

IMPACTUL PE TERMEN SCURT A GUTIERELOR OCLUZALE ASUPRA EXPRESIEI DISFUNCȚIILOR TEMPOROMANDIBULARE (STUDIU PILOT)

Adelina Galușca,
student, anul V, grupa S1803
Gheorghe Bordeniuc¹,
asistent universitar
Valeriu Fala¹,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, Academician
membru corespondent

1 Catedra de Stomatologie terapeutică, USMF
„Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere. Disfuncțiile temporomandibulare sunt frecvent întâlnite în practica clinică stomatologică, cu un impact semnificativ asupra funcționalității sistemului stomatognat și calității vieții. Reabilitarea pacienților cu disfuncții temporomandibulare necesită să implique tratamente conservatoare, minim-invazive, cu un obiectiv central de ameliorare a simptomaticei disfuncționale. Ca tratament de primă linie, frecvent sunt indicate gutierele ocluzale — aparate cu eficiență înaltă (70-90%), dar încă nu sunt elucidate mecanismele terapeutice cât și efectele primare ale acestora pe termen scurt. **Scopul studiului:** Evaluarea impactului pe termen scurt a tratamentului cu gutiere ocluzale asupra nivelului obiectiv și subiectiv de expresie a dereglarilor temporomandibulare. **Rezultate:** Impactul tratamentului ocluzal reversibil asupra structurii tabloului clinic pe termen scurt (1 lună de tratament) a fost variat, atestându-se reducerea statistic semnificativă a valorilor medii privind indicei clinici de expresie a DTM (amplitudine deschidere confortabilă, numărul de situri articulare/musculare sensibile, intensitatea durerii) și subiectivi (nivel de limitare funcțională percepțut). **Concluzie:** Analiza per ansamblu demonstrează tendințe de impact statistic semnificativ de ameliorare pentru simptomele studiate, însă analiza individuală a cazurilor demonstrează că tratamentul cu gutiere prezintă un efect inconsistent per semne/simptome, ceea ce evidențiază necesitatea unor studii pe durate mai îndelungate de timp și cu un diapazon mai vast de indici clinici.

Cuvinte cheie: disfuncție temporomandibulară, tratament ocluzal reversibil, mecanisme terapeutice, gutiere ocluzale.

THE SHORT-TERM IMPACT OF OCCLUSAL SPLINTS ON THE EXPRESSION OF TEMPOROMANDIBULAR DYSFUNCTIONS (PILOT STUDY)

Adelina Galușca,
student, 5th year, group S1803
Gheorghe Bordeniuc¹,
university assistant
Valeriu Fala¹,
MSc, PhD, ScD, university professor, Academician
corresponding member

1 Department of Therapeutic Dentistry, SUMPh
“Nicolae Testemițanu”

Summary

Introduction. Temporomandibular dysfunctions are frequently encountered in clinical dental practice, with a significant impact on the functionality of the stomatognathic system and quality of life. The rehabilitation of patients with temporomandibular dysfunction requires conservative, minimally invasive treatments, with a central objective of improving the dysfunctional symptoms. As a first-line treatment, occlusal splints are often indicated — devices with high efficiency (70-90%), but the therapeutic mechanisms and their primary effects in the short term are still not elucidated.

Aim of the study: Evaluation of the short-term impact of treatment with occlusal splints on the objective and subjective level of expression of temporomandibular disorders. **Results:** The impact of the reversible occlusal treatment on the structure of the clinical picture in the short term (1 month of treatment) was varied, attesting to the statistically significant reduction of the mean values regarding the clinical indices of TMD expression (comfortable mouth opening amplitude, the number of joint sites /sensitive muscles, pain intensity) and subjective (perceived level of functional limitation).

Conclusion: The overall analysis demonstrates impact trends of statistically significant amelioration for the studied symptoms, but the individual analysis of the cases demonstrates that the treatment with splints has an inconsistent effect per signs/symptoms, which highlights the need for studies over longer periods of time and with a wider range of clinical indices.

Key words: temporomandibular dysfunction, reversible occlusal treatment, therapeutic mechanisms, occlusal splints.

Introducere.

Disfuncția temporomandibulară (DTM), numită și „*sindrom algo-disfuncțional ocluzo-articular*”, este una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale articulației temporomandibulare, care afectează între 5-12% din populația generală [1, 2]. Studiile epidemiologice din ultimele decenii, relevă o predominanță în afectarea sistemului stomatognat la femei (prevalență de 9,5%), față de bărbați (5,0%) [5, 6]. În studiile transversale și de caz-control, frecvența DTM a fost în mod constant mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că mai mult de 70% dintre pacienții cu DTM sunt femei [2]. Diferențele incidenței DTM în funcție de sex, se presupune că sunt bazate pe multiple diferențe biologice, genetice, neurofiziologice, psihosociale privind sensibilitatea la durere, suscepțibilitatea la stres și răspunsul față de durere, cât și adresabilitatea mai sporită după asistență medicală specializată [4, 7, 8].

Sимптоматология DTM является полиморфной и этиологией мультифакториальной, представляя проблему в клинической стоматологии, имеющую значение для диагностики и лечения. [2] Клиническая картина этих расстройств определяется двумя основными симптомами: *durerea* (самый частый жалоба) и *limitarea funcțională* (диминуирование диапазона движения нижней челюсти) [5]. Дiversitatea de funcții îndeplinite de sistemul stomatognat (masticatie, deglutiție, vorbire, etc.) necesită coordonarea elementelor motorii ale mușchilor masticatori, cu activarea corespunzătoare a limbii și mușchilor faciali și orofaringieni [2]. Pacienții cu deregări temporomandibulare (DTM) acuză oboseala mușchilor masticatori, slăbiciune musculară și durere. Principalul mecanism care poate explica myalgie este scăderea fluxului sanguin intramuscular cauzată de compresia mecanică a vaselor de sânge și acumularea de metaboliti [4]. Stările patologice de afectare a articulațiilor și mușchilor sunt adesea asociate cu tulburări circulatorii și/sau reacții inflamatorii în membrana sinovială a articulațiilor, tendoanelor și țesuturilor conjunctive ale mușchilor și oaselor [7].

