



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFILTRAÇÃO DE HIALURONATO DE SÓDIO  
NA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

Trabalho submetido por **Eduardo Januzzi**  
para a obtenção do grau de Equivalência de Título  
e Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro, 2018



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFILTRAÇÃO DE HIALURONATO DE SÓDIO  
NA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

Trabalho submetido por **Eduardo Januzzi**  
para a obtenção do grau de Equivalência de Título  
e Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Paulo Maurício**

Fevereiro, 2018

## RESUMO

A disfunção temporomandibular (DTM) abrange alterações clínicas nos músculos da mastigação, das articulações temporomandibulares (ATM) e/ou estruturas associadas. O objetivo deste trabalho foi revisar e analisar criticamente a literatura no que se refere à efetividade, segurança e previsibilidade da infiltração de hialuronato de sódio na ATM, como alternativa de tratamento para a DTM articular, visando recomendar ou refutar seu uso na prática clínica.

As bases de dados MEDLINE, via PUBMED (1996-2018), registros de ensaios controlados COCHRANE (2018), EMBASE (1990 - 2018) e LILACS (1982 – 2018) foram acessadas, restringindo-se o idioma para o inglês. A estratégia utilizada foi a busca avançada e ajustada para cada base de dados, a fim de identificar o maior número possível de estudos que relatassem a infiltração do hialuronato de sódio como opção terapêutica para as DTM articulares. Cruzaram-se os seguintes descritores: tratamento da articulação temporomandibular versus hialuronato de sódio versus deslocamento do disco com e sem redução agudo e crônico versus ácido hialurônico versus osteoartrite e osteoartrose versus viscosuplementação. Foram incluídos estudos randomizados, uni ou duplamente cegos e série de casos com um mínimo de dez participantes. Os critérios de exclusão foram: estudos rotulados, em modelo animal, e artigos relacionados com distúrbios artrogênicos não sendo tratados com hialuronato de sódio na infiltração da articulação temporomandibular. A qualidade metodológica desses estudos foi avaliada e classificada conforme o nível de evidência do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

De acordo com a análise crítica dos estudos incluídos nessa revisão, pode-se afirmar que o uso do hialuronato de sódio é eficaz, seguro e de boa previsibilidade. Recomenda-se o seu uso, nas seguintes condições clínicas: deslocamento do disco com e sem redução, agudo e crônico, em osteoartrose, osteoartrite e doença articular degenerativa da ATM. Além disso, também pode ser recomendado em algumas condições clínicas como estratégias terapêuticas específicas.

**Palavras-chave:** Articulação Temporomandibular, Deslocamento do disco sem redução, Deslocamento do disco com redução, Tratamento cirúrgico, Tratamento clínico, Osteoartrose, Osteoartrite, Hialuronato de sódio, Ácido hialurônico, Viscosuplementação.

## **ABSTRACT**

Temporomandibular dysfunction encompasses clinical changes in masticatory muscles, temporomandibular joints (TMJ) and / or associated structures. The objective of this work was to critically review and analyze the literature regarding the effectiveness, safety and predictability of infiltration of sodium hyaluronate in the ATM, as an alternative treatment for temporomandibular joint dysfunction, aiming at recommending or refuting its use in clinical practice.

The MEDLINE databases, via PUBMED (1996-2018), registries of controlled trials COCHRANE (2018), EMBASE (1990-2018) and LILACS (1982-2018) were accessed, restricting the language exclusively to English. The strategy used was the advanced and adjusted search for each database in order to identify as many studies as possible that reported sodium hyaluronate as a therapeutic option for temporomandibular joint dysfunctions. The following descriptors were cross-referenced: treatment of the temporomandibular joint versus sodium hyaluronate versus disc displacement with and without acute and chronic reduction versus hyaluronic acid versus osteoarthritis and osteoarthrosis versus viscosupplementation. Inclusion criteria were randomized, blind or double - blind studies, and case series with 10 or more participants. Exclusion criteria were open label- label studies, animal model studies and articles related arthrogenous disorders not being treated with sodium hyaluronate infiltration of the temporomandibular joint. Methodological quality of such studies was evaluated and classified according to the level of evidence of the Oxford Center for Evidence Based Medicine.

According to the critical analysis of the studies included in this review, it can be stated that the use of sodium hyaluronate is effective, safe and of good predictability. It is recommended that it be used in the following clinical conditions: acute and chronic reduction of the disc with and without reduction in osteoarthrosis, osteoarthritis and degenerative joint disease of the TMJ. In addition, it may also be recommended in some clinical settings as specific therapeutic strategies.

