

Cláudia Aparecida de Oliveira Machado

Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Temporomandibular: uma revisão sistemática e meta-análise

Association between Obstructive Sleep Apnea and Temporomandibular Disorders: a systematic review and meta-analysis

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2023

Cláudia Aparecida de Oliveira Machado

Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Temporomandibular: uma revisão sistemática e meta-análise

Association between Obstructive Sleep Apnea and Temporomandibular Disorders: a systematic review and meta-analysis

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia na Área de Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cezar Simamoto Júnior

Banca Examinadora:
Prof. Dr. Paulo Cezar Simamoto Júnior
Prof. Dr. Paulo Cesar Rodrigues Conti
Prof. Dr. André Porporatti

Uberlândia, 2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M149 2023	Machado, Claudia Aparecida de Oliveira, 1965- Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Temporomandibular: uma revisão sistemática e meta-análise [recurso eletrônico] / Claudia Aparecida de Oliveira Machado. - 2023. Orientador: Paulo Cezar Simamoto Junior. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Odontologia. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.222 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações. 1. Odontologia. I. Simamoto Junior, Paulo Cezar ,1977- , (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Odontologia. III. Título. CDU: 616.314
--------------	--

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em
Odontologia

Av. Pará, 1720, Bloco 4L, Anexo B, Sala 35 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG,
 CEP 38400-902

Telefone: (34) 3225-8115/8108 - www.ppgoufu.com - copod@umuarama.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Odontologia				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, nº 417, PPGODONTO				
Data:	Vinte e seis de abril de dois mil e vinte e três	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	11:02
Matrícula do Discente:	12122ODO008				
Nome do Discente:	Cláudia Aparecida de Oliveira Machado				
Título do Trabalho:	Associação entre apneia obstrutiva do sono e disfunção temporomandibular: uma revisão sistemática e meta-análise				
Área de concentração:	Clínica Odontológica Integrada				
Linha de pesquisa:	Tratamento das Deformidades e dor Oro-facial e das disfunções temporomandibulares				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Tratamento das Deformidades e dor Oro-facial e das disfunções temporomandibulares				

Reuniu-se em Web Conferência pela plataforma Zoom, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia, assim composta: Professores Doutores: André Porpora (UNIVERSITÉ DE PARIS); Paulo César Rodrigues Con (USP); Paulo César Simamoto Júnior; orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Paulo César Simamoto Júnior apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A

duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ul mada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do tulo de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação per nente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Cezar Simamoto Junior, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/04/2023, às 09:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Cesar Rodrigues Con , Usuário Externo**, em 27/04/2023, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **André Porpora , Usuário Externo**, em 27/04/2023, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A auten cidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4452043** e o código CRC **125FCBD0**.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu marido Reinaldo e a meus filhos Reinaldo Júnior e Patrícia que acreditaram no meu sonho, me incentivaram e me apoiaram nesta conquista.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concebido o dom da vida e a saúde para usufruí-la plenamente. Quantos bênçãos recebidas, uma linda família, um marido companheiro e amoroso, dois filhos lindos e a graça de desfrutar a companhia de meus paizinhos (90 e 92 anos) até este momento. E também me conceder a realização profissional, as quatro especialidades, a clínica RC Odontologia Especializada que tanto orgulho e a realização do sonho do mestrado acadêmico. Eu. Te louvo e agradeço solenemente.

Aos meus queridos pais, Diomedes e Marieta que com amor sem medida me auxiliaram em todos os momentos e com seus exemplos de vida conseguiram transmitir os valores essenciais da vida. Tenho muito orgulho de ser sua filha queridos papai e mamãe. Muito obrigada por tudo!

Ao meu amor, parceiro, companheiro de vida, meu porto seguro, Reinaldo que sempre me apoiou e incentivou, cedendo muitos momentos de nosso convívio na realização deste sonho. Obrigada por aceitar compartilhar a vida comigo! Esta conquista também é sua meu amor!

A meus amados filhos Reinaldo Júnior e Patrícia, meus maiores tesouros e presentes de Deus, agradeço por todo carinho, amor, incentivo e apoio. Saibam que sempre foram e são a razão pela minha busca incessante de evoluir. Esta conquista também é de vocês meus amores!

Ao Professor Dr. Paulo Cezar Simamoto, sem dúvida um grande mestre e amigo! Ensinar é um dom que poucas pessoas conseguem desenvolver de forma plena! E você o faz com maestria. Obrigado pela dedicação ao ensino, por ser exemplo e inspiração para todos nós! Agradeço imensamente a oportunidade de realizar este sonho, por me orientar de maneira tão dedicada e acima de tudo pela amizade e companheirismo.

À Prof. Dra. Juliana Stuginski Barbosa, minha querida mestra e amiga que sempre com generosidade compartilha todos os seus conhecimentos. Agradeço por todos os ensinamentos e por se preocupar com meu aprendizado com tanta dedicação. Sem dúvida você é minha grande inspiração e foi

fundamental na realização deste sonho sempre me incentivando. Obrigada pela amizade e por ser um pilar na minha vida profissional e acadêmica!

À minha querida amiga Dra. Camila Maria Bastos Machado de Resende, tenho certeza de que nossos caminhos não se cruzaram em vão. Pouco tempo que nos conhecemos, mas parece que sempre estivemos juntas. Dividimos anseios, dúvidas, divergências, mas o seu otimismo, segurança me fortaleceu para que eu seguisse em frente. Você faz parte desta história amiga e meu desejo é que continuemos juntas nesta jornada. Um brinde à nossa amizade e à nossa conquista!

Ao meu querido mestre e amigo André Porporatti, obrigado por toda a paciência em me ouvir e tirar minhas dúvidas! Sua humildade e sabedoria são dignas dos mais nobres e exemplo para todos nós! Obrigada pela amizade e por ser um pilar em minha formação acadêmica.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, na pessoa da Coordenadora PPGOUFU, Prof. Dra. Priscila Barbosa Ferreira Soares, meu agradecimento pela honra de me permitir fazer parte da história desta universidade grandiosa e pelo apoio na condução deste projeto.

A todos os professores do mestrado, exemplos de dedicação, meu muito obrigada pelos ensinamentos. A atenção de vocês aos alunos é digna de grandes mestres. Muito obrigada por todo o conhecimento compartilhado.

Às queridas secretárias PPGOUFU Lais e Brenda muito obrigada pelo auxílio, disposição em ajudar e por serem sempre tão prestativas

O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano. Mas o que seria o oceano se não infinitas gotas?
Isaac Newton

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	08
RESUMO/PALAVRAS-CHAVE	09
ABSTRACT/KEYWORDS	11
1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	13
2 PROPOSIÇÃO	15
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
4 RESULTADOS	18
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXOS	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RS- Revisão Sistemática

MA – Meta-análise

DTM – Disfunção Temporomandibular

ATM – Articulação Temporomandibular

RDC – Diagnóstico de Critérios de Pesquisa

DC – Critérios Diagnósticos

DMF – Dor Miofascial

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia

DRER- Despertar relacionado ao esforço respiratório

PSG – Polissonografia

QV – Questionário Validado

PSQI- Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

ESE- Escala de Sonolência de Epworth

QSB- Questionário Stop-Bang

QB - Questionário Berlin

EEDS - Entrevista Estruturada para Distúrbios do Sono

CCDSs –Condições Crônicas Dolorosas Sobrepostas

RESUMO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio muito prevalente em pacientes com Disfunção Temporomandibular (DTM). Porém, evidências que elucidem a inter-relação entre ambas são escassas. O objetivo desta revisão sistemática (RS) foi avaliar a associação entre AOS e DTM na população adulta. A DTM deveria ser diagnosticada por meio dos Critérios de Diagnóstico de Pesquisa (RDC/TMD) ou Critérios de Diagnóstico (DC/TMD) e a AOS por Polissonografia (PSG) e/ou Questionários Validados (QV). Todos os estudos deveriam ter comparação com controles saudáveis e sem restrições de idioma, gênero ou tempo de publicação. Foram pesquisados estudos caso-controles, transversais e coorte publicados até novembro 2022, que investigaram a associação entre DTM e AOS nas bases de dados EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Open Gray e Pro Quest. O risco de viés foi avaliado utilizando as Listas de Verificação de Avaliação Crítica do Joanna Briggs Institute. Uma meta-análise de associação foi elaborada através software Review Manager, versão 5.4. A medida de efeito considerou a razão de chance (Odds Ratio) em variáveis dicotômicas e Intervalo de confiança (IC) de 95%. A certeza da evidência foi estabelecida de acordo com a análise de grupos pelo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Este estudo está registrado no PROSPERO, número CRD42021240373. Dos 1024 artigos recebidos, sete atenderam aos critérios de inclusão para a RS e seis foram incluídos na análise quantitativa (um estudo foi excluído devido a dados insuficientes), sendo todos julgados com baixo risco de viés. Na análise quantitativa incluindo todos os estudos, o Odds Ratio (OR) de AOS em pacientes com DTM revelou associação positiva (OR= 2.61; IC 95%= 2.31,2.95). Outras duas MA foram feitas agrupando os estudos pelo método de diagnóstico da AOS, os estudos que utilizaram o método diagnóstico da AOS por PSG e QV (OR= 2.74; IC 95%= 2.11,3.57) e os estudos que utilizaram somente QV (OR = 2.55; IC 95% = 2.22,2.92). Uma outra MA de sensibilidade excluindo o estudo de maior população revelou ainda assim associação positiva de AOS em pacientes com DTM (OR= 2.48; IC= 95%

1.93,3.18). A análise da certeza da evidência se mostrou moderada. Os pacientes com DTM tiveram associação estatisticamente significativa com AOS independente do método de diagnóstico da AOS (PSG e/ou QV). Neste sentido, a triagem de AOS deve ser parte rotineira da avaliação diagnóstica de pacientes com DTM. Entretanto, devido aos diferentes métodos de avaliação da AOS utilizados e o baixo número de estudos incluídos, é necessário a inclusão de número mais robusto de estudos com PSG para melhor investigar essa associação.

PALAVRAS-CHAVE: Apneia obstrutiva do sono; disfunção temporomandibular; revisão sistemática; metanálise

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a very common condition in patients with temporomandibular disorders (TMD). However, there is little evidence of the connection between them. The aim of this systematic review (SR) was to assess the association between obstructive sleep apnea (OSA) and temporomandibular disorders (TMD) in the adult population. TMD should be diagnosed using Research Diagnostic Criteria (RDC/TMD) or Diagnostic Criteria (DC/TMD) and OSA using polysomnography (PSG) and/or validated questionnaires (QV). All studies were compared to healthy controls and there were no restrictions on language, gender or time of publication. Case-control, cross-sectional and cohort studies of the association between TMD and OSA were searched up to November 2022 in the EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Open Gray and Pro Quest databases. Risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute Critical Assessment Checklists. An association meta-analysis was performed using the Review Manager software, version 5.4. The effect measure included the odds ratio (odds ratio) in dichotomous variables and a 95% confidence interval (CI). Certainty of evidence was determined by analyzing groups using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). This study is registered in PROSPERO, under number CRD42021240373. Of the 1024 articles received, seven met the inclusion criteria for the SR and six were included in the quantitative analysis (one study was excluded due to insufficient data), with all articles found to be at low risk of bias. The odds ratio (OR) of OSA in patients with TMD showed a positive association (OR=2.61; 95% CI=2.31,2.95) in the quantitative analysis covering all studies. Two additional meta-analyses were performed to group studies by OSA diagnostic method. Studies using the OSA diagnostic method by PSG and VQ (OR= 2.74; 95%CI= 2.11,3.57) and studies using only VQ (OR = 2.55; 95% CI = 2.22,2.92). Another sensitivity MA without the larger population study, still showed a positive association of OSA in patients with TMD (OR= 2.48; CI= 95% 1.93,3.18).