Tratamentul de primă elecție pentru DTM este tratamentul conservator prin terapia ocluzală reversibilă, prin utilizarea gutierelor ocluzale [2, 9]. Aceste dispozitive ortopedice, acoperă parțial sau în totalitate suprafața ocluzală a dinților, având o eficiență terapeutică ridicată (70-90%) [10]. Alți termeni utilizati sunt *mouthguard*, *night-guard*, dispozitiv inter-ocluzal sau dispozitiv ortopedic (orteză) [2]. Per general, se consideră că aparatelor ocluzale au mai multe utilizări, dintre care una este de a introduce temporar o stare de stabilitate ocluzală, care poate modifica intrarea senzorială periferică către sistemul nervos central (SNC), ducând la ameliorarea deregărilor algice la nivel de mușchi masticatori și ATM [6]. Dispozitivele ocluzale pot oferi, de asemenea, o stare ocluzală care permite condililor să-și asume poziția articulației cea mai stabilă ortopedic (relația centrică). Acestea sunt, de asemenea, utilizate pentru a proteja dinții și structurile de susținere de forțele anormale care pot crea

Introduction

Temporomandibular dysfunction (TMD), also called “algo-dysfunctional occluso-articular syndrome”, is one of the most common disorders of the temporomandibular joint, affecting between 5-12% of the general population [1, 2]. There is evidence that the prevalence of TMD in children and adolescents increases with age [3], being more common in adolescents (30.4%) than in children (7.3%). [2, 4] Epidemiological studies from the last decades, reveal a predominance in affecting the stomatognathic system in women (prevalence of 9.5%), compared to men (5.0%). [5, 6] In cross-sectional and case-control studies, the frequency of TMD was consistently higher in women than in men, with more than 70% of TMD patients estimated to be women [2]. Differences in the incidence of TMD according to sex are assumed to be based on multiple biological, genetic, neurophysiological, psychosocial differences regarding pain sensitivity, susceptibility to stress and response to pain, as well as greater addressability after specialized medical assistance [4, 7, 8].

The symptomatology of TMD is polymorphic and the etiology multifactorial, representing a current problem in clinical dentistry, with implications in diagnosis and treatment. [2] The clinical picture of these disorders is dominated by two major symptoms: *pain* (the most common complaint) and *functional limitation* (decreased mandibular range of motion) [5]. The diversity of functions performed by the stomatognathic system (mastication, swallowing, speech, etc.) requires the coordination of the motor elements of the masticatory muscles, with the corresponding activation of the tongue and facial and oropharyngeal muscles [2]. Patients with temporomandibular disorders (TMD) complain of masticatory muscle fatigue, muscle weakness and pain. The main mechanism that can explain myalgia is the decrease in intramuscular blood flow caused by the mechanical compression of blood vessels and the accumulation of metabolites [4]. Pathological states affecting joints and muscles are often associated with circulatory disorders and/or inflammatory reactions in the synovial membrane of joints, tendons and connective tissues of muscles and bones [7].

The treatment of first choice for TMD is conservative treatment through reversible occlusal therapy, using occlusal splints [2, 9]. These orthopedic devices partially or completely cover the occlusal surface of the teeth, having a high therapeutic efficiency (70-90%) [10]. Other terms used are mouthguard, nightguard, inter-occlusal device or orthopedic device (orthosis) [2]. Occlusal appliances are generally thought to have several uses, one of which is to temporarily introduce a state of occlusal stability, which can alter peripheral sensory input to the central nervous system (CNS), leading to amelioration of pain disorders at the level of masticatory muscles and TMJ [6]. Occlusal appliances can also provide an occlusal state that allows the condyles to assume the most orthopedically stable joint position (centric relationship).

afectarea și/sau uzura dinților [9]. Datele experimentale relevă că gutierele ocluzale conduc la reducerea activității electrice a mușchilor temporal (porțiunea anterioară) și a mușchilor maseteri, cu asigurarea unui echilibru între ambele părți (dreapta și stânga) ale mușchilor [11]. Nascimento și colab. [12] au descoperit o reducere semnificativă a semnelor și simptomelor clinice ale TMD la pacienții după 60 de zile de utilizare a gutierii ocluzale. În ciuda acestor date, încă nu sunt clar elucidate mecanismele prin care acționează gutierele ocluzale, atât la nivel de impact asupra indicilor de expresie a dereglașilor temporomandibulare, cât și asupra senzațiilor subiective ale pacientului privind starea sistemului stomatognat.

Ipoteză: pentru pacienții cu dereglașuri temporomandibulare, tratamentul cu gutiere ocluzale la etapele inițiale, pe termen scurt pot ameliora atât indicii clinici ai expresiei dereglașilor temporomandibulare, cât și senzațiile subiective percepute de pacient privind nivelul de limitare funcțională a sistemului stomatognat.

Scopul studiului: Evaluarea impactului pe termen scurt a tratamentului cu gutiere ocluzale asupra nivelului obiectiv și subiectiv de expresie a dereglașilor temporomandibulare.

Material și metode

În cadrul studiului observațional pilot, au fost reclutate 16 paciente de sex feminin (interval de vîrstă — 20-27 ani, vîrstă medie $23,5 \pm 6,875$ ani) cu forme cronice (interval durată — 11-74 luni, durata medie — $50,25 \pm 19,14$ luni) de dereglașuri temporomandibulare mixte (variante clinice miogen-artrogene, diagnostic stabilit în baza protocolului internațional DC/TMD), care s-au adresat consecutiv la baza clinică universitară „Fala Dental“. Criterii de includere: complianța la tratamentul ocluzal reversibil; prezența acordului informat de participare la studiu. Criterii de excludere: prezența de defecte congenitale, traumatisme, infecții curente sau alte maladii care pot imita sau afecta tabloul clinic al dereglașilor temporomandibulare. Pacientele au urmat același plan de tratament — terapia ocluzal reversibilă prin gutiere ocluzale (design — *gutieră de recondiționare musculară și stabilizare articulară*). Dispozitivele ocluzale au fost confecționate în baza rezultatelor analizei instrumental-funcționale după prof. Rudolf Slavicek [17] pe modele montate într-un articulator total programabil (Fig. 1). Tehnica de confectionare a fost identică pentru toate pacientele, cu individualizare în baza de parametri personali (DVO). După placarea gutierei și instruirea pacientului privind regimul de utilizare și mențenanța dispozitivelor ocluzale, pacienții au urmat 3 vizite programate de ajustare (ziua 0, 1 și 3). Următorii parametri clinici de expresie și subiectivi privind dereglașurile temporomandibulare fost înregistrati la vizita de adresare (T1) și la 1 lună de tratament cu gutiere ocluzale (T2):

They are also used to protect the teeth and supporting structures from abnormal forces that can create tooth damage and/or wear [9]. Experimental data reveal that occlusal splints lead to a reduction in the electrical activity of the temporal muscles (anterior portion) and the masseter muscles, ensuring a balance between both sides (right and left) of the muscles [11]. Nascimento et al. [12] found a significant reduction in clinical signs and symptoms of TMD in patients after 60 days of occlusal splint use. Despite these data, the mechanisms by which occlusal splints act are still not clearly elucidated, both at the level of impact on the expression indices of temporomandibular disorders, as well as on the patient's subjective sensations regarding the state of the stomatognathic system.