**Keywords:** Temporomandibular Joint, Nonreducing Disk Displacement, Reducing Disk Displacement, Surgical Treatment, Clinical Treatment, Osteoarthritis, Sodium Hyaluronate,

## ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO .....	11
II. DESENVOLVIMENTO.....	14
2. Disfunção temporomandibular.....	14
2.1. Epidemiologia .....	14
2.2 Etiologia .....	15
2.3. Diagnóstico .....	15
2.4. Fisiologia e Fisiopatologia da Biomecânica da ATM .....	16
2.5. Tratamento.....	19
3. Anatomia e Função dos Componentes Articulares da ATM .....	22
3.1. Cartilagem da Cabeça da Mandíbula.....	25
3.2. Fluido Sinovial.....	27
4. Fatores Biomecânicos e Bioquímicos Associados com a Regulação da Lubrificação Articular .....	28
4.1. Rugosidade Microscópica das Superfícies Articulares.....	28
4.2 Carga Biomecânica na ATM durante a Movimentação da Mandíbula .....	30
4.3 Composições Bioquímicas do Lubrificante .....	32
5. Desenvolvimento da Teoria e Falha no Mecanismo para a Lubrificação da ATM.....	34
5.1. Teoria de Lubrificação .....	34
5.2. Mecanismo de falha .....	35
6. Viscosuplementação .....	36
6.1. Viscosuplementos e formas comerciais .....	36
6.2. Mecanismo de acção .....	37
6.3. Objectivos terapêuticos.....	39

6.4. Indicações .....	39
6.5. Aplicações clínicas.....	40
6.6. Técnicas de infiltração da articulação temporomandibular: .....	41
6.6.1. Compartimento Superior .....	41
6.6.2. Compartimento Inferior.....	43
6.7. Relato de Caso .....	43
6.8. Fatores de risco para a lubrificação da ATM.....	46
6.9. Contra-indicações.....	46
6.10. Efeitos secundários/Efeitos adversos .....	46
6.11. Limites da técnica da viscosuplementação da ATM .....	47
6.12. Preditores do sucesso da viscosuplementação da ATM.....	47
III. CONCLUSÃO.....	48
IV. BIBLIOGRAFIA.....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Relação das artralguas aumentando dor crônica e sofrimento do paciente de DTM articular e a comorbidade de dor crônica com os eventos acompanhantes.....	15
<b>Figura 2</b> Doença articular degenerativa e deslocamento do disco articular da ATM com e sem redução. ....	16
<b>Figura 3</b> A) Vista lateral do crânio humano; B) 1. Disco articular, 2. Cabeça da mandíbula, 3. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da cabeça da mandíbula, 4. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da fossa mandibular, 5. Fossa articular, 6. Compartimento superior, 7. Compartimento inferior, 8. Tecido retrodiscal ou ligamento posterior, 9. Tubérculo articular. C) Desenho esquemático vista coronal do complexo cabeça da mandíbula-disco-fossa mandibular e ligamentos colaterais disco-cabeça da mandíbula. D) Desenho esquemático vista sagital da articulação temporomandibular e suas respectivas estruturas (Okesson, 2011). ....	17
<b>Figura 4</b> A relevância dos mediadores inflamatórios na fisiopatologia das doenças degenerativas, assim como, a importância do controle da sobrecarga articular e a influência dessas nas lesões intra-articulares degenerativas e no sistema de lubrificação.....	18
<b>Figura 5</b> A presença de mediadores inflamatórios no líquido sinovial, tem papel importante na fisiopatologia das doenças articulares na destruição das articulações e manutenção da dor. ....	19
<b>Figura 6A</b> Viscosuplementação e sua capacidade de restauração das propriedades reológicas do líquido sinovial. ....	20
<b>Figura 7</b> Viscosuplementação sequencial da ATM com alternância de baixo e médio peso molecular.....	21
<b>Figura 8</b> Viscosuplementos à base de HS e seus respectivos pesos moleculares - marcas comerciais.....	21
<b>Figura 9</b> Estrutura espacial do disco articular.....	22
<b>Figura 10</b> A) Vista lateral do crânio humano; B) 1. Disco articular, 2. Cabeça da mandíbula, 3. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da cabeça da mandíbula, 4. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da fossa mandibular, 5. Fossa articular, 6. Compartimento superior, 7. Compartimento inferior, 8. Tecido retrodiscal ou ligamento posterior, 9. Tubérculo articular. C) Desenho esquemático vista coronal do complexo cabeça da mandíbula-disco-fossa mandibular e ligamentos colaterais disco-cabeça da mandíbula. D) Desenho esquemático vista sagital da articulação temporomandibular e suas respectivas estruturas (Okesson, 2011). ....	23
<b>Figura 11</b> “Cartilagem” articular, tecido fibroso avascular com células cartilaginosas; alta capacidade regenerativa e resistência a forças, não inervado. ....	25
<b>Figura 12</b> a – zona fibrosa; b – zona proliferativa; c – zona hipertrófica; d – zona de calcificação .....	25
<b>Figura 13</b> Arquitetura da membrana sinovial. ....	27
<b>Figura 14:</b> Líquido sinovial - lubrificação estática e dinâmica – nutrição – hidratação tecidual – ATM. ....	28
<b>Figura 15</b> Componentes moles da membrana sinovial: líquido sinovial - ácido hialurônico: manutenção da arquitetura tecidual, proliferação, migração e diferenciação celular, angiogênese e a partir da cicatrização... ..	32
<b>Figura 16</b> Algumas marcas comerciais disponíveis no mercado de HS. ....	37