Analysis of evidence certainly was moderate. Patients with TMD had a statistically significant association with OSA regardless of the OSA diagnostic method (PSG and/or VQ). Against this background, OSA screening should be a routine part of the diagnosis of patients with TMD. However, due to the different OSA assessment methods used and the small number of studies included, it is necessary to include a larger number of studies with PSG in order to better investigate this association.

KEY WORDS: Obstructive sleep apnea; temporomandibular disorder; systematic review; meta-analysis

1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são um conjunto de condições clínicas que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas. A DTM pode ser classificada em dois grandes grupos, Muscular e Articular. Muitas vezes a DTM tem como principal sintoma a dor musculoesquelética orofacial. Outros sinais clínicos típicos de DTM consistem em ruídos na ATM e / ou movimentos limitados da mandíbula. A prevalência de DTM está entre 5% e 12% da população, sendo as mulheres mais afetadas que os homens (2:1).¹⁻³ Resultados de duas revisões sistemáticas,^{4,5} indicam que a prevalência de DTM articular, muscular (DTM relacionada à dor) e desarranjos do disco articular (DTM sem dor) é de 4,4%,⁵ 45,3%,⁴ e 37,1%,⁵ respectivamente. Com isso, DTM representa um importante problema de saúde pública com um custo anual de tratamento de aproximadamente US\$ 4 bilhões nos Estados Unidos.⁶

O método padronizado e validado internacionalmente para classificação e diagnóstico de DTM é o Critério de Diagnóstico para Desordens Temporomandibulares (DC/TMD).^{7,8} Os principais fatores etiológicos associados às DTM são traumas (macrotraumas diretos e microtraumas, e traumas indiretos como lesões do tipo chicote), fatores fisiológicos e patofisiológicos (exemplo: hormônios sexuais ou doenças reumatológicas), hábitos parafuncionais, fatores genéticos e fatores psicossociais (ansiedade, estresse, catastrofização, hipervigilância).^{9,10} Outras doenças crônicas como migrânea, fibromialgia e dor generalizada podem estar presentes concomitantemente com a DTM.¹¹

A presença de dor tem efeitos importantes na qualidade do sono de pacientes com DTM¹². E também a má qualidade do sono contribui para a exacerbação do quadro algico do paciente com DTM, podendo reduzir sua capacidade de modular a dor e/ou aumentar a intensidade dolorosa.¹²⁻²² Estudos prospectivos objetivando investigar e identificar determinantes biopsicossociais, ambientais e genéticos que contribuem para o aparecimento e persistência de DTM apresentaram associação significativa entre qualidade do sono e DTM.^{13,14} Foi também observado que os sintomas de distúrbios do sono precederam o

início da DTM.¹⁴ Um dos distúrbios do sono muito prevalente nos pacientes com DTM é a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). A AOS poderá preceder o aparecimento ou piorar os sintomas da DTM bem como influenciar negativamente as respostas ao tratamento.¹⁵

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pelo colapso intermitente parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior (VAS) durante a noite de sono. Os eventos obstrutivos levam ao aumento do esforço inspiratório e geram redução da pressão intratorácica, quedas na saturação de oxigênio (hipóxia intermitente) e microdespertares. Uma consequência desses eventos é a fragmentação e a superficialização do sono.²³

A hipóxia intermitente é um dos principais fatores que levam a repercussões cardiovasculares durante o sono, como o aumento no risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM).²⁴ Além disso, o estresse oxidativo e a fragmentação do sono levam a prejuízo cognitivo em funções executivas e em domínios de atenção e memória, com prejuízo laboral e aumento de riscos de acidentes, inclusive de trânsito.²⁵ A AOS acomete cerca de 10% das mulheres e 25% dos homens na população adulta, quando considerado um índice de Apneia e Hipopneia (IAH) maior ou igual a 15 eventos por hora.²⁶ O diagnóstico da AOS se dá pela presença da queixa clínica compatível associada à documentação de eventos aumentados no Exame de Polissonografia (PSG).²³

Neste contexto, conhecer e entender melhor a inter-relação entre DTM e AOS se torna relevante para fundamentar novas pesquisas clínicas e para a adoção de protocolos complementares no diagnóstico e terapia de pacientes com DTM. A busca por revisões sistemáticas (RSs) e meta-análises (MAs) anteriores que elucidassem a associação entre AOS e DTM nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) e Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) mostrou poucos estudos sobre o tema. Duas RSs correlacionam a DTM com a qualidade do sono em geral^{27,28}, uma avaliou a associação com outros distúrbios do sono inclusive AOS²⁹ e outra RS na qual foi feita abordagem especificamente da AOS e DTM, a busca na literatura foi feita em somente duas bases de dados, e não foi

possível realizar a MA devido ao pequeno número de estudos incluídos ³⁰. Não foi encontrada também nenhum registro de protocolo de outra RS em andamento sobre este tema no site <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desta Revisão Sistemática (RS) e Meta-análise (MA) foi responder à seguinte questão: “Existe associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Disfunção Temporomandibular em adultos?”

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

Foi elaborado um protocolo de estudo seguindo as diretrizes PRISMA-P e registrado no Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, Center for Reviews and Dissemination, University of York; and the National Institute for Health Research) sob o número de registro CRD42021240373^{31,32,33}. Esta RS foi feita de acordo com a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).³³

3.2 Critérios de elegibilidade

Por ser uma RS de associação, para formular a pergunta foi utilizado o processo PECOS (População, Exposição, Comparação, Resultados, Estudos). Foram incluídos estudos com dois desenhos distintos: no desenho I P) Adultos; E) Presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS); C) Ausência de AOS; O) Associação com Disfunção Temporomandibular (DTM); e S) Estudos observacionais (caso controle, transversal e coorte); no desenho II P) Adultos; E) Presença de DTM C) Ausência de DTM; O) Associação entre AOS e DTM; e S) Estudos observacionais (caso controles, transversais e coorte).

Critérios de inclusão:

Foram considerados estudos observacionais (caso-controle, transversais e de coorte) que investigaram a associação entre DTM e AOS em adultos. Nestes estudos, o diagnóstico da DTM deveria ter sido feito de acordo

com os Critérios de Diagnóstico de Pesquisa (RDC / TMD) ou Critérios de Diagnóstico (DC / TMD)^{7,8} e para o diagnóstico da AOS o uso de questionários validados (QV) e / ou polissonografia (PSG) tipo 1, tipo 2, tipo 3 ou tipo 4. Além disso, os estudos deveriam ter uma comparação com controles saudáveis. Não foi aplicada restrição de idioma, sexo ou tempo de publicação.

Critérios de exclusão:

Estudos em crianças ou adolescentes (< 18 anos); estudos em que a DTM não foi avaliada pelo RDC / TMD ou DC / TMD; estudos baseados exclusivamente em diagnóstico clínico da AOS; estudos sem grupo controle normal / saudável; estudos que não associaram DTM com AOS; estudos com dados incompletos; revisões da literatura, estudos de intervenção, cartas, relatos de casos e opiniões pessoais.

3.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Foram desenvolvidas estratégias nas seguintes bases de dados: EMBASE, Centro Latino-Americano e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS), LIVIVO, PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Uma busca adicional foi feita nas seguintes bases de literatura cinzenta: Google Scholar, Open Gray e Pro Quest. Além disso, foram realizadas buscas manuais na lista de referências dos artigos incluídos. Para aprimorar os resultados da pesquisa, seguindo as recomendações de Greenhalgh e Peacock³⁴, foram também consultados experts no assunto. Mais informações sobre operadores booleanos e combinações de termos (palavras-chaves) estão disponíveis Apêndice 1. Foi utilizado o software gerenciador de referências (EndNote X7, Thomson Reuters, Philadelphia, PA)³⁵ para a exportação, importação e remoção dos duplicados.

3.4 Seleção de estudo

O processo seletivo dos estudos foi realizado em duas fases. Na primeira fase, dois revisores (CAOM e CMRBM) examinaram independentemente e selecionaram artigos por meio da leitura dos títulos e resumos utilizando um software on line (Rayyan Qatar Computing Research Institute).³⁶ Os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram

excluídos. Na fase II, os estudos que não possuíam textos completos, ou seja os quais foram publicados apenas os resumos em anais e suplementos foram excluídos. Para os estudos restantes os revisores CAOM e CMRBM aplicaram os critérios de elegibilidade com a leitura do texto completo. Nos casos de discordância foi feita uma discussão consensual com o terceiro revisor (JSB).

3.5 Extração dos dados (seleção e codificação)

Um formulário de extração de dados foi desenhado e dois revisores (CAOM, CMBRM) coletaram os dados dos estudos elegíveis. Os dados foram comparados e em caso de discordâncias discutidos e decididos entre ambos e o terceiro revisor (JSB). Os dados coletados consistiram nos seguintes itens: autor/ano, amostra/local da pesquisa, idade, método de diagnóstico da DTM, método de diagnóstico da AOS, achados/ resultados, conclusões e desenho do estudo. Foram enviados e-mails aos autores correspondentes em caso de dados incompletos ou confusos no texto principal.

3.6 Risco de Viés

Para a análise do risco de viés foram utilizadas três listas de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute de acordo com os desenhos dos estudos - transversal, coorte e caso-controle³⁷. Dois revisores (CAOM e CMBMR) independentemente classificaram a qualidade de cada estudo incluído como “alto risco de viés” (quando o estudo obteve até de 49% “sim”), “moderado risco de viés” (quando o estudo obteve entre 50% a 69 % “sim”) e “baixo risco de viés” (quando o estudo obteve mais de 70% “sim”). Os dois revisores (CAOM, CMRBM) fizeram a conferência entre eles e o terceiro revisor (JSB) orientou a decisão nos casos de incertezas. Foi elaborada a tabela de análise de risco de viés utilizando a ferramenta da Cochrane RevMan 5.

3.7 Medidas de Efeito

O desfecho principal investigado foi a associação entre AOS e DTM. A medida de efeito considerou a razão de chance Odds Ratio (OR) em variáveis dicotômicas e o Intervalo de Confiança (IC) de 95%.

3.8 Síntese de resultados

A análise considerou a associação entre AOS e DTM. A estimativa do efeito resumido foi calculada como efeito OR com dados de grupos com AOS, grupos com DTM e um grupo controle para cada um. Forest plots foram gerados com o auxílio do software Review Manager, versão 5.4.

