção de dor. Então, o genótipo influenciará as respostas individuais, nos sinais e sintomas, e será um fator de risco, que associado aos fatores ambientais e morfológicos pode, ou não, ser um fator associado a etiologia das DTM.

REFERÊNCIAS

ANEIROS-GUERRERO, A. **et al.** Genetic polymorphism in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. **BMC Med Genet.**, v.12, p.75, 2011.

BIANCHINI, E.M.G. **Articulação temporomandibular: implicações, limitações e possibilidades fonoaudiológicas.** Carapicuíba: Pró-Fono, 2000.

CAMPOS, M.I.G. **Análise de polimorfismos genéticos em pacientes com alterações degenerativas da articulação temporomandibular.** Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba-SP, 2007.

DIATCHENKO, L. **et al.** Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. **Human Molecular Genetics**, v.14, n.1, p.135-143, 2005.

DIATCHENKO, L. **et al.** Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.**, v.5, n.5 p.449-462, 2006.

FREITAS, L.S. **Associação da disfunção temporomandibular com o polimorfismo 102T-C do gene receptor da serotonina – HTR2A.** Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2011.

GREENE, C.S.; LASKIN, D.M. Temporomandibular disorders: moving from a dentally based to a medically based model. **J Dent Res.**, v.79, n.10, p.1736-1739, oct. 2000.

KARIBE, H.; GODDARD, G.; GEAR, R.W. Sex differences in masticatory muscle pain after chewing. **J Dent Res.**, v.82, n.2, p.112-116, 2003.

LEEUW R. **Dor orofacial:** guia de avaliação, diagnóstico e tratamento. 4.ed. São Paulo: Quintessence, 2010.

MERSKY, Y.H. **Classification of chronic pain.** Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2.ed. Seattle: Prepared by the international Association for the Study of Pain, Subcommittee on taxonomy Pain; 1986.

MILANO, V. **et al.** Magnetic resonance imaging of temporomandibular disorders: classification, prevalence and interpretation of disc displacement and deformation. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.29, n.6, p.352-361, 2000.

MOBASCHER, A. **et al.** The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. **Mol Pain**, v.31, n.6, p.32, 2010;

MORAES, N.P. **et al.** Determinação fenotípica das haptoglobinas em pacientes com dor crônica causada por desordens temporomandibulares. **RFO UPF**, v.15, n.1, p.66-70, 2010.

NACKLEY, A.G. **et al.** Catechol-Omethyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. **Pain**, v.128, n.3, p.199-208, 2007; Epub 2006.

NISSENBAUM, J. **et al.** Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by **CACNG2**. **Genome Res.**, v.20, p.1180-1190, 2010.

PEDRONI, C.R.; OLIVEIRA, A. S.; GUARATIN, M.I. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. **J Oral Rehabil.**, v.30, n.3, p.283-189, 2003.

PLANELLO, A.C. **et al.** Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint degeneration. **Eur J Oral Sci.**, v.119, n.1, p.1-6, 2011.

QUINTO, C.A. Classificação e tratamento das disfunções temporomandibulares: qual o papel do fonoaudiólogo no tratamento dessas disfunções? **Rev CEFAC**, São Paulo, v.2, n.2, p.15-22, 2000.

SMITH, S.B. **et al.** Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. **J Pain**; v.12 (11 Suppl), p.92-101, 2011.

OKESON, J.P. **Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão.** 4.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.

STOHLER, C.S. Taking stock: from chasing occlusal contacts to vulnerability alleles.

Orthod Craniofac Res., v.7, n.3, p.157-161, 2004.

TANAKA, E.; DETAMORE, M.S.; MERCURI, L.G. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis and treatment. **J Dent Res.**, v.87, n.4, p.296-307, 2008.

TOSATO, J.P.; CARIA, P.H.F. Prevalência de DTM em diferentes faixas etárias. **RGO**, Porto Alegre, v.54, n.3, p.211-24, 2006.

WANG, X. **et al.** The effects of estrogen on cytoplasmic ca²⁺ concentration of masticatory muscles myoblast in acid condition. **5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE)**. China, 2011.

ZANETTINI, I.; ZANETTINI, U.M. Disfunções temporomandibulares: estudo retrospectivo de 150 pacientes. *Rev Cient AMECS*. 1999; 8(1):9-15.

ZARB, G.A. **et al.** **Disfunção da Articulação Temporomandibular e dos Músculos da Mastigação**. São Paulo: Livraria Santos, 2000.

Data do recebimento: 14 de Junho de 2017

Data da avaliação: 10 de Julho 2017

Data de aceite: 24 de Agosto de 2017

1 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.
E-mail: gleyc imota_5@hotmail.com

2 Graduanda do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE.
E-mail: thaysamello@hotmail.com

3 Cirurgiã Dentista, Doutora em Odontologia Docente do Curso de Odontologia, Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE. E-mail: michellycauas@yahoo.com.br