<b>Figura 17</b> Agulha 30G - 12,7mm e seringa de insulina de 1,0 mL – agulha no sentido posterior para anterior com uma inclinação de 45° graus, observando a especificação da agulha utilizada. ....	42
<b>Figura 18</b> Localização da ATM que está aproximadamente cerca de 1,0 cm a frente do tragus, destaque para a formação da prega pré-auricular, importante referência para a inserção da agulha. ....	42
<b>Figura 19</b> Viscosuplementação da ATM, acesso ao compartimento superior.....	43
<b>Figura 20A, B e C</b> Infiltração eco-guiada do compartimento inferior da ATM. ....	43
<b>Figura 21</b> Limitação da abertura bucal 32,28mm. ....	44
<b>Figura 22</b> caso clínico: viscosuplementação sequencial da ATM, com segmento e controle de 4 anos.....	46



## ÍNDICE DE SIGLAS

AAOP – Academia Americana de Dor Orofacial

AH – Ácido hialurônico

ATM – Articulação temporomandibular

ATP – Trifosfato de adenosina

Da – Daltons

DAD – Doença articular degenerativa

DDCR – Deslocamento do disco com redução

DDSR – Deslocamento do disco sem redução

DPPC – Dipalmitoilfosfatidilcolina

DTM – Disfunção temporomandibular

ECN – Escala categórica numérica

FASs – Fosfolípidios Ativos de Superfície

FLA2 – Fosfolipase A2

H – Hidrogênio

HS – Hialuronato de sódio

Hz – Hertz

IFN  $\gamma$  – Interferon  $\gamma$

IL – Interleucina

Kda – Kilodaltons

LTB4 – Leucotrieno B4

MP - Metaloproteinases

Mpa – Megapascal

PGE2 – Prostaglandina E2

PCS – Proteína da Camada Superficial

PR64 – Proteoglicana 4 - Lubricina

PLA2 – Fosfolipase 2

PPI – Intensidade de Dor Presente

PRI – Índice de Estimativa de Dor

OA – Osteoartrose/Osteoartrite

RDC/TMD – Critérios de diagnóstico para pesquisa das desordens temporomandibulares

RM – Ressonância magnética

ROS – Reperusão Superóxido Xantina-Oxidase

TCCB – Tomografia computadorizada cone beam

TNF – Fator de necrose tumoral

VA – Viscosuplementação articular

## I. INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) compreende um termo coletivo que envolve alterações clínicas nos músculos da mastigação, das articulações temporomandibulares (ATM) e/ou estruturas associadas, as quais podem estar acompanhadas de dor, limitação da abertura bucal e sons articulares (Pegado et al., 2013; Januzzi et al., 2013). Os indivíduos que apresentam essas alterações sofrem grande impacto em sua qualidade de vida, com prejuízo em suas atividades funcionais e, frequentemente, apresentam alterações de humor e sono (Locker, 1987). A prevalência da DTM na população varia entre 10% a 70%, sendo mais frequente em mulheres com faixa etária entre 20 e 40 anos de idade (Locker, 1987; Weiss, 2008).

Dentre as DTM de origem articular, os deslocamentos do disco com e sem redução, a osteoartrose e a osteoartrite são as alterações mais frequentes nos pacientes que procuram por tratamento (Wilkes, 1978; Locker, 1987; Weiss, 2008).

Diferentes abordagens têm sido propostas para o controle dessas disfunções, havendo tratamentos classificados como conservadores (fármacos, fisioterapia, placas oclusais estabilizadoras e reposicionadoras, orientações cognitivo comportamental), minimamente invasivos (infiltrações de hialuronato de sódio, de corticosteroides, anti-inflamatórios não estereoidais, artrocentese) e invasivos (artroscopia, artroplastia, artrotomia, cirurgia aberta) (Grossmann et al., 2011; Grossmann et al., 2012).

Diante das terapias minimamente invasivas, alguns estudos têm mostrado que infiltrações de hialuronato de sódio (HS) no espaço articular superior e, algumas vezes, em ambos os espaços, são efetivos para o tratamento das alterações intra-articulares da ATM (Escoda-Francolí et al., 2010; Li et al., 2012).

O ácido hialurônico (AH) é um glicosaminoglicano de cadeia linear, hidrofílico, poli-iônico de elevado peso molecular. É encontrado na matriz extracelular de diversos tecidos conjuntivos, incluindo a cartilagem articular e o líquido sinovial (Fraser et al., 1997; Ghosh et al., 2002; Bannuru et al., 2009). Nesses locais, as moléculas de AH são predominantemente sintetizadas pelas células sinoviais do tipo B (Smith et al., 1987; Fraser et al., 1997; Asari et al., 1998; Ghosh et al., 2002). A atividade metabólica do AH na renovação celular facilita a nutrição das zonas avasculares do disco e da cartilagem articular através da sua combinação com os glicosaminoglicanos advindos dos proteoglicanos produzidos pelos condrocitos. Em condições patológicas, há um aumento da síntese de proteoglicanos, bem como da produção de metaloproteinases (MP). As MP atuam sobre o colágeno e os proteoglicanos, enfraquecendo conseqüentemente a matriz de cartilagem articular. Há, portanto, fragmentos de colágeno e proteoglicanos, além de leucotrienos e citocinas dispersos no fluido articular. Isso gera uma

resposta inflamatória na membrana sinovial e do ligamento capsular, o que leva a uma limitação de movimento articular, podendo ou não ser seguida de dor (Bertolami et al. 1993; Morgan et al., 1997; Sato et al., 1999; Hepguler et al. 2002).