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada considerando características clínicas (diferenças em relação aos participantes, métodos diagnósticos, resultados), metodológicas (desenho, risco de viés) e estatísticas (efeito dos estudos) ou usando índices de inconsistência (I^2 um valor $> 50\%$ foi considerado indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos) e metanálise (MA) de efeito randômico foi aplicada. O nível de significância adotado foi de 5%.

3.9 Análise da certeza de evidência

A certeza da análise de evidências foi estabelecida por diferentes níveis de evidência de acordo com a análise de grupos pelo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Por consenso dos três revisores independentes (CAOM, CMBMR, JSB), a escala GRADE foi adaptada para domínios como avaliação indireta, inconsistência, imprecisão ou viés de publicação. Uma tabela constando o resumo dos achados foi gerado usando o software online (GRADE para o GDT)³⁸.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudo

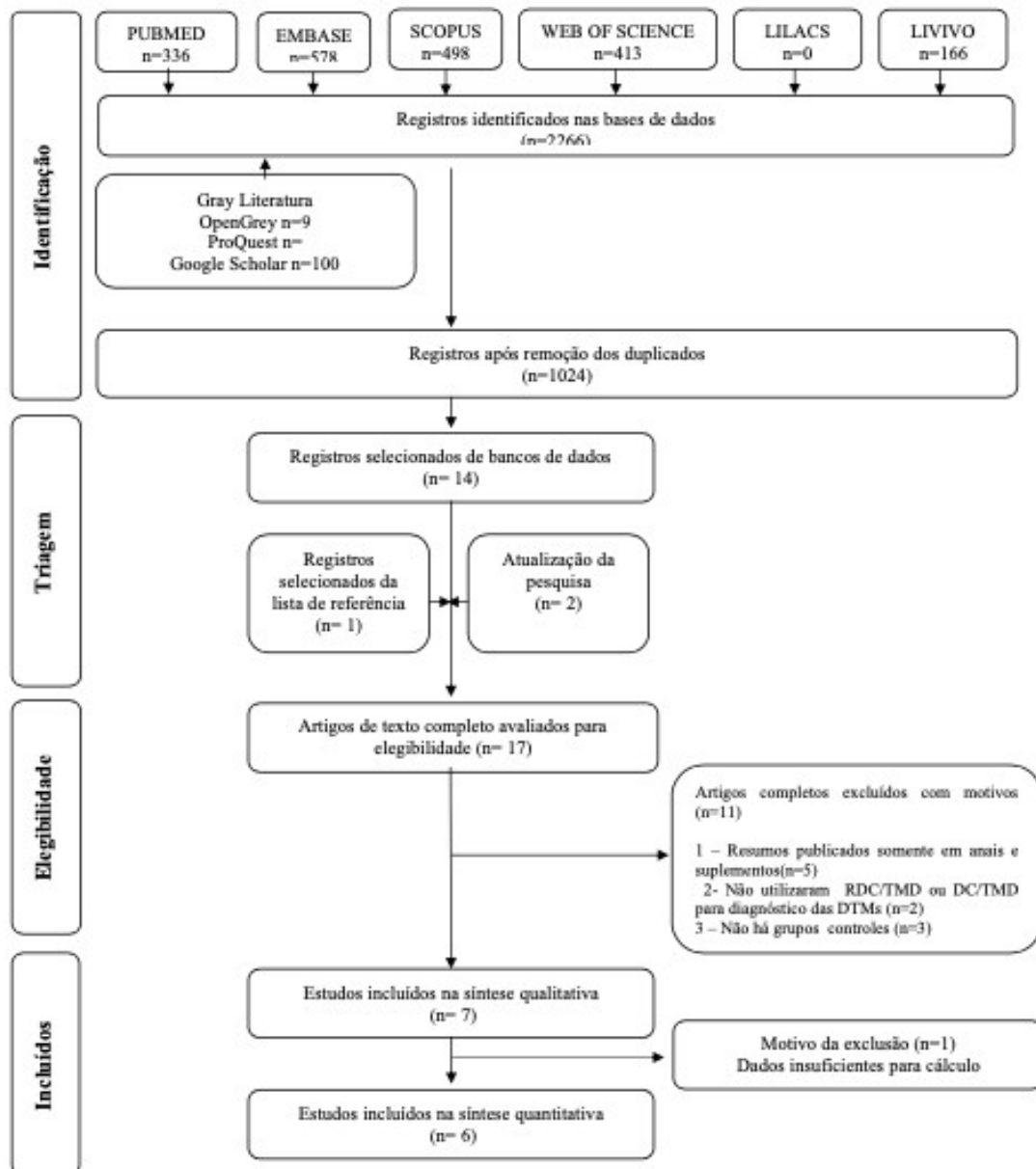
Em 21 de Janeiro de 2021, CAOM realizou a estratégia de busca conforme detalhado no item 3.3 deste documento. Em 22 de novembro de 2022 a pesquisa foi atualizada, utilizando o mesmo método de pesquisa inicial, exceto com relação à data, limitada a partir de novembro de 2021. Apesar do intervalo pequeno entre a primeira busca e a atualização, decidimos fazê-la uma vez que neste período foram publicados vários estudos e achamos pertinente avaliar a necessidade de atualizar os dados. Foram identificadas 2226 referências nas

principais bases de dados eletrônicas, e 109 estudos na literatura cinzenta. Destas, 1024 estudos permaneceram após a remoção dos registros duplicados. Um artigo foi incluído consultando as listas de referências em pesquisa manual destes estudos e dois artigos foram incluídos após a atualização da busca. Os especialistas não forneceram referências adicionais. Ao final da fase I, após a leitura de todos os resumos, 17 estudos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Na fase II, 5 estudos foram excluídos porque não possuíam textos completos, apenas resumos publicados em anais e suplementos (informação confirmada por email pelos autores). Após a leitura dos textos completos restantes, 7 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na RS e para a análise quantitativa permaneceram 6 estudos. Um fluxograma resumindo o processo sistemático de seleção e os motivos para exclusão são apresentados na Figura 1 e Apêndice 2.

4.2 Características dos estudos

Os estudos incluídos nesta RS foram publicados entre 2011 e 2022. Três estudos analíticos transversais, um conduzido na Itália,³⁹ e dois nos Estados Unidos da América (EUA)^{40,41}; dois estudos tipo coorte^{42,43}, conduzidos na Coreia do Sul⁴² e em Taiwan⁴³ respectivamente e ainda dois estudos caso–controles conduzidos nos EUA^{13,44}. Dois estudos^{39,43} seguiram o desenho I da estratégia PECOS e cinco estudos^{13,40–41,42,44} o desenho II. Em três estudos^{13,40,44} o diagnóstico da DTM foi feito de acordo com RDC/TMD⁷, e em quatro estudos^{39,41,42,43} de acordo com DC/TMD⁸. Um estudo⁴⁰ não foi incluído na MA devido à falta de dados para análise (não havia o número de pacientes com AOS e controles do total dos pacientes com DTM). Após solicitação destes dados por email, os autores responderam que não tinham estes números, pois foram excluídos da amostra pacientes com AOS previamente diagnosticada. Foi enviado email aos autores de um estudo⁴³ solicitando informações sobre os critérios diagnósticos da DTM uma vez que na metodologia constava que os dados foram coletados dos códigos 524.6 da CID-9-CM. O autor respondeu ter utilizado DC/TMD. Em outro estudo⁴⁴, também foi solicitado via email informações sobre o método de diagnóstico da AOS uma vez que o estudo

relatava a coleta dos dados pelo formulário de histórico de AOS. O autor confirmou o uso de itens do QSB. No geral, um total de 164.525 participantes foram adicionados na análise quantitativa. Com relação ao tamanho da amostra dos estudos incluídos na MA, a maior população de estudo abrangeu 159.643 indivíduos,⁴³ enquanto 82 participantes foram incluídos na menor amostra.²⁶



¹Adapted from PRISMA.

Figura 1. Diagrama de fluxo de pesquisa de literatura e critérios de seleção

A AOS foi avaliada por PSG e QV em dois artigos^{39,43} e nos outros quatro estudos, a avaliação da AOS foi feita apenas por QV^{13,41,42,44} (que sugere sinais e sintomas de AOS). Um resumo das características descritivas dos artigos incluídos é apresentado na Tabela 1.

4.3 Risco de viés nos estudos

Todos os estudos incluídos foram julgados como baixo risco de viés.³⁹⁻⁴⁴ Entretanto, cinco estudos não relataram claramente nenhum método de lidar com fatores de confusão, portanto considerados de alto risco de viés para este domínio.^{12,39,41,42,43} Apenas três estudos da RS utilizaram PSG para diagnóstico da AOS.^{39,40,43} Nos outros estudos a AOS foi diagnosticada por QV,^{40,41,42} sendo considerado alto risco de viés para este domínio. Mais informações sobre a avaliação risco de viés pode ser encontrada na Figura 2.

4.4 Resultados dos estudos

Alessandri-Bonetti et al³⁹, 2021, estudo transversal, 82 participantes, idade média 49.7 +- 10.5 dividiram a amostra em “pacientes com AOS” (diagnóstico PSG, Esse, QB) e “sem AOS (controle pareados por sexo e idade). Entre 41 pacientes com AOS, 21 pacientes (51%) apresentaram sinais e sintomas de DTM (critérios DC/TMD); na amostra sem AOS (n =41) 13 pacientes (32%) apresentaram DTM. Cefaleia atribuída a DTM e deslocamento de disco com redução foram os diagnósticos mais comuns e tiveram diferença estatisticamente significativo entre os dois grupos ($p = 0.05$, IC 95%). Foi utilizado o Teste “X squared” para comparar os resultados entre os grupos. Dubrovsky et al⁴⁰, 2014, estudo transversal, recrutaram 124 mulheres, idade 39.2 +-14.6, com DTM tipo dor miofascial e 46 mulheres controles pareadas por idade. Todas as pacientes foram submetidas a duas noites consecutivas de PSG e preencheram a escala Esse. Não houve diferença do IAH entre o grupo DTM (IAH= 3,7/h ± 6,6) e o grupo controle IAH (2,4/h ±3,9) $p=0,50$.