Hypothesis: for patients with temporomandibular disorders, the treatment with occlusal splints in the initial stages, in the short term, can improve both the clinical indices of the expression of temporomandibular disorders, as well as the subjective sensations perceived by the patient regarding the level of functional limitation of the stomatognathic system.

Aim of the study:

Evaluation of the short-term impact of treatment with occlusal splints on the objective and subjective level of expression of temporomandibular disorders.

Materials and methods

In the pilot observational study, 16 female patients were recruited (age range — 20-27 years, average age 23.5 ± 6.875 years) with chronic forms (duration interval — 11-74 months, average duration — 50.25 ± 19.14 months) of mixed temporomandibular disorders (myogenous-arthrogenous clinical variants, diagnosis established on the basis of the DC/TMD international protocol), who were consecutively referred to the “Fala Dental” university clinic. Inclusion criteria: compliance with reversible occlusal treatment; the presence of informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: the presence of congenital defects, trauma, current infections or other diseases that can mimic or affect the clinical picture of temporomandibular disorders. The patients followed the same treatment plan — reversible occlusal therapy by means of occlusal splints (design — splint for muscle reconditioning and joint stabilization). The occlusal devices were made based on the results of the instrumental-functional analysis according to Prof. Rudolf Slavicek [17] on models mounted in a fully programmable articulator (Fig. 1). The manufacturing technique was identical for all patients, with individualization based on personal parameters (DVO). After splint placement and patient instruction on the regimen of use and maintenance of the occlusal devices, patients attended 3 scheduled adjustment visits (day 0, 1, and 3). The following clinical expression and subjective parameters regarding temporomandibular disorders were

— *Amplitudinea deschiderii confortabile a cavității bucale* (CMO), utilizând următoarele valori de referință din literatura de specialitate: norma ($CMO \geq 40$ mm); afectare ușoară a deschiderii cavității bucale ($30 \leq CMO < 40$ mm), afectare severă ($CMO < 30$ mm); [16]

— *Indicele muscular* (TMI_M) — sub-scală a Indicelui Temporomandibular (*Temporomandibular Index*), care utilizează datele obținute la palparea standardizată conform DC/TMD pentru a obține un coeficient integral de afectare a situs-urilor musculare din sistemul stomatognat ($TMI_M =$ Nr. total de situs-uri musculare pozitive/20) [16];

— *Indicele articular* (TMI_A) — sub-scală a Indicelui Temporomandibular (*Temporomandibular Index*), care utilizează datele obținute la palparea standardizată conform DC/TMD pentru a obține un coeficient integral de afectare a situs-urilor articulare din sistemul stomatognat ($TMI_A =$ Nr. total de situsuri articulare pozitive/4); [16]

— *Intensitatea durerii* a fost apreciată prin instrumentul GCPS (*Graded Chronic Pain Scale*) din Axa II a protocolului DC/TMD, fiind calculat indicele CPI (*Characteristic Pain Intensity*) în baza formulei de procesare a valorilor intensității durerii curente, maxime și medii percepute de pacient în ultima lună. Pentru interpretarea scorului CPI, s-au utilizat valorile de referință din literatură: intensitatea înaltă a durerii ($CPI \geq 50\%$), intensitate joasă a durerii ($CPI < 50\%$); [16];

— *Aprecierea subiectivă a limitării funcționale a sistemului stomatognat* s-a realizat prin intermediul chestionarului JFLS-8 din axa II a DC/TMD, care conține 8 itemi, în care pacientul își auto-apreciază pe o scala VAS 0-10, gradul de limitare a funcțiilor de masticație a alimentelor de diferită consistență, căscat, vorbire, mimică în ultima lună [16].

Datele colectate au fost stocate într-un fișier Excel 2021 (Microsoft, SUA) și au fost analizate prin intermediul software-ului specializat XLStat 2019.2.2 (Addinsoft, SUA). Procesarea datelor s-a realizat cu calcularea mediei și deviației standard pentru fiecare variabilă. Modificarea în timp a valorilor continue s-a apreciat prin testul statistic imperecheat Wilcoxon. O valoare $p < 0.05$ a fost considerată reper al prezentei semnificației statistice.

recorded at the referral visit (T1) and at 1 month of treatment with occlusal splints (T2):

— The amplitude of the *comfortable mouth opening* (CMO), using the following reference values from the specialized literature: the norm ($CMO \geq 40$ mm); slightly affected ($30 \leq CMO < 40$ mm), severely affected ($CMO < 30$ mm); [16]

— *Muscular index* (TMI_M) — sub-scale of the *Temporomandibular Index*, which uses the data obtained during standardized palpation according to DC/TMD to obtain an integral coefficient regarding affected muscle sites in the stomatognathic system ($TMI_M =$ No. total of positive painful muscle sites/20) [16];

— *Articular index* (TMI_A) — sub-scale of the *Temporomandibular Index*, which uses the data obtained during the standardized palpation according to DC/TMD to obtain an integral coefficient regarding affected articular sites in the stomatognathic system ($TMI_A =$ No. total of positive painful joint sites/4); [16]

— *Pain intensity* was assessed using the GCPS (*Graded Chronic Pain Scale*) tool from Axis II of the DC/TMD protocol; with the calculation of CPI (*Characteristic Pain Intensity*) index based on the formula for processing the current, maximum and average pain intensity values perceived by the patient in the last month. For the interpretation of the CPI score, reference values from the literature were used: high pain intensity ($CPI \geq 50\%$), low pain intensity ($CPI < 50\%$); [16];

— *Subjective assessment of the functional limitation of the stomatognathic system* was carried out by means of the JFLS-8 questionnaire from axis II of the DC/TMD, which contains 8 items, in which the patient self-assesses on a VAS 0-10 scale, the degree of limitation in the last month for masticatory function (food of different consistency), yawning, speech, facial expressions [16].