A viscosuplementação da ATM é uma técnica minimamente invasiva, que consiste na injeção intra-articular de AH (hialuronato de sódio) com o objetivo de eliminar ou diminuir a dor e de proporcionar ganho funcional articular, promovendo melhora qualitativa e quantitativa do líquido sinovial (Kopp, 1991; Shi et al., 2003; Wei et al. 2010).

A utilização desse tipo de produto, conforme seu peso molecular pode aumentar a produção do AH natural pelas células sinoviais, melhorar ou normalizar as funções mandibulares, a partir da liberação de zonas de aderência entre a fossa mandibular e o disco articular (Kwieceński et al., 2011).

Apesar das propriedades do AH serem principalmente exploradas no contexto da terapia de viscosuplementação, vale salientar que moléculas de peso molecular muito elevado (entre 1 e  $6 \times 10^6$  Da) são impedidas de passar do meio intra-articular para o meio intercelular, sendo assim incapazes de agir nos sinoviócitos e condrócitos, o que seria necessário para reduzir a inflamação sinovial e restaurar as propriedades naturais do líquido sinovial, o que tem sido chamado de “visco-indução” (Smith et al., 1987; Asari et al., 1998). De acordo com essa teoria (Ghosh et al., 2002; Smith et al., 1987; Asari et al., 1998), produtos com peso molecular compreendido entre 0,5 e  $1 \times 10^6$  Da proporcionariam os melhores efeitos *in vivo* (Kwieceński et al., 2011), podendo ser capazes de promover a síntese do AH endógeno pelos sinoviócitos (Smith et al., 1987; Asari et al., 1998). No mesmo sentido, outros pesquisadores (Maheu et al., 2002) estabeleceram uma faixa ainda mais estreita de peso molecular (500-730 kDa) como aquele capaz de agir nos fibroblastos sinoviais, restaurando sua capacidade de sintetizar o ácido hialurônico (Ghosh et al., 2002).

Devido às características mecânicas e metabólicas do AH, a técnica da viscosuplementação, isolada ou em combinação com outras intervenções, apresenta uma excelente propriedade terapêutica para as condições inflamatórias e alterações biomecânicas da ATM, tornando-a um tratamento conservador ideal, minimamente invasivo e bem recomendado (Kopp et al., 1991; Zhang et al., 1999; Yeung et al., 2006; Kwieceński et al., 2011;).

As reações adversas ao emprego de AH combinado a técnicas minimamente invasivas ou empregado de forma isolada são leves e transitórias. (McCain et al., 1989; Lida et al., 1998; Shi et al., 2003; Guarda-Nardini et al., 2005; Bannuru et al., 2009; Guarda-Nardini et al., 2012; Patel et al., 2013).

No entanto, os resultados, em curto prazo, das injeções intra-articulares de AH investigados, em estudos preliminares, foram muito promissores (Bannuru et al., 2009; Escoda-Francolí et al., 2010). Esses resultados foram recentemente confirmados por outros autores (Guarda-Nardini et al., 2012).

Em um estudo de série de casos publicado recentemente, avaliando a eficácia da viscosuplementação sequencial nos desarranjos internos da ATM, assim como, sintomas algicos, pôde ser observado que a técnica da viscosuplementação em ciclos mensais de infiltrações no espaço articular superior totalizando quatro infiltrações com alternância de baixo e médio peso molecular, reduziu de forma importante dor e sintomas associados com desarranjos internos desta articulação, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Fonseca et al., 2018).

O objetivo desse trabalho foi analisar, por meio de uma busca na literatura nas principais bases de dados e posterior análise crítica dos artigos selecionados, sobre a efetividade, segurança e previsibilidade do uso de infiltrações de hialuronato de sódio na ATM no tratamento das DTM articulares, a fim de recomendar ou refutar seu uso na prática clínica.