Tabela 1. Síntese das características descritivas dos estudos incluídos

Autor, Ano (País)	Amostra/ Local	Idade(anos)	Método de diagnóstico DTM	Método de diagnóstico AOS	Resultados	Conclusões	Desenho do estudo
Alessandri-Bonetti <i>et al</i> , 2021 (Italia)	41 pacientes AOS 41 controles pareados por sexo e idade Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital A. Gemelli	Pacientes AOS 49.7 ± 10.5 Grupo controle 50.3 ± 15.4	DC/TMD	• PSG • ESE • QB	- Pacientes que apresentaram sinais e/ou sintomas de DTM: 21 apneicos (51%) 13 controles: (32%). - Cefaleia atribuída a DTM e deslocamento de disco com redução foram os diagnósticos mais comuns, e tiveram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$), IC 95%.	- Prevalência de sinais e sintomas de DTM > pac. com AOS que controles. - Necessidade de uma estreita relação entre médicos do sono e Odontologia.	Estudo transversal
Dubrovsky <i>et al</i> , 2014 (EUA)	170 mulheres 124 pacientes com DTM MFP 46 controles pareados Faculdade de Odontologia Universidade de Nova Iorque (NYUCD)	39.2 ± 14.6	RDC/TMD Eixo I	• 2 noites PSG • ESE	- Não houve diferenças entre o IAH DTM (3,7 ± 3,6dp) e o controle IAH (2,4 ± 3,9) $p = 0,50$. - Pacientes com DTM > frequência de DRER - DTM (4,3 ± 4,3) e controles (2,8 ± 2,7) $p = 0,02$. (mantido após controle de confundidores IMC, idade e medidas de fragmentação do sono).	Dor miofascial por DTM foi associada a um leve aumento na fragmentação do sono e um aumento na frequência de eventos DRER.	Estudo Transversal
Lee Y <i>et al</i> , 2022 (Coréia do Sul)	503 pacientes com DTM crônica 118 controles pareados Departamento de Dor Orofacial e Medicina Oral da Kyung Hee Universidade Odontológica Hospital de Seoul	DTM: 33.10 ± 13.26 Grupo controle: 32.77 ± 12.95, 116 Mulheres	DC/TMD Eixo I	• PSQI • ESE • QSB	- Grupo DTM crônica: - pior qualidade de sono, mais prevalente (56%), associada à + idade, sexo feminino, dor miofascial e cefaleia atribuída a DTM e o n de subtipos de DTM. > probabilidade AOS - valor QSB total (1.77 ± 1.86 vs 1.53 ± 0,77, $p = 0.017$); + sintomas de AOS - escore total QSB ≥ 3 (alto risco de AOS)- 16,1% com DTM crônica vs 7,2% controles $p < 0,01$.	- Pacientes com DTM crônica apresentaram mais distúrbios do sono, inclusive AOS. - O sono de má qualidade foi associado a vários sintomas comórbidos. - A avaliação da qualidade do sono deve ser uma parte rotineira na avaliação de pacientes com DTM.	Estudo coorte retrospectivo

Tabela 1. Síntese das características descritivas dos estudos incluídos

Sanders <i>et al</i> , 2013 (EUA)	182 pacientes com DTM 1,534 controles	18 to 44	RDC/TMD	• PSQI (3 perguntas) • QSB (≥ 2 itens positivos) • relato de história de AOS	• 5,9% de todos os participantes (n = 102) tiveram alta probabilidade de AOS. • grupo com DTM 3 X mais chances de AOS (OR = 2,98; IC 95%, 1,77, 5,00) • O ajuste para possíveis fatores de confusão (idade, frequência cardíaca média e pressão arterial média) reforçou a associação (OR = 3,63; IC 95%, 2,03, 6,52).	• O estudo apoiou uma associação significativa de sintomas de AOS e DTM.	Caso-controle
Sanders <i>et al</i> , 2020 (EUA)	180 pacientes com DTM 465 controles	18-44	DC/TMD	• QSB • PSQI	• Sintomas de AOS foram associados a DTM (OR= 2,49 IC 95% 1.20, 5.07). • Esses sintomas eram mais prováveis de ocorrer com quatro outras CCDSSs): dor de cabeça, síndrome do intestino irritável, dor lombar e fibromialgia	• Essas associações enfatizam a importância dos distúrbios do sono em múltiplos CCDSSs.	Transversal
Wu Ju-Hui <i>et al</i> , 2020 (Taiwan)	Braço A do estudo: pacientes com suspeita de AOS: 10.408; Controles: 104.080 Braço B do estudo: pacientes com AOS: 4105; Controles: 41.050 Banco de Dados Longitudinal de Seguros de Saúde 2005 (LHID2005)	Braço A: 47.8 Braço B: 47.6	DC/TMD	• Braço A: Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação o Clínica (CID-9-CM) de 780.51, 780.53 e 780.57 • Braço B: PSG	• Pacientes com AOS taxa de incidência significativamente > de DTM = 2.5 IC 95% 2.3–2.7, p < 0,0001) . taxa de risco ajustada = 2,5 [1,7–3,7], p < 0,0001). • Braço de estudo A mostrou resultados semelhantes às análises no braço de estudo B • Após ajuste para sexo, idade e comorbidades, a AOS permaneceu um fator de risco independente para o desenvolvimento de DTM.	• Este estudo confirmou uma incidência aumentada de DTM em pacientes com AOS. Ao tratar pacientes com DTM, os dentistas devem prestar muita atenção à possível AOS subjacente.	Estudo coorte Retrospectivo

Legenda:

RDC- Diagnóstico de Critérios de Pesquisa; DC – Critérios Diagnósticos; DTM- Disfunção Temporomandibular; AOS- Apneia Obstrutiva do Sono; DMF- Dor Miofascial; PSQI- Índice de qualidade do Sono de Pittsburg; ESE- Escala de Sonolência de Epworth; QSB- Questionário Stop Bang; QB- Questionário de Berlin; PSG- Polissonografia; EEDS- Entrevista Estruturada para Distúrbios do Sono; IAH- Índice de Apneia e Hipoapneia; DRER: Despertar relacionado ao esforço respiratório; CCDSSs- Condições Crônicas Dolorosas Sobrepostas.

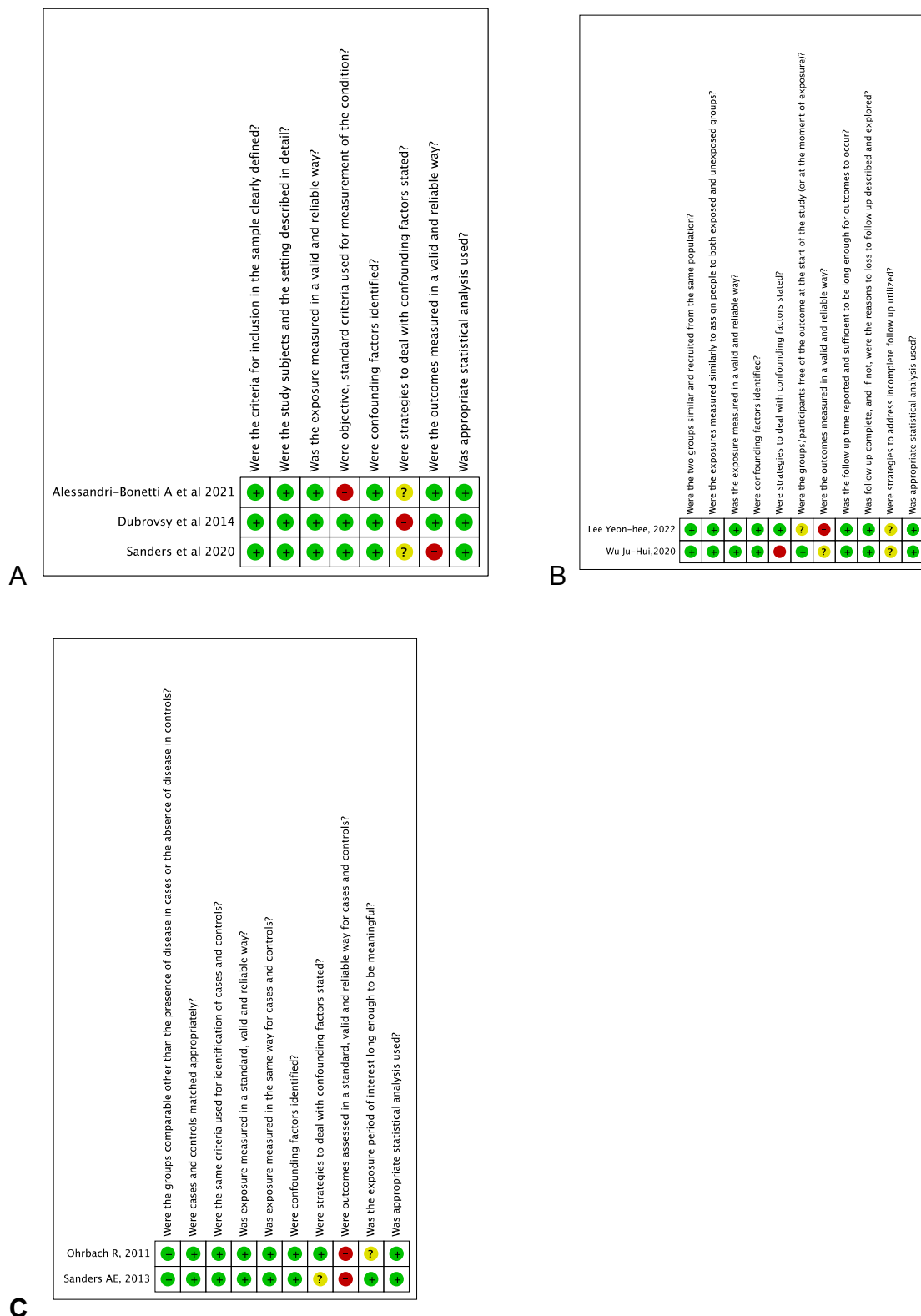


Figura 2 – Sumário do risco de viés utilizando a ferramenta de avaliação e revisão de metanálise do Instituto Joanna Briggs: A) Estudos Analíticos Transversais; B) Estudos Tipo Coorte; C) Estudos Caso-controles.

Dubrovsky et al⁴⁰, 2014, estudo transversal, recrutaram 124 mulheres, idade 39.2 $\pm$ 14.6, com DTM tipo dor miofascial e 46 mulheres controles pareadas por idade. Todas as pacientes foram submetidas a duas noites consecutivas de PSG e preencheram a escala Esse. Não houve diferença do IAH entre o grupo DTM (IAH= 3,7/h $\pm$ 6,6) e o grupo controle IAH (2,4/h $\pm$ 3,9) $p=0,50$. Entretanto, pacientes com DTM apresentaram maior frequência de eventos Despertar Relacionado a Esforço Respiratório (DRER): DTM (4,3/h $\pm$ 4,3) e controles (2,6/h $\pm$ 2,7) $p=0,02$; mantido após o controle estatístico de Índice de Massa Corporal (IMC), idade e medidas de fragmentação do sono. Este estudo foi excluído da MA uma vez que os autores não obtiveram número de pacientes com AOS e sem AOS nos grupos com DTM. Para analisar a relação entre dor miofascial e sono apenas em casos de DTM, cada variável PSG foi tratada como um resultado de desfecho em modelos paralelos de regressão múltipla que continham as classificações de dor como variáveis explicativas e ajustadas para IMC e idade. O teste de Fisher foi usado para comparar casos e controles com DTM quanto aos critérios de exclusão e uso de medicamentos. O nível de significância de 0,05 foi utilizado para todas as análises.

Lee Y et al⁴², 2022, estudo coorte retrospectivo, incluíram 503 pacientes com DTM crônica (critério DC/TMD) e 118 controles pareados por sexo e idade, idade 33.10 $\pm$ 13,26. Os pacientes com DTM crônica tiveram pior qualidade de sono em comparação aos controles. A diminuição da quantidade do sono foi associada à idade avançada, sexo feminino, subtipos específicos de diagnóstico de DTM, incluindo dor miofascial, cefaleia atribuída a DTM e o número de diagnósticos de DTM por indivíduo. O valor total do QSB foi significativamente maior nos pacientes com DTM que nos controles saudáveis (1.77 $\pm$ 1.86 vs 1.53 $\pm$ 0,77, $p= 0.017$). Em comparação com controles saudáveis, os pacientes com DTM crônica apresentaram mais sintomas de AOS - escore total QSB ≥ 3 (equivale a alto risco de AOS): 16,1% com DTM crônica vs 7,2% controles $p < 0,01$. O Teste qui-quadrado analisou as diferenças entre os grupos para variáveis categóricas e teste t e análise de variância (ANOVA) unidirecional com teste post-hoc de Tukey para variáveis numéricas. Análise de regressão

logística múltipla para determinar o risco relativo de má qualidade do sono. Nível de significância de um valor-p foi definido em menos de 0,05.