The collected data were stored in an Excel 2021 file (Microsoft, USA) and analyzed by means of the specialized software XLStat 2019.2.2 (Addinsoft, USA). Data processing was performed with the calculation of the mean and standard deviation for each variable. The change over time of the continuous values was evaluated by the paired Wilcoxon statistical test. A value of $p < 0.05$ was considered a benchmark of the presence of statistical significance.

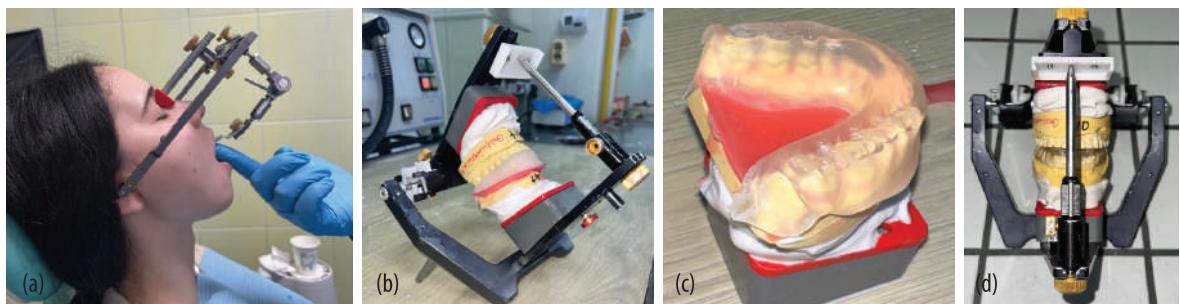


Fig. 1. Secvențe clinico-tehnice de confectionare a gutierelor ocluzale:

(a) analiza instrumental-funcțională (după Slavicek); (b-d) etape de laborator de confectionare a gutierei ocluzale

Fig. 1. Clinical-technical sequences for manufacturing occlusal splints:

(a) instrumental-functional analysis (according to Slavicek); (b-d) laboratory steps of manufacturing the occlusal splints.

Rezultate

Înțial, am evaluat indicii clinici ce țin de sistemul stomatognat inclusi în protocolul DC/TMD privind diapazonul de mișcare, rezultatele palpării clinice standardizate a situs-urilor sistemului stomatognat și indicii de intensitate a durerii la nivel de structuri stomatognatice (tabelul 1). După cum se vede în tabelul 1, la pacienii cu dereglaři temporomandibulare, analizați în studiu ($n = 16$), se atestă tendințe semnificative statistic (testul împerecheat Wilcoxon) de scădere a intensităăi de expresie a indicilor clinici stomatognați sub influenăa tratamentului ocluzal reversibil cu gutiere ocluzale ($p < 0.05$). Analiza individuală a cazurilor conform normativelor relevă următoarele:

— Pre-tratament, distribuia valorilor în comparaie cu norma ($CMO \geq 40$ mm) era astfel: 43.75% din pacieni (7/16) — valori reduse semnificativ ($CMO < 30$ mm); 50% din pacieni (8/16) — valori reduse ușor ($30 \leq CMO < 40$ mm); 1 pacient (6.25%) — valori în normă ($CMO = 45$ mm). Post-tratament, predominau în mod egal persoanele cu valori reduse ușor și cele cu valori în normă (7/16; 43.75% fiecare) și la 2 pacieni (12,5%) persistă reducerea semnificativă a deschiderii confortabile a cavităăi bucale (CMO), dar cu ușoare ameliorări (sporirea valorii cu 2 mm);

— S-a observat o reducere semnificativă statistic a *Indicelui Muscular* și *Indicelui Articular* al scalei TMI, ceea ce denotă că tratamentul cu gutiere ocluzale a redus semnificativ numărul de situs-uri anatomici din sistemul stomatognat, pozitive la palparea standardizată;

— Pre-tratament, 31,25% din pacieni (5/16) prezintau o intensitate înaltă a durerii ($CPI \geq 50\%$), 2 pacieni (18.75%) nu acuzau dureri, iar la 9 pacieni (56,25%) s-a atestat o intensitate joasă a durerii ($CPI < 50\%$). Post-tratament, la 7 pacieni s-a atestat lipsa completă a durerii (43,75%), iar la 9 (56,25%) — o intensitate joasă a durerii ($CPI < 50\%$), ceea ce atestă privind efectul terapiei ocluzale reversibile în ameliorarea simptomaticei algice la pacienii cu dereglaři temporomandibulare.

Tabelul 1. Impactul tratamentului cu gutiere ocluzale asupra indicilor de expresie clinică a dereglařilor temporomandibulare

Indici	Pre-tratament (T1, n = 16)		Post-tratament (T2, n = 16)		p
	Medie	DS	Medie	DS	
Amplitudine deschidere confortabilă a cavităăi bucale, CMO (mm)	29.4375	6.153	37.8750	4.856	< 0.001
Indicele muscular, TMI_M	0.5813	0.203	0.2313	0.131	< 0.001
Indicele articular, TMI_A	0.3438	0.202	0.1250	0.204	0.011
Scor integral de intensitate a durerii — ultima lună (CPI)	41.2506	27.021	15.2069	16.145	0.002

Notă: DS — deviaie standard; test statistic utilizat — Wilcoxon.

În baza rezultatelor obținute, privind frecvenăăa înaltă de afectare a multiple situs-uri stomatognatice

Results

Initially, we evaluated the clinical indices related to the stomatognathic system included in the DC/TMD protocol regarding the range of motion, the results of standardized clinical palpation of the sites of the stomatognathic system and pain intensity indices at the level of the stomatognathic structures (Table 1). As can be seen in table 1, in patients with temporomandibular disorders, analyzed in the study ($n = 16$), statistically significant trends (Wilcoxon paired test) of decreasing expression intensity of stomatognathic clinical indices under the influence of reversible occlusal treatment with occlusal splints ($p < 0.05$). The individual analysis of the cases according to the normatives reveals the following:

— Pre-treatment, the distribution of values compared to the norm ($CMO \geq 40$ mm) was as follows: 43.75% of patients (7/16) — significantly reduced values ($CMO < 30$ mm); 50% of patients (8/16) — slightly reduced values ($30 \leq CMO < 40$ mm); 1 patient (6.25%) — normal values ($CMO = 45$ mm). Post-treatment, people with slightly reduced values and those with normal values prevailed equally (7/16; 43.75% each) and in 2 patients (12.5%) the significant reduction of the comfortable opening of the oral cavity (CMO) persisted, but with slight improvements (increasing the value by 2 mm);

— A statistically significant reduction of the Muscular Index and Articular Index of the TMI scale was observed, which indicates that the treatment with occlusal splints significantly reduced the number of anatomical sites in the stomatognathic system, that are painful (positive) on standardized palpation.