## II. DESENVOLVIMENTO

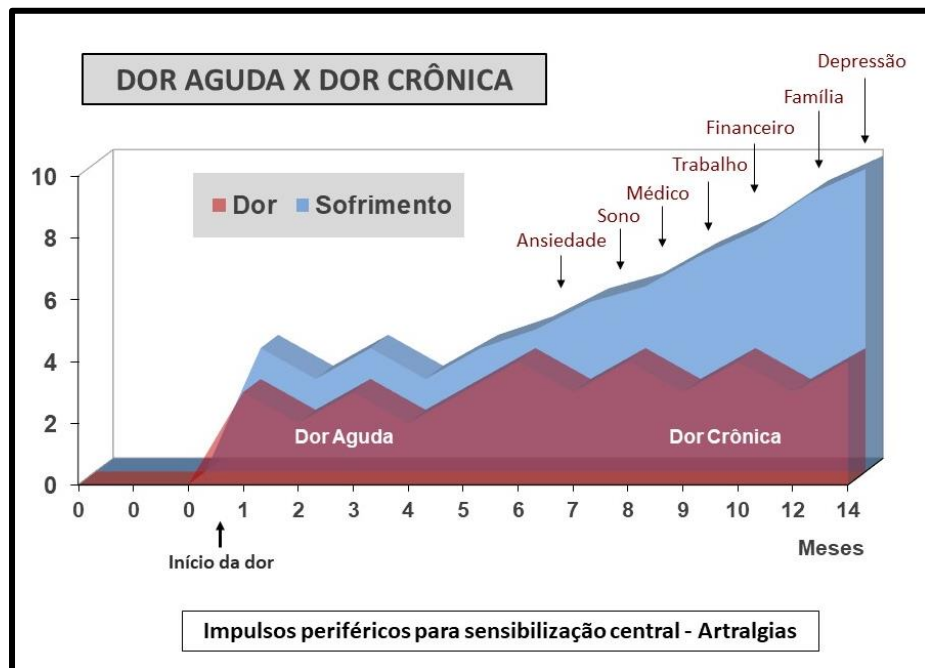
### 2. Disfunção temporomandibular

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma desordem craniofacial, conceituada como o conjunto de alterações clínicas que acometem a articulação temporomandibular (ATM), os músculos da mastigação e as estruturas musculoesqueléticas da cabeça e do pescoço associadas (De Leeuw; Klasser 2013; Scrivani; Keith; Kaban, 2008).

Os sinais e sintomas mais frequentes da DTM incluem presença de dor nas regiões pré-auricular, temporal e mandibular; sons articulares, como estalos ou crepitação, durante as excursões da mandíbula e restrição e/ou assimetria do movimento mandibular durante a abertura e/ou fechamento da boca. Essas alterações podem comprometer as atividades funcionais e a qualidade de vida dos pacientes de forma bastante significativa. Além disso, pode haver queixa de zumbido, perda auditiva, tontura, cervicalgia, dificuldade de deglutição e cefaleia (Scrivani, Keith; Kaban, 2008; Lim et al., 2010).

#### 2.1. Epidemiologia

Na população em geral, apesar da alta prevalência dos sinais/sintomas da DTM com início insidioso, as queixas tendem a ser leves e autolimitadas. No entanto, em alguns pacientes, o quadro evolui para disfunção crônica comumente associada à perturbação do sono, fadiga, perda de apetite, dificuldade no convívio social, diminuição do desempenho laboral e do aprendizado (Mobilio et al., 2011). Estudos epidemiológicos mostram que, dentre as dores crônicas orofaciais, a DTM é a condição mais prevalente e a terceira mais frequente entre as dores crônicas gerais, perdendo apenas para a cefaleia e dor lombar. Em função disso, representa um problema significativo de saúde pública devido ao alto custo econômico gasto com o tratamento e à perda de produtividade dos indivíduos acometidos. É mais predominante em mulheres durante o período reprodutivo, entre 20 e 40 anos de idade. Além do gênero e idade, nível socioeconômico, grau de escolaridade e características psicológicas estão associados ao desenvolvimento da DTM (Al-Harthy et al., 2016; Magalhães et al., 2014; Slade et al., 2013; Friction, 2002) (**Figura 1**).



**Figura 1** Relação das artralgias aumentando dor crônica e sofrimento do paciente de DTM articular e a comorbidade de dor crônica com os eventos acompanhantes.