Orbach et al⁴⁴, 2011, estudo caso-controle, selecionaram 185 pacientes com DTM (diagnóstico DC/DTM) e 1633 controles, idade – 18 a 44 a. A AOS (diagnóstico por QV) estava presente em 6,3% dos pacientes com DTM em comparação com 2,4% do controle (OR= 3,2; IC 95%,1,6-6,4). A relação entre os escores e a ocorrência de DTM foram expressos como odds ratio, calculados a partir de um modelo de regressão logística binária e o local do estudo foi uma covariável. O valor P foi calculados sem ajuste para testes múltiplo.

Anderson et al¹³, 2013, estudo caso-controle, selecionaram 182 pacientes com DTM (diagnóstico RDC/TMD) e 1534 controles, idade –8 - 44 a. . 5,9% de todos os participantes (n = 102) tiveram alta probabilidade de AOS (diagnóstico pelo PSQI,QSB). Em comparação com controles, os casos crônicos de DTM tiveram três vezes maiores chances de AOS (OR ajustado = 2,98; IC 95% 1,77- 5,00). O ajuste para possíveis fatores de confusão (idade, frequência cardíaca média e pressão arterial média) reforçou a associação (OR = 3,63; IC 95% 2,03, 6,52). Modelo de regressão logística estimou OR e IC de 95% para DTM crônica.

Anderson et al²⁸, 2020, estudo transversal, idade –8 - 44 a, incluíram 180 pacientes com DTM (diagnóstico DC/TMD) e 465 controles. Sintomas de AOS (diagnóstico por QSB e PSQI) foram associados a DTM (OR= 2,49 IC 95% 1.20, 5.07), sobretudo quando concomitantemente associado a quatro outras condições crônicas sobrepostas (CCDSs): dor de cabeça, síndrome do intestino irritável, dor lombar e fibromialgia.

Wu Ju-Hui et al⁴³ 2020, estudo coorte retrospectivo, idade média 47.8, realizaram um estudo em dois segmentos: no segmento “A” participaram 10.408 pacientes com possível quadro de AOS (diagnóstico subjetivo AOS) e 104.080 controles. Já no segmento “B” foram 4105 pacientes com AOS (diagnóstico com PSG) e 41.050 controles. Utilizou-se a taxa de razão de incidência (TRI) para comparar as taxas de incidência de DTM (diagnóstico DC/TMD) em ambos os segmentos de estudo e foram estimados os intervalos de confiança (IC) de 95% das TRIs. A incidência cumulativa de DTM foi estimada com o método de Kaplan-Meier e comparada com o teste de log-rank. Análises multivariadas de regressão

de Cox foram usadas para identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de DTM em pacientes com AOS. O nível de significância estatística foi definido valor p inferior a 0,05. Os pacientes com AOS apresentaram significativamente maior incidência de DTM que os controles (2.5 IC 95% 2.3–2.7 $p < 0,0001$). A análise multivariada revelou AOS como um fator de risco independente para o desenvolvimento de DTM (taxa de risco ajustada = 2,5 IC 95% 1,7–3,7, $p < 0,0001$). Os resultados das análises foram semelhantes entre os dois segmentos “A” e “B”. Após ajuste para sexo, idade e comorbidades, a AOS permaneceu como um fator de risco independente para o desenvolvimento de DTM.

4.5 Síntese de resultados

Uma MA de associação foi realizada incluindo seis estudos, dois tipos coorte^{42,43}, um caso – controle⁴⁴ e três estudos transversais.^{13,39,41} Um estudo⁴⁰ incluído na RS foi excluído da MA devido a dados insuficientes uma vez que os autores relataram via email a ausência dos dados solicitados. Foi utilizado o método de análise de Mantel-Haenszel. Além da MA englobando todos os seis estudos incluídos, foi feita ainda análise quantitativa separando os estudos por métodos diagnósticos da AOS, uma MA dos estudos que utilizaram PSG e QV^{39,43} e outra incluindo os estudos que utilizaram somente QV.^{13,41,42,43} Como grande parte da amostra da MA foi coletada de um único estudo⁴³, fato que poderia afetar a confiabilidade dos resultados, foi feita ainda outra MA (análise de sensibilidade) excluindo este estudo.

Os dados da MA dos seis estudos incluídos da MA mostraram uma associação positiva (OR=2,61; IC 95% = 2,31,2,95) entre AOS e DTM. Os valores baixos para os testes I^2 (0%) e Tau^2 (0,00) sugerem que estes estudos eram homogêneos em seu tamanho de efeito relatado (Figura 3).

Os resultados da MA dos estudos que utilizaram PSG e QV^{39,43} mostraram uma associação positiva de AOS em pacientes com DTM (OR= 2,74; IC 95%= 2,11, a 3,57). Os valores baixos para os testes I^2 (0%) e Tau^2 (0,00) sugerem que estes estudos eram homogêneos em seu tamanho de efeito relatado (Figura 4)

Na MA dos estudos^{13,41,42,43,44} que utilizaram apenas QV, as diferenças nas razões de chance de AOS em pacientes com DTM favoreceram uma associação positiva (OR = 2,55; IC 95% = 2,22 a 2,92). Os valores baixos para os testes I^2 (0%) e Tau^2 (0,00) sugerem que estes estudos eram homogêneos em seu tamanho de efeito relatado (Figura 5).

Uma outra MA excluindo o estudo de maior população revelou ainda assim associação positiva de AOS em pacientes com DTM (OR= 2.48; IC= 95% 1.93,3.18). Os valores baixos para os testes I^2 (0%) e Tau^2 (0,00) sugerem que estes estudos eram homogêneos em seu tamanho de efeito relatado. (Figura 6).

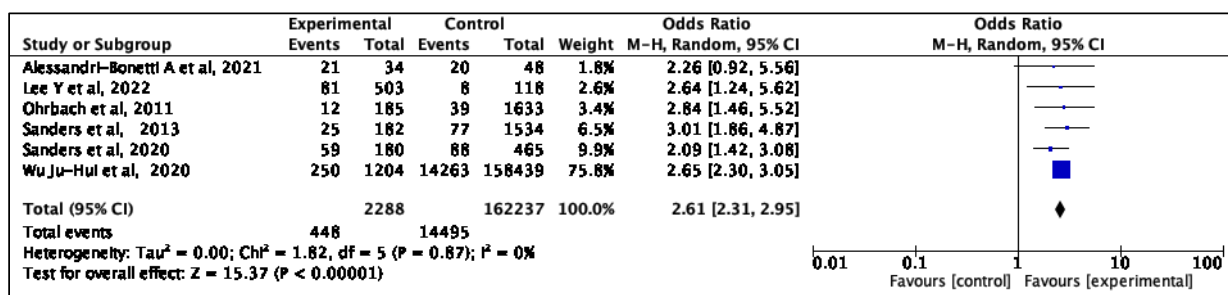


Figura 3. Meta-análise AOS e DTM – todos os estudos incluídos

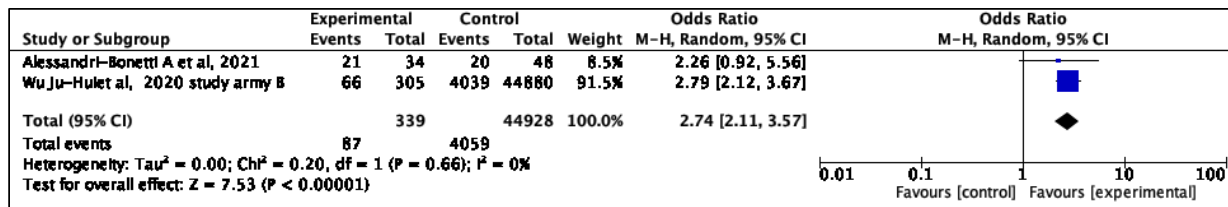


Figura 4. Meta-análise AOS e DTM - estudos PSG e QV

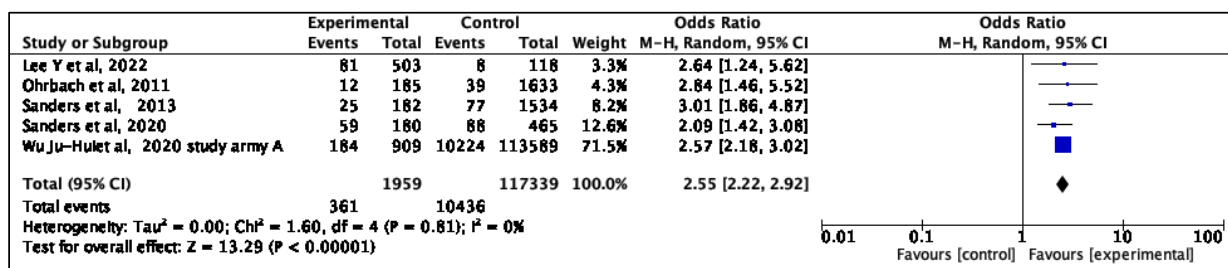


Figura 5. Meta-análise AOS e DTM - estudos com apenas QV.

Figura 6. Meta-análise AOS e DTM – Análise de sensibilidade.

Figura 5. Meta-análise AOS e DTM - estudos com apenas QV.

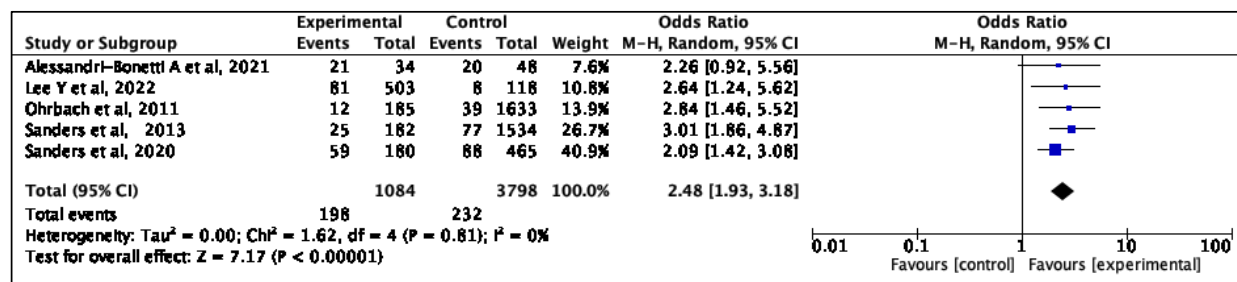


Figura 6. Meta-análise AOS e DTM – Análise de sensibilidade.