— Pre-treatment, 31.25% of patients (5/16) had a high pain intensity ($CPI \geq 50\%$), 2 patients (18.75%) did not complain of pain, and 9 patients (56.25%) had a low pain intensity ($CPI < 50\%$). Post-treatment, in 7 patients the complete absence of pain was observed (43.75%), and in 9 (56.25%) — a low intensity of pain ($CPI < 50\%$), which attests to the effect of reversible occlusal therapy in improving pain symptoms in patients with temporomandibular disorders.

Table 1. The impact of treatment with occlusal splints on the clinical expression indices of temporomandibular disorders

Indices	Pre-treatment (T1, n = 16)		Post-treatment (T2, n = 16)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Amplitude comfortable mouth opening, CMO (mm)	29.4375	6.153	37.8750	4.856	< 0.001
Muscular Index, TMI_M	0.5813	0.203	0.2313	0.131	< 0.001
Articular Index, TMI_A	0.3438	0.202	0.1250	0.204	0.011
Full pain intensity score — last month (CPI)	41.2506	27.021	15.2069	16.145	0.002

Note: SD — standard deviation; statistical test used — Wilcoxon.

Based on the obtained results, regarding the high frequency of damage to multiple stomatognathic sites,

tice, esențiale în realizarea unei funcții optime, am analizat și nivelul de autoapreciere a funcționalității sistemului stomatognat de către pacient în baza chestionarului JFLS-8 (protocol DC/TMD) (tabelul 2).

Tabelul 2. Impactul tratamentului ocluzal reversibil asupra nivelului percepție de limitare funcțională a sistemului stomatognat (scala JFLS-8) la paciente cu deregări temporomandibulare

Indici	Pre-tratament (T1, n = 16)		Post-tratament (T2, n = 16)		p
	Medie	DS	Medie	DS	
JFLS ₁	5.3125	2.496	5.0625	3.130	0.407
JFLS ₂	2.2500	2.840	1.3750	1.668	0.031
JFLS ₃	0.0000	0.000	0.0000	0.000	-
JFLS ₄	7.0625	3.785	6.0625	3.130	0.016
JFLS ₅	0.1250	0.500	0.0000	0.000	1.000
JFLS ₆	6.0000	3.559	5.5000	3.742	0.260
JFLS ₇	0.3750	1.025	0.1250	0.500	0.174
JFLS ₈	3.0000	3.225	1.7500	2.696	0.024
Scor total, JFLS _T	3.0175	1.350	2.4869	1.276	0.065

Notă: DS — deviație standard; test statistic utilizat — Wilcoxon. Itemi JFLS-8: JFLS₁ — masticăție alimentelor dure; JFLS₂ — masticăție alimentelor semi-dure (carne de pui la cupitor); JFLS₃ — consum de alimente moi ce nu necesită masticăție (piure de cartofi); JFLS₄ — deschiderea cavității bucale pentru a bea dintr-un pahar de apă; JFLS₅ — mișcarea de înghițire; JFLS₆ — mișcarea de căscat; JFLS₇ — acțiunea de vorbit; JFLS₈ — acțiunea de zâmbit; JFLS_T — scor total.

Astfel, s-a observat că la adresare (pre-tratament), pacienții cu deregări temporomandibulare evaluați în studiu (n = 16), nu au acuzații dificultăți la *masticăția alimentelor moi ca consistență*; cele mai înalte scoruri medii au fost identificate pentru dificultăți observate la *deschidere amplă a cavității bucale*; la *căscat și masticăția alimentelor dure*. Post-tratament s-a observat că au dispărut în totalitate *dificultăți percepțe la mișcarea de înghițire a bolului alimentar*. Evaluarea pacienților post-tratament a dezvăluit o scădere a scorului total mediu a scalei de afectare a funcționalității a sistemului stomatognat (JFLS-8), cât și pentru toți itemii scalei, cu semnificație statistică (test împerecheat Wilcoxon) fiind reducerea dificultăților percepțe la *deschidere amplă a cavității bucale*, *realizarea mimiciei* (zâmbet) și la *masticăția alimentelor medii ca consistență*.

Discuții

Impactul tratamentului ocluzal reversibil asupra structurii tabloului clinic pe termen scurt (1 lună de tratament) a fost diferit la pacienții cu deregări temporomandibulare, la nivel general per grup s-au atestat ameliorarea valorilor medii privind indicii clinice de expresie a DTM (amplitudine deschidere confortabilă, numărul de situri articulare/musculare sensibile, intensitatea durerii) și subiectivi (nivel de limitare funcțională percepție). Rezultatele obținute sunt confirmate și de cele din literatura de specialitate [18], privind efectul general benefic al gutierelor. În studiul curent, am evaluat pacienții la 1 lună

essential in achieving optimal function, we also analyzed the level of self-assessment of the functionality of the stomatognathic system by the patient based on the JFLS-8 questionnaire (DC/TMD protocol) (table 2).

Table 2. The impact of reversible occlusal treatment on the perceived level of functional limitation of the stomatognathic system (JFLS-8 scale) in patients with temporomandibular disorders

Indices	Pre-treatment (T1, n = 16)		Post-treatment (T2, n = 16)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
JFLS ₁	5.3125	2.496	5.0625	3.130	0.407
JFLS ₂	2.2500	2.840	1.3750	1.668	0.031
JFLS ₃	0.0000	0.000	0.0000	0.000	-
JFLS ₄	7.0625	3.785	6.0625	3.130	0.016
JFLS ₅	0.1250	0.500	0.0000	0.000	1.000
JFLS ₆	6.0000	3.559	5.5000	3.742	0.260
JFLS ₇	0.3750	1.025	0.1250	0.500	0.174
JFLS ₈	3.0000	3.225	1.7500	2.696	0.024
Total score, JFLS _T	3.0175	1.350	2.4869	1.276	0.065

Note: DS — standard deviation; statistical test used — Wilcoxon. JFLS-8 items: JFLS₁ — chewing hard foods; JFLS₂ — chewing semi-hard foods (baked chicken); JFLS₃ — consumption of soft foods that do not require mastication (mashed potatoes); JFLS₄ — opening the mouth to drink from a glass of water; JFLS₅ — swallowing movement; JFLS₆ — yawn movement; JFLS₇ — the act of speaking; JFLS₈ — smiling action; JFLS_T — total score.