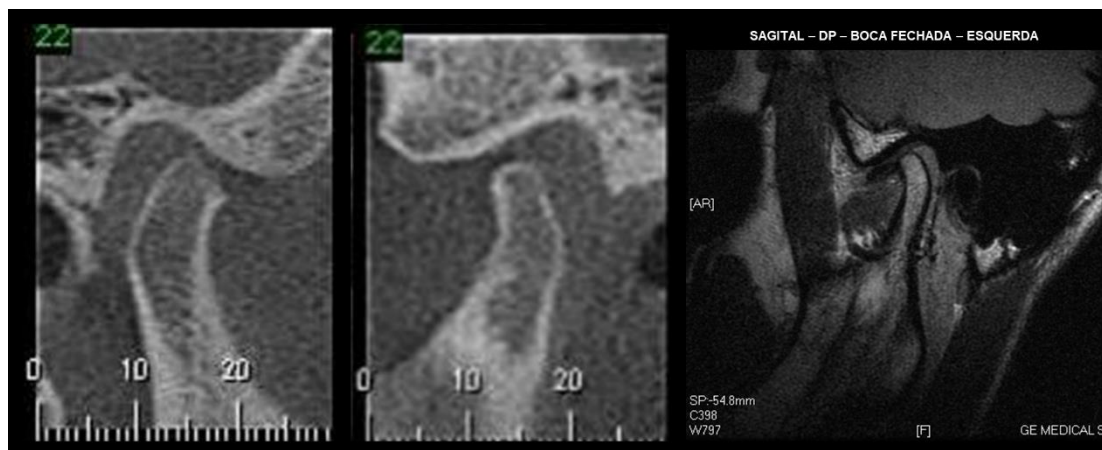
## 2.2 Etiologia

Não há evidências de etiologia específica para a DTM e tem sido aceito que a etiologia é multifatorial com associação de fatores genéticos, comportamentais, ambientais, emocionais, sociais e cognitivos. Fatores predisponentes, iniciadores e perpetuantes, tais como apertamento dos dentes (bruxismo do sono e/ou vigília), estresse, distúrbios do sono, dentre outros, devem ser considerados para o sucesso do tratamento a longo prazo (De Leeuw; Klasser 2013; Loisel, 1969; Melis; Di Giosia, 2016; Reid; Greene, 2013; Smith et al., 2013, Suvinen et al., 2005).

## 2.3. Diagnóstico

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP), o diagnóstico e a classificação das diferentes formas da DTM são divididos em dois grandes grupos, a DTM muscular e a DTM articular, com suas respectivas subdivisões (De Leeuw; Klasser 2013). Dentre a DTM de origem articular, a osteoartrose e os deslocamentos do disco com e sem redução são as alterações mais frequentes (De Leeuw; Klasser, 2013; Weiss et al., 2008) (**Figura 2**). O deslocamento do disco é uma condição na qual o disco articular está deslocado de sua posição anatômica em relação à cabeça da mandíbula e ao tubérculo articular do osso temporal. Durante a movimentação mandibular, quando há o retorno do disco à posição anatômica, o que pode ser frequentemente identificado por um estalido, é denominado deslocamento do disco com redução. Por outro lado, quando não ocorre o retorno do disco, a condição

é denominada deslocamento do disco sem redução (De Leeuw; Klasser, 2013; Peck et al., 2014). Já a osteoartrose, a osteoartrite e a degeneração articular são termos comumente intercambiados no diagnóstico da forma mais comum de artrite, que é caracterizada pela deteriorização do tecido articular com alterações ósseas de etiologia indefinida e é frequentemente associada a traumas e ao processo de envelhecimento (Wieland et al., 2005). A degeneração articular da ATM (Peck et al., 2014), é classificada como osteoartrite quando os pacientes apresentam o processo degenerativo associado a dor, e como osteoartrose quando não há presença de dor.



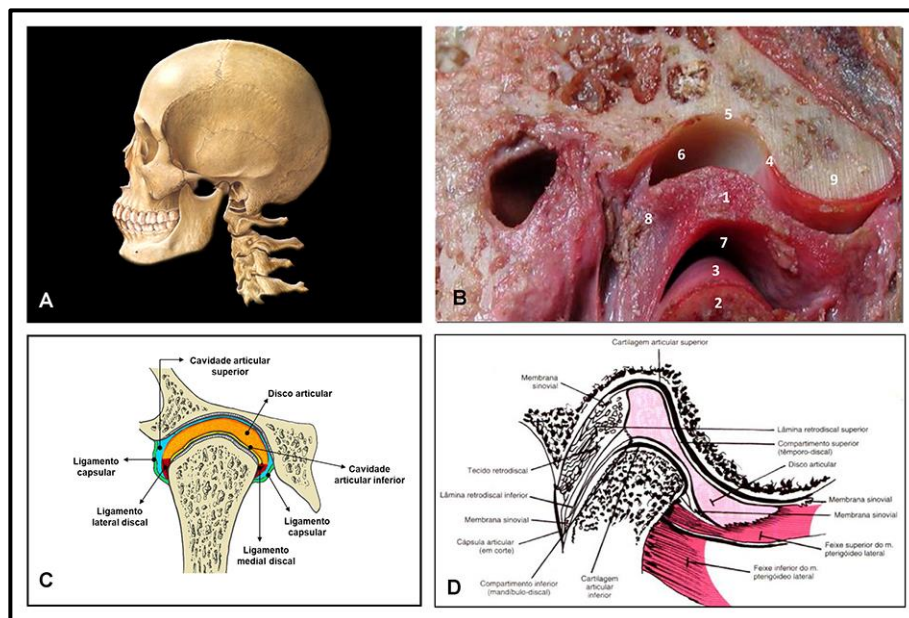
**Figura 2** Doença articular degenerativa e deslocamento do disco articular da ATM com e sem redução.