6 Análise da certeza de evidência

A análise da certeza de evidência foi considerada moderada de acordo com os critérios GRADE. As razões para a certeza moderada foi o domínio inconsistência (utilização de diferentes métodos de diagnóstico da AOS, caracterizando a heterogeneidade clínica) Tabela 2.

Considerando somente o subgrupo dos estudos que utilizaram PSG e QV a certeza da evidência é alta. Mais informações podem ser encontradas na Tabela 3.

Tabela 2. Análise da certeza da evidência todos os estudos.

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Com DTM	Sem DTM	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) método diagnóstico PSG e QV												
6	estudos observacionais	Não grave	Grave ^a	não grave	Não grave	forte associação gradiente dose resposta	477/2288 (20.8%)	14471/162237 (8.9%)	OR 3.06 (1.72 to 5.44)	Mais 141 por 1.000 (de mais 5 a mais 258)	⊕⊕⊕ ○ Moderada	CRÍTICA

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio

Explicações: a AOS foi diagnosticada por PSG e QV (padrão ouro para diagnóstico AOS) em apenas dois artigos e nos outros artigos o diagnóstico AOS foi feito por apenas QV (sugerem sinais e sintomas de AOS)

Tabela 3. Análise da certeza da evidência agrupando os estudos pelo método de diagnóstico da AOS.

Certeza da evidencia						Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Com DTM	Sem DTM	Relativo (95% IC)		

AOS avaliada por PSG

2	Estudos observacionais	Não grave	Não Grave	Não grave	Não grave	Forte associação gradiente dose resposta	271/1238 (21.9%)	14283/15848 7 (9.0%)	OR 2.64 (2.30 a 3.03)	Mais 117 por 1.000 (de mais de 95 a mais 141)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
								0.0%		Menor 0 por 1.000 (menor 0 a menor 0)		

AOS avaliada por QV

4	Estudos observacionais	não grave	Não grave	grave	Não grave	forte associação com o gradiente dose resposta	206/1050 (19.6%)	188/3750 (5.0%)	OR 3.34 (1.18 to 9.48)	100 more por 1.000 (from 8 more to 283 more)	⊕⊕⊕ ○ Moderada	CRÍTICA
---	------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--	------------------	-----------------	------------------------	--	----------------------	---------

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio

Explicações: a. A AOS não foi avaliada por PSG (o padrão-ouro para o diagnóstico de AOS)

4.7 Validade externa e interna dos achados

Todos os estudos tiveram amostras de conveniência, uma vez que os indivíduos foram recrutados em clínicas privadas, hospitais ou universidades e, portanto, deve-se ter cuidado ao extrapolar os resultados para a população em geral. Vale ressaltar que dos 6 estudos incluídos na MA, metade da amostra (3 estudos^{13,41,44}) abrangeram participantes dos EUA podendo ser um fator confundidor para estender os resultados para a população em geral.

Os estudos incluídos foram considerados heterogêneos devido às diferentes ferramentas utilizadas para o diagnóstico da AOS. Além disso, a maioria dos estudos incluídos não relatou a calibração dos pesquisadores para avaliação da DTM pelo RDC e DC/TMD, bem como não classificou o subtipo de DTM da população avaliada. Assim, a validade interna de todos os estudos pode ser considerada questionável. A padronização dos métodos de diagnóstico e calibração destes se faz necessário para validar futuros estudos relacionados.

5 DISCUSSÃO

O objetivo desta RS e MA foi investigar a possível associação entre DTM e AOS em adultos. De acordo com os resultados obtidos na análise quantitativa os pacientes com DTM apresentaram associação significativa com AOS. Na primeira MA que incluiu todos os estudos, foi verificada associação positiva entre DTM e AOS, OR= 2.61. Os resultados das MAs agrupando os estudos separadamente pelo método de diagnóstico da AOS confirmaram este achado, sendo que nos estudos que utilizaram PSG e QV o OR foi de 2,74 e nos estudos com apenas QV o OR foi de 2.55. E na análise de sensibilidade que excluiu o estudo de maior população ⁴³, ainda assim a associação positiva de AOS em pacientes com DTM (OR= 2.48). Assim, a presença de DTM aumentou em aproximadamente 2,61 vezes as chances do paciente com DTM apresentar AOS quando comparadas a pacientes sem DTM. Porém devemos ter cautela na interpretação destes resultados devido à moderada qualidade de evidência e o número reduzido dos estudos incluídos.

Uma vez que os estudos foram heterogêneos em relação aos métodos de diagnóstico da AOS, foram realizadas duas MAs agrupando os estudos separadamente pelo método diagnóstico, isso porque o método de diagnóstico padrão ouro para AOS é a PSG realizada em laboratório do sono, por no mínimo seis horas, sob a supervisão de técnico treinado, enquanto QV, como o Questionário de Berlim (QB), o Questionário Stop Bang (QSB), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Escala de Sonolência de Epworth (ESE), são considerados formas de triagem de indivíduos com suspeita de AOS.⁴⁵

A maioria dos estudos incluídos^{13,41,43,44} utilizou somente a classificação geral “DTM”, sem especificação dos subtipos de acordo com os critérios de classificação RDC ou DC/TMD^{7,8}. Somente três estudos ^{39,40,42} mencionaram algum subtipo da DTM nos resultados. A individualização dos resultados por subtipos de DTM é muito importante, uma vez que cada subtipo apresenta critérios de diagnóstico e características clínicas diferentes que justificariam uma investigação individualizada da associação com a AOS. Outro

ponto de reflexão importante é que 3 dos 6 estudos incluídos na MA foram feitos nos EUA o que limita a extrapolação dos dados para a população mundial,

Nossos achados positivos desta associação estão de acordo com estudos anteriores.^{16,22,27,29,30,46,49,50,52} Em um estudo transversal⁴⁶ com 53 pacientes com DTM (diagnosticados pelo RDC/TMD), 89% preencheram os critérios para pelo menos um distúrbio do sono e 43,4% foram diagnosticados com 2 ou mais distúrbios do sono e destes 28,4% com AOS (método de diagnóstico PGS e QV). Altas taxas foram encontradas para Insônia e AOS nesta amostra. Devido à prevalência do sexo feminino, jovens (idade média de 33,6) e o IMC relativamente baixo da amostra, a alta taxa de 28,4% sugere que a AOS provavelmente está bem acima dos níveis esperados ou previstos em pacientes com DTM. Entretanto, sendo um estudo transversal, com amostra reduzida e ausência de grupo controle é preciso cautela para interpretação dos resultados. Outro estudo transversal²⁷ abordando o tema, encontrou alta prevalência da DTM em pacientes encaminhados para terapia com aparelhos orais. O diagnóstico da AOS foi estabelecido usando critérios clínicos e de PSG. No entanto, o número reduzido da amostra, a falta de um grupo de controle e a ausência de estatísticas de associação foram fatores limitantes do estudo. Uma revisão sistemática²⁹ investigou a associação entre DTM com Bruxismo do Sono, Qualidade do Sono e AOS em indivíduos adultos. Diferente do nosso estudo, foram incluídos estudos de prevalência sem grupo controle e não foi possível fazer a análise quantitativa dos estudos incluídos. Os resultados apontaram correlação inconclusiva e não clara entre DTM com AOS. Ainda, outra RS também publicada recentemente³⁰, abordou a associação entre AOS e DTM como no nosso estudo. Porém, a busca na literatura foi realizada em apenas duas bases de dados, Scopus e PubMed, apenas 158 artigos foram incluídos para a fase I, não foi possível fazer a análise quantitativa dos estudos incluídos e os resultados foram inconclusivos. A nossa investigação foi abrangente pois foram acessadas seis bases de dados e três bases da literatura cinzenta e incluídos inicialmente 1024 estudos.

Diante deste contexto, fica o questionamento sobre os mecanismos fisiopatológicos que permeiam esta associação AOS e DTM. Existe uma relação

de mão dupla, um círculo vicioso com influências mutuamente interferentes: uma noite de sono insatisfatório é seguida por um dia de aumento da dor, que é seguido por uma noite de sono não reparador e desconforto no sono matinal.¹⁶ A privação do sono parece ter um efeito de desativação de vários sistemas com propriedades predominantemente analgésicas, enquanto sistemas com propriedades predominantemente hiperalgésicas são ativados.^{47,48} Um estudo longitudinal¹⁴ visando identificar a relação entre a má qualidade do sono e DTM dolorosa, aponta que a qualidade do sono piora antes do início da DTM dolorosa em indivíduos inicialmente saudáveis (risco 73% maior). O grupo controle que permaneceu livre de DTM não apresentou alteração na qualidade subjetiva do sono. Indivíduos que relataram má qualidade subjetiva do sono no início do estudo, tiveram duas vezes mais chances de desenvolverem DTM que os bons dormidores (OR = 2,04).

Investigando a literatura sobre os mecanismos moleculares que levam à modulação nociceptiva da AOS na DTM, estudos sugerem^{22,49,50} que existe uma soma da influência da fragmentação de sono, hipoxemia noturna, mediadores inflamatórios e marcadores de hipóxia, por exemplo, HIF-1 α nos neurônios nociceptivos e nas vias de transmissão nociceptiva. A fragmentação do sono parece aumentar a sensibilidade à dor por meio de mediadores inflamatórios⁵⁰⁻⁵³. Com relação à hipoxemia noturna, a exposição crônica à hipóxia intermitente levaria ao estresse oxidativo que envolve um esquema complexo de interações positivas entre a regulação positiva do fator-1 alfa induzível por hipóxia (HIF-1 α) e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pelas mitocôndrias. Tal ambiente oxidativo poderia facilitar potencialmente o processo de transdução e transmissão da dor resultando em sensibilização periférica e central à dor.²² Um estudo com 60 adultos que investigou o papel da AOS (diagnóstico PSG) na gravidade da dor orofacial e na função mandibular em pacientes com dor crônica por DTM encontrou correlações significativas entre o número de pontos dolorosos nos músculos mastigatórios e o índice de dessaturação de oxigênio. Estes resultados demonstram que a hipoxemia noturna em pacientes com DTM dolorosa pode ter associação com aumento da sensibilidade à dor, alteração da via inibitória

descendente da dor e influência no desenvolvimento de sensibilização periférica e central, sobretudo em DTM muscular.⁵⁴

É necessária cautela para extrapolar os resultados desta RS e MA para populações pois, a maioria dos estudos incluídos utilizou apenas questionários validados para o diagnóstico da AOS. Além disso não houve especificação dos subtipos da DTM associada à AOS, somente a abrangência geral da DTM. Ainda, metade dos estudos incluídos na MA foram realizados nos EUA, fato que limita a extrapolação dos dados para a população mundial. Outro ponto é que a maioria dos artigos incluídos foram estudos transversais, nos quais fatores confundidores são recorrentes pois não há intervenções. Além do mais, o número reduzido dos estudos elegíveis minimiza a força da evidência. Futuros estudos prospectivos utilizando medidas objetivas para diagnóstico da AOS, especificando a associação da AOS nos subtipos da DTM, com populações demográficas mais heterogêneas e com amostras mais robustas serão fundamentais para consolidação destes resultados.

Entretanto, independente das limitações, os achados encontrados nesta RS devem ser considerados no diagnóstico e tratamento da AOS e DTM. Assim, a triagem de AOS utilizando QV deve ser parte rotineira da avaliação diagnóstica de pacientes com DTM. É muito importante a investigação dos fatores associados e não somente a causa principal para o correto diagnóstico e tratamento da DTM.