Thus, it was observed that at the time of the first visit (pre-treatment), the patients with temporomandibular disorders evaluated in the study (n = 16), did not complain of difficulties in masticating foods with soft consistency; the highest average scores were identified for difficulties observed at the wide opening of the oral cavity; yawning and chewing hard food. Post-treatment it was observed that perceived difficulties in swallowing the food bowl disappeared completely. The post-treatment evaluation of the patients revealed a decrease in the mean total score of the stomatognathic system functionality impairment scale (JFLS-8), as well as for all items of the scale, with statistical significance (Wilcoxon paired test) being the reduction of perceived difficulties in the wide opening of the oral cavity, making facial expressions (smile) and masticating foods of average consistency.

Discussions

The impact of the reversible occlusal treatment on the structure of the clinical picture in the short term (1 month of treatment) was different in patients with temporomandibular disorders, at the general level per group the improvement of the average values regarding the clinical indices of TMD expression (comfortable mouth opening amplitude, number of tender joint/muscle sites, pain intensity) and subjective (perceived level of functional limitation). The results obtained are also confirmed by those in the specialized literature [18], regarding the general beneficial effect of the occlusal splints. In the current study, we evalu-

de purtare a gutierelor, astfel la analiza individuală a cazurilor clinice am observat o predominare a ameliorării simptomelor, cu persistență sau un efect mai scăzut a unor semne/simptome în cazuri individuale.

Gutierele ocluzale sunt considerate o abordare de tratament non-invazivă și sigură pentru pacienții cu DTM [2], fiind recomandată ca un tratament de primă linie pentru acești pacienți, în special în cazuri cu limitare a mobilității mandibular din cauza durerii. În literatura de specialitate, există multiple studii privind eficiența gutierelor ocluzale asupra simptomaticei DTM [18], însă au fost utilizate diverse metodologii și instrumente de apreciere în timp. Per general, în ciuda diversității metodologice, concluziile review-ului sistematic efectuat de Zhang et al. (2020) relevă că tratamentul cu gutiere ocluzale are un efect pozitiv asupra ameliorării frecvenței și intensității durerii la nivel de sistem stomatognat. La nivel de diapazon de mișcare, gutierele au un impact semnificativ asupra capacitatei de deschidere a cavității bucale, cât și asupra simptomaticei asociate ATM [18]. De asemenea, în unele studii analizate în review, autorii au observat și un efect pozitiv a gutierelor ocluzale asupra aspectelor psihosociale la pacienții cu DTM [18]. Rezultatele obținute confirmă necesitatea unui consens în standardizarea modului de evaluare prognostică a DTM, după cum a fost menționat și de autorii review-ului sistematic privind eficiența gutierelor ocluzale [18].

Efectul terapeutic al gutierelor privind manifestările obiective și subiective ale deregărilor temporomandibulare nu este pe deplin elucidat privind mecanismele inerente acestuia. Actualmente distingem o serie de teorii, atât în literatura autohtonă, cât și în cea internațională, privind potențialele mecanisme implicate. Conform lui Carlsson et al., mecanisme evaluate curent în domeniul pot fi sistematizate în: dezangajarea ocluzală; efecte neurofiziologice asupra sistemului masticator; modificarea dimensiunii verticale de ocluzie; modificarea relațiilor cuspid-fosă; conștientizarea cognitivă a obiceiurilor vicioase (ex. parafuncții); neutralizarea stresului/reducerea încarcării funcționale asupra componentelor sistemului masticator; efectul placebo [13].

Prof. J. P. Okeson descrie 7 mecanisme terapeutice ale gutierelor ocluzale [2]:

1. *Modificarea ocluziei pacientului:* dispozitivele ocluzale modifică temporar ocluzia pacientului, conducând la o „dezangajare” ocluzală. Prof. Vasile Burlui menționează că gutiera are scopul de a supri ma reflexele proprioceptive anormale, cu punct de plecare din parodonțiu și de a împiedica provizoriu ocluzia naturală, generatoare de impulsuri proprioceptive tonigene, oferind o ocluzie artificială, lipsită de traumatismul ocluzal. [14].

2. *Modificarea poziției condiliene:* stabilirea unei poziții considerate ca fiind mai stabile din punct de vedere musculo-scheletic, funcțional și structural, efectele gutierelor în acest caz fiind de a induce relaxării musculară și efectuarea unei decompresii la nivel de ATM [2].

ated the patients at 1 month of wearing the splints, thus in the individual analysis of the clinical cases we observed a predominance of improvement of symptoms, with the persistence or a lower effect on some signs/symptoms in individual cases.

Occlusal splints are considered a non-invasive and safe treatment approach for patients with TMD [2], being recommended as a first-line treatment for these patients, especially in cases with limitation of mandibular mobility due to pain. In the specialized literature, there are multiple studies on the effectiveness of occlusal splints on TMD symptoms [18], but various methodologies and time assessment tools were used. Overall, despite the methodological diversity, the conclusions of the systematic review by Zhang et al. (2020) reveals that treatment with occlusal splints has a positive effect on improving the frequency and intensity of pain at the level of the stomatognathic system. Regarding the range of motion, splints have a significant impact on the ability to open the oral cavity, as well as on the symptoms associated with TMJ [18]. Also, in some studies analyzed in the review, the authors also observed a positive effect of occlusal splints on psychosocial aspects in TMD patients [18]. The obtained results confirm the need for a consensus in the standardization of the prognostic assessment of TMD, as was also mentioned by the authors of the systematic review on the effectiveness of occlusal splints [18].

The therapeutic effect of splints on the objective and subjective manifestations of temporomandibular disorders is not fully elucidated regarding its inherent mechanisms. We currently distinguish a series of theories, both in the local and international literature, regarding the potential mechanisms involved. According to Carlsson et al., currently evaluated mechanisms in the field can be systematized in: occlusal disengagement; neurophysiological effects on the masticatory system; changing the vertical dimension of occlusion; modification of cusp-fossa relationships; cognitive awareness of vicious habits (eg. parafunctions); neutralizing stress/reducing the functional load on the components of the masticatory system; the placebo effect [13].