#### **2.4. Fisiologia e Fisiopatologia da Biomecânica da ATM**

Conforme exposto, a DTM articular caracteriza-se por distúrbios dos constituintes da ATM. Essa é uma articulação sinovial diartrodial com características peculiares, tais como a presença de fibrocartilagem revestindo as superfícies articulares e a realização de movimentos complexos e sincrônicos envolvendo a mandíbula e os ossos temporais direito e esquerdo. A ATM possui três componentes ósseos: a cabeça da mandíbula, o tubérculo articular e a fossa mandibular do osso temporal. Ademais, possui um disco articular fibrocartilagenoso internamente à cápsula articular, entre a cabeça da mandíbula e a fossa mandibular, que divide a cavidade articular em compartimentos superior e inferior. O disco articular é avascular, apresenta formato côncavo inferiormente e côncavo e convexo superiormente e é composto por três segmentos: banda anterior, zona intermediária e banda posterior, a qual é a região mais espessa do mesmo. Posteriormente ao disco encontra-se o tecido retrodiscal ricamente vascularizado e innervado, sendo, delimitado superior e inferiormente pelas lâminas retrodiscais superior e inferior, respectivamente. Cada ATM possibilita movimentos de dobradiça em um plano e movimentos de deslizamento no outro plano, sendo, por isso, tecnicamente considerada uma articulação gínglimoartrodial (Scrivani; Keith; Kaban, 2008; Kuroda, et al., 2009; Aiken; Bouloux; Hudgins, 2012; De Leeuw; Klasser, 2013; Shaffer et al., 2014a).



O líquido sinovial que preenche os espaços intra-articulares superior e inferior da ATM é responsável pela nutrição e lubrificação dos tecidos articulares, estando sua quantidade e qualidade diretamente relacionadas à saúde e à função articular (Tanaka et al., 2007; Aiken; Bouloux; Hudgins, 2012). Diversos estudos já demonstraram que a DTM articular está diretamente relacionada às alterações na quantidade e na qualidade do líquido sinovial. **(Figura 3)** (Takahashi, et al., 2004; Kim et al., 2012).

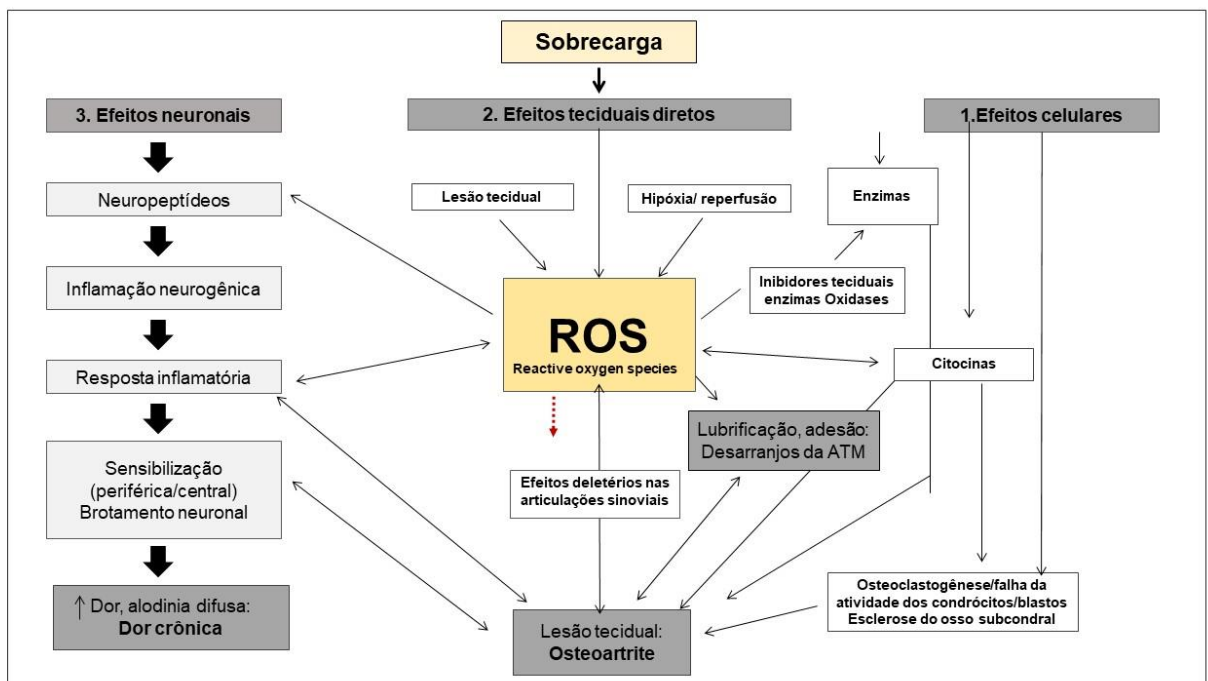


**Figura 3** A) Vista lateral do crânio humano; B) 1. Disco articular, 2. Cabeça da mandíbula, 3. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da cabeça da mandíbula, 4. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da fossa mandibular, 5. Fossa articular, 6. Compartimento superior, 7. Compartimento inferior, 8. Tecido retrodiscal ou ligamento posterior, 9. Tubérculo articular. C) Desenho esquemático vista coronal do complexo cabeça da mandíbula-disco-fossa mandibular e ligamentos colaterais disco-cabeça da mandíbula. D) Desenho esquemático vista sagital da articulação temporomandibular e suas respectivas estruturas (Okesson, 2011).