6. CONCLUSÃO

Baseado na certeza de evidência moderada, os resultados da análise quantitativa revelaram que os pacientes com DTM apresentaram associação estatisticamente significativa com AOS independente do método de diagnóstico da AOS. Assim, triagem de AOS deve ser parte rotineira da avaliação diagnóstica de pacientes com DTM.

REFERÊNCIAS*

1. De Leeuw R, Klasser GD Differential diagnosis and management of TMDs. In De Leeuw R, Klasser GD. **Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management/American Academy of Orofacial Pain**. 6 ed. Quintessence Publishing Co, Inc.: Hanover Park, IL, USA, 2018. p. 143–207.
2. Su N, Visscher CM, van Wijk AJ, Lobbezoo F, van der Heijden GJ. A Prediction Model for Types of Treatment Indicated for Patients with Temporomandibular Disorders. **J. Oral Facial Pain Headache**. 2019, 33. <https://doi.org/10.11607/ofph.2076>
3. Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: Review of mechanisms and clinical manifestations. **J. Orofac. Pain** 2001;15:117–145.
4. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2011;112(4):453-462. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.021>
5. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**. 2021 Feb;25(2):441-453. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w>
6. National Institute of Dental and Craniofacial Research. Facial Pain. 2018. [internet] available from: [https:// www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain](https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain)
7. Dworkin S F, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. **J. Craniomandib. Disord**. 1992;6:301–355. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>
8. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP L. 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 dagger. **J. Oral Facial Pain Headache** 2014, 28, 6–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.002>

9. Mixner W, Diatchenko L, Dubner R, Filling RB, Greenspan JD, Knott C, et al. Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study; the OPPERA study. **J Pain.** 2011;12(11 Supl);T4-11.e1-2 <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.002>
10. Macfarlane TV, Glenny AM, Worthington HV. Systematic Review of population based epidemiological studies of Orofacial pain. **JDent.**2001;29(7):451-67. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(01\)00041-0](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(01)00041-0)
11. List, T.; Jensen, R.H. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. **Cephalalgia** 2017, 37, 692–704. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(01\)00041-0](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(01)00041-0)
12. Dreweck FDS, Soares S, Duarte J, Conti PCR, De Luca Canto G, Luís Porporatti A. Association between painful temporomandibular disorders and sleep quality: A systematic review. **J Oral Rehabil.** 2020 Aug;47(8):1041-1051. <https://doi.org/10.1111/joor.12993>
13. Sanders AE, Essick GK, Fillingim R, Knott C, Ohrbach R, Greenspan JD, et al. Sleep apnea symptoms and risk of temporomandibular disorder: OPPERA cohort. **J Dent Res.** 2013;Jul;92(7 Supl):70S-7S. <https://doi.org/10.1177/0022034513488140>
14. Sanders AE, Akinkugbe AA, Bair E, Fillingim RB, Greenspan JD, Ohrbach R, et al. Subjective Sleep Quality Deteriorates Before Development of Painful Temporomandibular Disorder. **J Pain.** 2016;Jun;17(6):669-77. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.004>
15. Sanders AE, Akinkugbe AA, Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Maixner W, et al. Causal Mediation in the Development of Painful Temporomandibular Disorder. **J Pain.** 2017;Apr;18(4):428-436. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.003>
16. Osiewicz M, Lobbezoo F, Ciapała B, Pytko-Polończyk J, Manfredini D. Pain predictors in a population of temporomandibular disorders patients. **J Clin Med** 2006;9(2):452. <https://doi.org/10.3390/jcm9020452>
17. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications.

<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>

18. Landmark T, Dale O, Romundstad P, Woodhouse A, Kaasa S, Borchgrevink PC. Development and course of chronic pain over 4 years in the general population: the HUNT pain study. **Eur J Pain** 2018; 22:1606–16. <https://doi.org/10.1002/ejp.1243>
19. Lavigne GJ, Sessle BJ. The neurobiology of orofacial pain and sleep and their interactions. **J Dent Res.** 2016;95(10):1109-1116. <https://doi.org/10.1177/0022034516648264>
20. Benoliel R, Zini A, Zakuto A, et al. Subjective sleep quality in temporomandibular disorder patients and association with disease characteristics and oral health-related quality of life. **J Oral Facial Pain Headache.** 2017;31:313-322. <https://doi.org/10.11607/ofph.1824>
21. Rener-Sitar K, John MT, Pusalavidyasagar SS, Bandyopadhyay D, Schiffman EL. Sleep quality in temporomandibular disorder cases. **Sleep Med.** 2016;25:105-112. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.031>
22. Doufas AG, Tian L, Davies MF, Warby SC. Nocturnal intermittent hypoxia is independently associated with pain in subjects suffering from sleep-disordered breathing. **Anesthesiology.** 2013; Nov;119(5):1149-62. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a951fc>
23. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. **Lancet.** 2014; 383(9918):736-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)
24. Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. **Oxid Med Cell Longev.** 2014;2014:985258. <https://doi.org/10.1155/2014/985258>
25. Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. **Sleep.** 2000;23(3):369-81. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.3.1d>

26. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JÁ, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Med.** 2010;11(5):441-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
27. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrighi NY, Nascimento LS, Dal'Fabbro C, et al. Prevalence of temporomandibular disorders in obstructive sleep apnea patients referred for oral appliance therapy. **J Orofac Pain.** 2009; Fall;23(4):339-44. PMID: 19888485
28. Roithmann CC, Silva CAGD, Pattussi MP, Grossi ML. Subjective sleep quality and temporomandibular disorders: Systematic literature review and meta-analysis. **J Oral Rehabil.** 2021; Dec;48(12):1380-1394. <https://doi.org/10.1111/joor.13265>
29. Al-Jewair T, Shibeika D, Ohrbach R. Temporomandibular Disorders and Their Association with Sleep Disorders in Adults: A Systematic Review. **J Oral Facial Pain Headache.** 2021;Winter;35(1):41-53. <https://doi.org/10.11607/ofph.2780>
30. Kang JH, Lee JK. Associations between obstructive sleep apnea and painful temporomandibular disorder: a systematic review. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.** 2022;Oct 31;48(5):259-266. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2022.48.5.259>
31. Moher Det al Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev.** 2015;Jan1;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
32. Booth A, Clarke M, Ghera D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. **Lancet.** 2011;377(9760):108–109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60903-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60903-8)
33. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ.** 2021 Mar 29;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

34. Greenhalgh T, Peacock R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. **BMJ**. 2005; 331(7524):1064–1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.38636.593461.68>
35. Reuters T. EndNote X7. Philadelphia: Thomson Reuters; 2013.
36. Ouzzani MA-O, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**. 2016;5:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
37. Institute JB. JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Adelaide: The Joanna Briggs Institute; 2016. https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf
38. Manheimer E. Summary of Findings Tables: presenting the main findings of cochrane complementary and alternative medicine related reviews in a transparent and simple tabular format. **Glob Adv Health Med**. 2012;1(1):90–91. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.1.1.015>
39. Alessandri-Bonetti A, Scarano E, Fiorita A, Cordaro M, Gallenzi P. Prevalence of signs and symptoms of temporo-mandibular disorder in patients with sleep apnea. **Sleep Breath**. 2021; Dec;25(4):2001-2006. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02337-9>
40. Dubrovsky B, Raphael KG, Lavigne GJ, Janal MN, Sirois DA, Wigren PE, et al. Polysomnographic investigation of sleep and respiratory parameters in women with temporomandibular pain disorders. **J Clin Sleep Med**. 2014 Feb 15;10(2):195-201. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3452>
41. Sanders AE, Greenspan JD, Fillingim RB, Rathnayaka N, Ohrbach R, Slade GD. Associations of Sleep Disturbance, Atopy, and Other Health Measures with Chronic Overlapping Pain Conditions. **J Oral Facial Pain Headache**. 2020 Suppl;34:s73-s84. <https://doi.org/10.11607/ofph.2577>
42. Lee YH, Auh QS, An JS, Kim T. Poorer sleep quality in patients with chronic temporomandibular disorders compared to healthy controls. **BMC**

<https://doi.org/10.1186/s12891-022-05195-y>

43. Wu JH, Lee KT, Kuo CY, Cheng CH, Chiu JY, Hung JY, Hsu CY, Tsai MJ. The Association between Temporomandibular Disorder and Sleep Apnea-A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Int J Environ Res Public Health**. 2020 Aug 30;17(17):6311. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176311>
44. Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, et al Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. **J Pain**. 2011 Nov;12(11 Suppl):T27-45. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.09.001>
45. Berry R, Quan S, Abreu A. The AASM manual of for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Darien: AASM; 2020.
46. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. **Sleep**. 2009 Jun;32(6):779-90. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.6.779>
47. Landmark T, Dale O, Romundstad P, Woodhouse A, Kaasa S, Borchgrevink PC. Development and course of chronic pain over 4 years in the general population: the HUNT pain study. **Eur J Pain** 2018; 22:1606–16. <https://doi.org/10.1002/ejp.1243>
48. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. **Neuropsychopharmacology**. 2020;Jan;45(1):205-216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>
49. Kaczmarek P, Karuga FF, Szmyd B, Sochal M, Białasiewicz P, Strzelecki D. The Role of Inflammation, Hypoxia, and Opioid Receptor Expression in Pain Modulation in Patients Suffering from Obstructive Sleep Apnea. **Int J Mol Sci**. 2022 Aug 13;23(16):9080. <https://doi.org/10.3390/ijms23169080>

50. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M., Roth T. Sleep Loss and REM Sleep Loss Are Hyperalgesic. **Sleep.** 2006, 29, 145–151. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.145>
51. Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, Miracca G, Yamamoto M, Scammell TE. Decreased Alertness Due to Sleep Loss Increases Pain Sensitivity in Mice. **Nat. Med.** 2017, 23, 768–774. <https://doi.org/10.1038/nm.4329>
52. Turan A, You J, Egan C, Fu A, Khanna A, Eshraghi Y, et al. Chronic Intermittent Hypoxia Is Independently Associated with Reduced Postoperative Opioid Consumption in Bariatric Patients Suffering from Sleep-Disordered Breathing. **PLoS ONE.** 2015, 10, e0127809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127809>
53. Doufas AG, Tian L, Padrez KA, Suwanprathes P, Cardell JA, Maecker HT et al. Experimental Pain and Opioid Analgesia in Volunteers at High Risk for Obstructive Sleep Apnea. **PLoS ONE** 2013, 8, e54807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054807>
54. Kang JH, Kim HJ. Potential Role of Obstructive Sleep Apnea on Pain Sensitization and Jaw Function in Temporomandibular Disorder Patients. **J Korean Med Sci.** 2022, Oct 10;37(39):e307. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e307>