Prof. J. P. Okeson describes 7 therapeutic mechanisms of occlusal splints [2]:

1. *Alteration of the patient's occlusion:* occlusal devices temporarily change the patient's occlusion, leading to an occlusal "disengagement". Prof. Vasile Burlui mentions that the goal of the splint is to suppress abnormal proprioceptive reflexes, starting from the periodontium, and to temporarily prevent the natural occlusion, generating tonic proprioceptive impulses, offering an artificial occlusion, free of occlusal trauma. [14].

2. *Alteration of the condylar position:* establishing a position considered to be more stable from a musculoskeletal, functional and structural point of view, the effects of the splints in this case being to induce muscle relaxation and perform a decompression at the TMJ level [2].

3. Creșterea dimensiunii verticale de ocluzie: cu efect de reducere temporară a activității musculare, și ameliorarea simptomatologiei [2, 9].

4. Conștientizare cognitivă: Pacienții care poartă aparate ocluzale devin mai conștienți de comportamentul lor funcțional și parafuncțional. Dispozitivul le „amintește“ constant pacienților să evite unele acțiuni ce le făceau în trecut involuntar (de exemplu: angrenarea dentară în timpul zilei). Pe măsură ce conștientizarea cognitivă este crescută, factorii care contribuie la DTM se reduc. [2, 5]

5. Modificarea inputului senzorial periferic: Utilizarea dispozitivelor ocluzale oferă o modificare a aportului senzorial periferic, scăzând frecvența și intensitatea de manifestare a bruxismului (efect inhibitor la nivel de sistem nervos central). Astfel, dispozitivul nu „tratează“ bruxismul, dar inhibă tendința de bruxare în timp ce este purtat. [2, 7]

6. Inducerea recuperării musculo-scheletice „naturală“: explicată prin relaxarea musculară, care conduce ca mușchii supuși supraefortului să se poată recupera, astfel micșorând rata de apariție a durerilor la nivel de sistem stomatognat. Recuperarea este posibilă dacă pacientul poartă activ gutiera, reduce supraîncărcarea funcțională a sistemului stomatognat (controlul activităților parafuncționale, evitarea alimentelor dure), cât și în caz de includere a terapiilor complementare (miogimnastica, kinetoterapie, meditație, gestionarea eficientă a situațiilor stresante). [2]

7. Efectul placebo: Cu toate că în stomatologie acest efect este rar întâlnit, unele studiile relevă ca aproximativ 40% dintre pacienții care suferă de DTM răspund favorabil la tratamentele placebo [2]. Efect placebo pozitiv poate rezulta și din conduită medicului stomatolog, inclusiv nivelul de încredere a pacientului în competențele acestuia. O relație bună medic-pacient, însotită de o explicație adekvată a problemei de sănătate contribuie la complianța pacientului față de tratament și asigurarea efectelor pozitive ale acestuia. [2]

Prof. Vasile Burlui consideră că mecanismul terapeutic al gutierelor este bazat pe supraînălțarea ocluziei, ce induce la nivel de mușchi mobilizatori mandibulari o supraextensie limitată, determinând o reajustare reflexă a tonusului muscular de postură, prin relaxarea musculară. Prin ocuparea spațiului interocluzal, gutiera induce o poziție mandibulei ce determină prin creșterea dimensiunii verticale de ocluzie o relaxare musculară. De asemenea, când la nivel de gutieră, se realizează contacte ocluzale reduse, are loc micșorarea reflexă a forței de contracție musculară, în baza legii lui Kawamura, conform căreia forța musculară scade sau crește proporțional cu numărul contactelor ocluzale. Altfel dezangajarea ocluzală determinată de gutieră, îi permite mandibulei să ocupe o poziție mandibulo-craniană normală, stabilită prin contracția echilibrată a mușchilor masticatori [14]. Experimental, a fost demonstrată prin intermediul termografiei mușchilor masticatori, o ameliorare semnificativă a temperaturii locale la purtarea gutierii de către pacienți cu disfuncții temporomandibulare.

3. Increasing the vertical dimension of occlusion: with the effect of temporarily reducing muscle activity, and improving symptoms [2, 9].

4. Increased cognitive awareness: Patients wearing occlusal appliances become more aware of their functional and parafunctional behavior. The device constantly “reminds” patients to avoid some actions that they did involuntarily in the past (for example: dental engagement during the day). As cognitive awareness is increased, the contributing factors to TMD are reduced. [2, 5]

5. Alteration of the peripheral sensory input: The use of occlusal devices provides a change in peripheral sensory input, reducing the frequency and intensity of bruxism (inhibitory effect at the level of the central nervous system). Thus, the device does not “treat” bruxism, but inhibits the tendency to brux while it is worn. [2, 7]

6. Inducing “natural” musculoskeletal recovery: explained by muscle relaxation, which leads to the recovery of the muscles subjected to overexertion, thus reducing the rate of occurrence of pain at the level of the stomatognathic system. Recovery is possible if the patient actively wears the splint, reduces the functional overload of the stomatognathic system (control of parafunctional activities, avoidance of hard foods), as well as in case of inclusion of complementary therapies (myogymnastics, physical therapy, meditation, effective management of stressful situations). [2]

7. The placebo effect: Although this effect is rarely encountered in dentistry, some studies reveal that approximately 40% of patients suffering from TMD respond favorably to placebo treatments [2]. A positive placebo effect can also result from the dentist's conduct, including the patient's level of confidence in his skills. A good doctor-patient relationship, accompanied by an adequate explanation of the health problem contributes to the patient's compliance with the treatment and ensuring its positive effects. [2]

Prof. Vasile Burlui believes that the therapeutic mechanism of splints is based on the over-elevation of the occlusion, which induces a limited over-extension at the level of mandibular mobilizing muscles, causing a reflex readjustment of postural muscle tone, through muscle relaxation. By occupying the interocclusal space, the splint induces a position of the mandible that causes muscle relaxation by increasing the vertical dimension of occlusion. Also, when at the splint level, reduced occlusal contacts are made, there is a reflex decrease in muscle contraction force, based on Kawamura's law, according to which muscle force decreases or increases in proportion to the number of occlusal contacts. Otherwise, the occlusal disengagement determined by the splint allows the mandible to occupy a normal mandibular-cranial position, established by the balanced contraction of the masticatory muscles [14]. Experimentally, a significant improvement of the local temperature when wearing the splint by patients with temporomandibular dysfunction [15] was demonstrated by

bulare [15], autorii menționând potențiala reducere a vasoconstricției cauzate de rigiditatea structurilor musculare (în urma hiperactivității musculare), cu redresarea circuitului sanguin local și a aportului adecvat de nutrienți și metabolici.