ANEXOS

Apêndice 1. Estratégia de busca de banco de dados

Base de Dados	Pesquisa (27 /12/2021)	Referências
PubMed	(("Temporomandibular Joint Disorders"[MeSH Terms] OR "Temporomandibular Joint Disorders"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint Disorder"[All Fields] OR "TMJ Disorders"[All Fields] OR "TMJ Disorder"[All Fields] OR "Temporomandibular Disorders"[All Fields] OR "Temporomandibular Disorder"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint Diseases"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint Disease"[All Fields] OR "TMJ Diseases"[All Fields] OR "TMJ Disease"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint"[MeSH] OR "TMD"[All Fields] OR "Craniomandibular Disorders"[MeSH] OR "Craniomandibular Disorders"[All Fields] OR "Craniomandibular Disorder"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome"[MeSH] OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome"[All Fields] OR "TMJ Syndrome"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint"[All Fields] OR "Temporomandibular Joint Disorders"[Title/Abstract])) AND (("sleep apnea, obstructive"[MeSH Terms] OR "obstructive sleep apneas"[All Fields] OR "obstructive sleep apnea" [All Fields] OR "OSA" [All Fields] OR "sleep disordered breathing" [All Fields] OR "SDB" OR "sleep related respiratory disorder" [All Fields] OR "obstructive sleep apnea syndrome"[All Fields] OR "obstructive sleep apnea"[All Fields] OR "OSAHS"[All Fields] OR apnea OR "sleep apnea hypopnea syndrome"[All Fields] OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome"[All Fields] OR "obstructive sleep apnea"[Title/Abstract]))	336
Embase	"Temporomandibular Joint Disorders" OR "Temporomandibular Joint Disorder" OR "TMJ Disorders" OR "TMJ Disorder" OR "Temporomandibular Disorders" OR "Temporomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Diseases" OR "Temporomandibular Joint Disease" OR "TMJ Diseases" OR "TMJ Disease" OR "Temporomandibular Joint" OR "TMD" OR "Craniomandibular Disorders" OR "Craniomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "TMJ Syndrome" OR "Temporomandibular Joint" AND "sleep apnea, obstructive" OR "obstructive sleep apneas" OR "obstructive sleep apnea" OR "OSA" OR "sleep disordered breathing" OR "SDB" OR "sleep related respiratory disorder" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea" OR "OSAHS" OR apnea OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome"	578

Scopus	TITLE-ABS-KEY("Temporomandibular Joint Disorders" OR "Temporomandibular Joint Disorder" OR "TMJ Disorders" OR "TMJ Disorder" OR "Temporomandibular Disorders" OR "Temporomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Diseases" OR "Temporomandibular Joint Disease" OR "TMJ Diseases" OR "TMJ Disease" OR "Temporomandibular Joint" OR "TMD" OR "Craniomandibular Disorders" OR "Craniomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "TMJ Syndrome" OR "Temporomandibular Joint") AND TITLE-ABS-KEY ("sleep apnea, obstructive" OR "obstructive sleep apneas" OR "obstructive sleep apnoea" OR "OSA" OR "sleep disordered breathing" OR "SDB" OR "sleep related respiratory disorder" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea" OR "OSAHS" OR apnea OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome")	498
Web of Science	"Temporomandibular Joint Disorders" OR "Temporomandibular Joint Disorder" OR "TMJ Disorders" OR "TMJ Disorder" OR "Temporomandibular Disorders" OR "Temporomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Diseases" OR "Temporomandibular Joint Disease" OR "TMJ Diseases" OR "TMJ Disease" OR "Temporomandibular Joint" OR "TMD" OR "Craniomandibular Disorders" OR "Craniomandibular Disorder" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome" OR "TMJ Syndrome" OR "Temporomandibular Joint" AND "sleep apnea, obstructive" OR "obstructive sleep apneas" OR "obstructive sleep apnea" OR "OSA" OR "sleep disordered breathing" OR "SDB" OR "sleep related respiratory disorder" OR "obstructive sleep apnea syndrome" OR "obstructive sleep apnea" OR "OSAHS" OR apnea OR "sleep apnea hypopnea syndrome" OR "upper airway resistance sleep apnea syndrome"	413

Lilacs	“Temporomandibular Joint Disorders” OR “Temporomandibular Joint Disorder” OR “TMJ Disorders” OR “TMJ Disorder” OR “Temporomandibular Disorders” OR “Temporomandibular Disorder” OR “Temporomandibular Joint Diseases” OR “Temporomandibular Joint Disease” OR “TMJ Diseases” OR “TMJ Disease” OR “Temporomandibular Joint” OR “TMD” OR “Craniomandibular Disorders” OR “Craniomandibular Disorder” OR “Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome” OR “Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome” OR “TMJ Syndrome” OR “Temporomandibular Joint” OR “Transtornos da Articulação Temporomandibular” OR “Transtornos da ATM” OR “Trastornos de la Articulación Temporomandibular” OR “Trastorno ATM” AND “sleep apnea, obstructive” OR “obstructive sleep apneas” OR “obstructive sleep apnea” OR “OSA” OR “sleep disordered breathing” OR “SDB” OR “sleep related respiratory disorder” OR “obstructive sleep apnea syndrome” OR “obstructive sleep apnea” OR “OSAHS” OR apnea OR “sleep apnea hypopnea syndrome” OR “upper airway resistance sleep apnea syndrome” OR “apneia do sono obstrutiva” OR “síndrome de apneia do sono por resistência das vias aéreas superiores” OR “síndrome da apneia obstrutiva do sono” OR “apnea del sueño obstrutiva”	0
Livivo	(“Temporomandibular Joint Disorders” OR “Temporomandibular Joint Disorder” OR “TMJ Disorders” OR “TMJ Disorder” OR “Temporomandibular Disorders” OR “Temporomandibular Disorder” OR “Temporomandibular Joint Diseases” OR “Temporomandibular Joint Disease” OR “TMJ Diseases” OR “TMJ Disease” OR “Temporomandibular Joint” OR “TMD” OR “Craniomandibular Disorders” OR “Craniomandibular Disorder” OR “Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome” OR “Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome” OR “TMJ Syndrome” OR “Temporomandibular Joint”) AND (“sleep apnea, obstructive” OR “obstructive sleep apneas” OR “obstructive sleep apnea” OR “OSA” OR “sleep disordered breathing” OR “SDB” OR “sleep related respiratory disorder” OR “obstructive sleep apnea syndrome” OR “obstructive sleep apnea” OR “OSAHS” OR apnea OR “sleep apnea hypopnea syndrome” OR “upper airway resistance sleep apnea syndrome”)	166
Open Grey	"Temporomandibular Joint Disorders" OR "Temporomandibular Joint Disorder" AND "obstructive sleep apnea" OR "sleep disordered breathing"	9
Google scholar	"Temporomandibular Joint Disorders" OR "Temporomandibular Joint Disorder" AND "obstructive sleep apnea" OR "sleep apnea" filetype:pdf	100

Apêndice 2. Artigos excluídos durante a revisão do texto completo e motivos da exclusão

Artigo	Motivo da Exclusão
1. Collesano V, et al. 2004	1
2. Correa LP, et al. 2012	2
3. Ey-Chmielewska H, et al. 2014	2
4. McInrue E, et al. 2009	1
5. Richman BR, Hudson JW. 2013	1
6. Prehn RS, et al. 2011	1
7. Prehn RS, et al. 2012	1
8. Tay DKL, Pang KP. 2018	3
9. Cunali PA, et al. 2009	3
10. Smith MT, et al. 2009	3

* 1) Abstracts publicados somente em anais e suplementos (confirmado pelo autor via email); 2) Estudos que não utilizaram o RDC/TMD ou DC/TMD para o diagnóstico das DTMs; 3) estudos sem grupo de controle.

1. Collesano V, Segù M, Masseroli C, Manni R. Temporomandibular disorders and sleep disorders: which relationship? **Journal Article Italy Minerva Stomatol.** 2004 Nov-Dec;53(11-12):661-8.
2. Correa LP, Timmeny M, D'Ambrosio C, Finkelman M. Association between temporomandibular disorders symptoms and severity of obstructive sleep apnea. **Sleep and Breathing.** 2012; 16(3):922-923

3. Ey-Chmielewska H, Teul I, Lorkowski J. Functional disorders of the temporomandibular joints as a factor responsible for sleep apnea. **Annales Academiae Medicae Stetinensis**.2014; 60(2): 65-68

4. McInrue E, Hoehn J, Klick B, Quartana P, Buenaver L, Grace, E. et al. Sleep disordered breathing is associated with a trajectory of increased pain in Temporomandibular joint disorder (TMD): A three month prospective study. **Sleep** 2009. 32:A339

5. Prehn RS, Simmons JH, Gray M. Validation of important signs and symptoms of sleep disordered breathing (SDB) in patients with temporomandibular joint disease (TMD). **Sleep**.2012; 35: A194

6. Prehn RS, Simmons JH. Prevalence of sleep disordered breathing (SDB) in patients with temporomandibular joint disease (TMD). **Sleep**.2011. 34:A125.

7. Richman BR, Hudson JW. Possible association between TMD and OSA. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.2013.71.(9): e95

8. Tay DKL, Pang KP. Clinical phenotype of South-East Asian temporomandibular disorder patients with upper airway resistance syndrome. **J Oral Rehabil**. 2018 Jan;45(1):25-33.

9. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrighi NY, Nascimento LS, Dal'Fabbro C, Tufik S, Bittencourt LR. Prevalence of temporomandibular disorders in obstructive sleep apnea patients referred for oral appliance therapy. **J Orofac Pain**. 2009 Fall;23(4):339-44.

10. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. **Sleep**. 2009 Jun;32(6):779-90.

Apêndice 3.A - Ferramenta de avaliação crítica JBI para avaliar o risco de viés em estudos transversais analíticos

Author, Year	Alessandri-Bonetti A, 2020	Dubrovsky B, 2014	Sanders AE, 2020
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	Y	Y	Y
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	Y	Y	Y
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Y	Y	Y
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	N	Y	Y
5. Were confounding factors identified?	Y	Y	Y
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	U	N	U
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Y	Y	N
8. Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y	Y
Total	6Y / 1N / 1U	7Y / 1N	6Y / 1N / 1U
Overall	LOW	LOW	LOW

Legend: Y= Yes; N= No; U= Unclear; NA= Not applicable;

Apêndice 3.B - Ferramenta de avaliação crítica do JBI para avaliar o risco de viés em estudos de caso-controle

Author, Year	Ohirimach R, 2011	Sanders AE, 2013
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	Y	Y
2. Were cases and controls matched appropriately?	Y	Y
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	Y	Y
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	Y	Y
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	Y	Y
6. <u>Were</u> confounding factors identified?	Y	Y
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	Y	U
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	N	N
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	U	Y
10. Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y
Total	8Y / 1N / 1U	8Y / 1N / 1U

Apêndice 3C - Ferramentas de avaliação crítica do JBI para avaliar o risco de viés no estudo de coorte

Author, Year	Wu Ju-Hui, 2020	Lee Yeon-Hee, 2022
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	Y	Y
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	Y	Y
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Y	Y
4. Were confounding factors identified?	Y	Y
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	N	Y
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	Y	U
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	UN	N
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	Y	Y
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	Y	Y
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	NA	NA
11. Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y
Total	8Y / 1U / 1NA / 1N	8Y / 1N / 1 U / 1 NA

REFERÊNCIAS

3. A Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

3.B e 3.C Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>