Deși gutierele sunt un tratament convențional pentru disfuncțiile temporomandibulare, cu impact divers atât asupra indicilor subiectivi și obiectivi de expresie a patologiei date, datele curente nu permit identificarea unui mecanism unic de acțiune terapeutică a acestora. Meta-analizele realizate în domeniu au relevat o calitate slabă metodologică a multiple studii din domeniu [5]. Utilizarea unor metodologii consistente și a design-urilor experimentale cu ajustarea factorilor potențiali de confuzie ar putea conduce la determinarea indicațiilor direcționate de utilizare a terapiei ocluzale reversibile prin gutiere ocluzale, cât și a criteriilor de selecție a tipului de gutiere după cazul clinic, în baza mecanismelor terapeutice identificate.

Concluzii:

Impactul tratamentului ocluzal reversibil asupra structurii tabloului clinic pe termen scurt (1 lună de tratament) a fost variat la pacienții cu dereglieri temporomandibulare, la nivel general per grup s-au atestat ameliorarea valorilor medii privind indicii clinici de expresie a DTM (amplitudine deschidere confortabilă, numărul de situri articulare/musculare sensibile, intensitatea durerii) și subiectivi (nivel de limitare funcțională percepție), însă la analiza individuală se observă că efectul tratamentului este variat pentru semne și simptome diferite, astfel că sunt necesare studii pe mai multe intervale de timp și pe un diapazon mai vast de indicatori clinici.

Bibliografie/Bibliography:

1. Fala V. Implementarea design-ului funcțional-esthetic, conform conceptului ocluzal „Ocluzia consecutivă, cu dominantă canină“ în terapia restaurativă estetică, metoda directă. 2014, p. 45-46.
2. Okeson J.P.. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, 2019, 468 p. ISBN: 9780323582100.
3. Marpaung, C., van Selms, M. K., & Lobbezoo, F. (2019). Temporomandibular joint anterior disc displacement with reduction in a young population: Prevalence and risk indicators. International Journal of Paediatric Dentistry, 29(1), 66-73.
4. Bueno, C. H., Pereira, D. D., Pattussi, M. P., Grossi, P. K., & Grossi, M. L. (2018). Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: a systematic review and meta-analysis. Journal of oral rehabilitation, 45(9), 720-729.
5. Ohrbach, R., & Dworkin, S. F. (2016). The evolution of TMD diagnosis: past, present, future. Journal of dental research, 95(10), 1093–1101.
6. Fillingim, R. B., Ohrbach, R., Greenspan, J. D., Knott, C., Dubner, R. et al. (2011). Potential psychosocial risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. The Journal of Pain, 12(11), T46-T60.
7. Kim, T. Y., Shin, J. S., Lee, J., Lee, Y. J., Kim, M. R. et al. (2015). Gender difference in associations between chronic temporomandibular disorders and general quality of life in Koreans: a cross-sectional study. PloS one, 10(12), e0145002.
8. Bagis, B., Ayaz, E. A., Turgut, S., Durkan, R., & Özcan, M. (2012). Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. International journal of medical sciences, 9(7), 539.
9. Seifeldin, S. A., & Elhayes, K. A. (2015). Soft versus hard occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders (TMDs). The Saudi dental journal, 27(4), 208-214.
10. Eliassen, M., Hjortsjö, C., Olsen-Bergem, H., & Bjørnland, T. (2019). Self-exercise programmes and occlusal splints in the treatment of TMD-related myalgia—Evidence-based medicine?. Journal of Oral Rehabilitation, 46(11), 1088-1094.
11. Alqtaibi, A. Y., & Aboalrejal, A. N. (2015). Types of occlusal splint in management of temporomandibular disorders (TMD). Journal of Arthritis, 4(4), 1-4.
12. Nascimento, L. L. D., Amorim, C. F., Giannasi, L. C., Oliveira, C. S. et al. (2008). Occlusal splint for sleep bruxism: an electromyographic associated to Helkimo Index evaluation. Sleep and Breathing, 12(3), 275-280.
13. Carlsson, G. E. (2009). Critical review of some dogmas in prosthodontics. Journal of Prosthodontic Research, 53(1), 3-10.
14. Burlui V., Morărașu C. Gnatologie, 2000, p. 503-505.
15. Barão, V. A. R., Gallo, A. K. G., Zuim, P. R. J., Garcia, A. R., & Assunção, W. G. (2011). Effect of occlusal splint treatment on the temperature of different muscles in patients with TMD. Journal of prosthodontic research, 55(1), 19-23.
16. Schiffman E. 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. In: *Journal of oral & facial pain and headache*. 2014, vol. 28, nr. 1, pp. 6-27. ISSN: 2333-0384.
17. Slavicek R. *The Masticatory Organ. Functions and Dysfunctions*. Klosterneuburg: Gamma Med.-wiss. Fortbildungs-AG, 2002, 542 p. ISBN: 3-9501261-1-2.
18. Zhang S. H. et al. Efficacy of occlusal splints in the treatment of temporomandibular disorders: a systematic review of randomized controlled trials. In: *Acta Odontologica Scandinavica*. 2020, nr. 78(8), pp. 580-589. ISSN: 0001-6357.

means of thermography of the masticatory muscles, the authors mentioning the potential reduction of vasoconstriction caused by the stiffness of the muscle structures (following muscle hyperactivity), with the recovery in the local blood circuit and the adequate intake of nutrients and metabolites.

Although occlusal splints are a conventional treatment for temporomandibular disorders, current data do not allow the identification of a unique mechanism of their therapeutic action. The meta-analyses carried out in the field revealed a poor methodological quality of multiple studies in the field [5]. The use of consistent methodologies and experimental designs with adjustment for potential confounders could lead to the determination of targeted indications for the use of reversible occlusal therapy with occlusal splints, as well as criteria for selecting the type of splints by clinical case, based on the identified therapeutic mechanisms.

Conclusions:

The impact of the reversible occlusal treatment on the structure of the clinical picture in the short term (1 month of treatment) was varied in patients with temporomandibular disorders, at the general level per group there was observed an improvement of the average values regarding the clinical indices of TMD expression (comfortable opening amplitude, the number of sensitive joint/muscle sites, pain intensity) and subjective (perceived level of functional limitation), but on individual analysis it is observed that the treatment effect is varied for different signs and symptoms, so studies on several intervals of time and on a wider range of clinical indicators are to be necessary to be performed in the future.