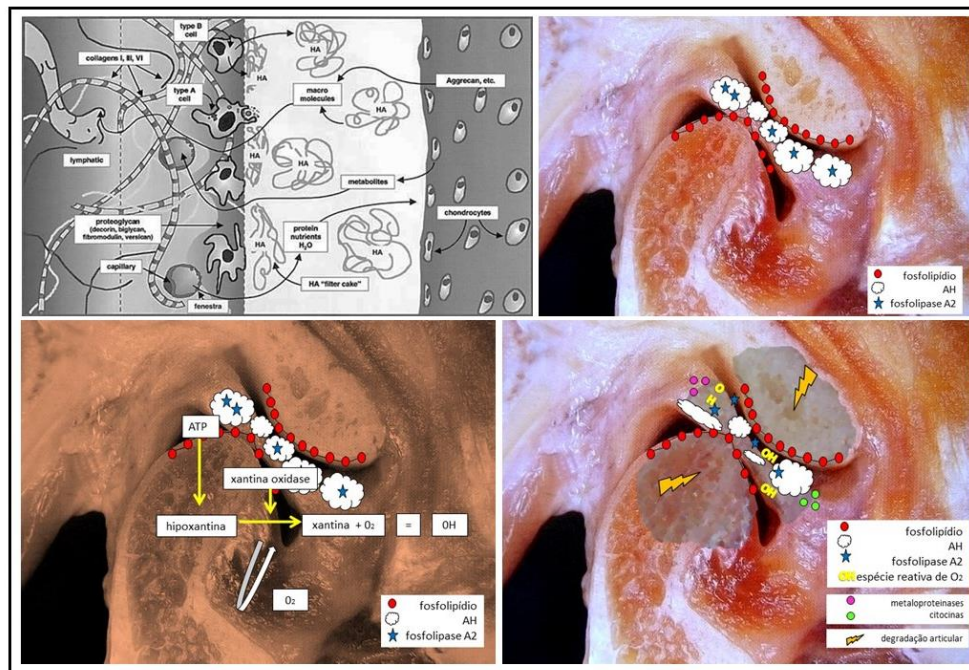
O ácido hialurônico (AH), componente do líquido sinovial, é um polissacarídeo da classe das glicosaminoglicanas de cadeia linear. O AH tem elevado peso molecular e é extremamente hidrofílico (Clegg; Caborn; Mauffrey, 2013). No ambiente articular, as moléculas de AH são predominantemente sintetizadas pelas células semelhantes a fibroblastos denominadas sinoviais do tipo B. O AH atua na lubrificação articular, reduzindo a fricção nos espaços intra-articulares, contribuindo para a diminuição de adesividades e de mediadores inflamatórios - o que estaria relacionado ao alívio da dor. A atividade metabólica do AH na renovação celular da ATM facilita a nutrição das zonas avasculares do disco e da cartilagem articular por meio da sua combinação com as glicosaminoglicanas dos proteoglicanos (Takahashi et al., 2004; Tanaka et al., 2007). Dentro da articulação normal e saudável, o AH é encontrado em uma concentração de aproximadamente 3mg/mL (Clegg; Caborn; Mauffrey, 2013). Em condições patológicas, uma cadeia de eventos ocorre no nível molecular e as glicosaminoglicanas encontram-se desintegradas e dispersas no líquido sinovial, ficando contidas na cavidade articular (Hepguler et al., 2002). Como consequência disso, a concentração e o peso molecular do AH dentro da

articulação danificada podem ser reduzidas em até 50%. O líquido sinovial, por sua vez, torna-se, então, menos viscoso, resultando em menor absorção de choques e no comprometimento da lubrificação e da proteção articulares (Watterson; Esdaile, 2000).

A presença de mediadores inflamatórios no líquido sinovial tem papel relevante na fisiopatologia das doenças articulares. É sabido que diversos mediadores inflamatórios não são apenas importantes como mediadores da inflamação e da destruição das articulações, mas também contribuem significativamente para a geração e a manutenção da dor. Biomarcadores solúveis encontrados no soro, no líquido sinovial e na urina podem ser indicadores específicos de inflamação e de degeneração articulares. Prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4 (LTB4), interleucina (IL) 1 $\beta$ , 2 e 8, interferon (IFN)  $\gamma$  e fator de necrose tumoral (TNF) foram identificados no líquido sinovial de pacientes com dor, sugerindo que esses mediadores estão envolvidos na dor articular observada na DTM articular (kim et al., 2012). Fica evidente, portanto, o papel da inflamação e de seus mediadores na fisiopatologia, nos sinais e sintomas e na evolução de doenças articulares, dentre elas a DTM (**Figura 4 e Figura 5**).



**Figura 4** A relevância dos mediadores inflamatórios na fisiopatologia das doenças degenerativas, assim como, a importância do controle da sobrecarga articular e a influência dessas nas lesões intra-articulares degenerativas e no sistema de lubrificação

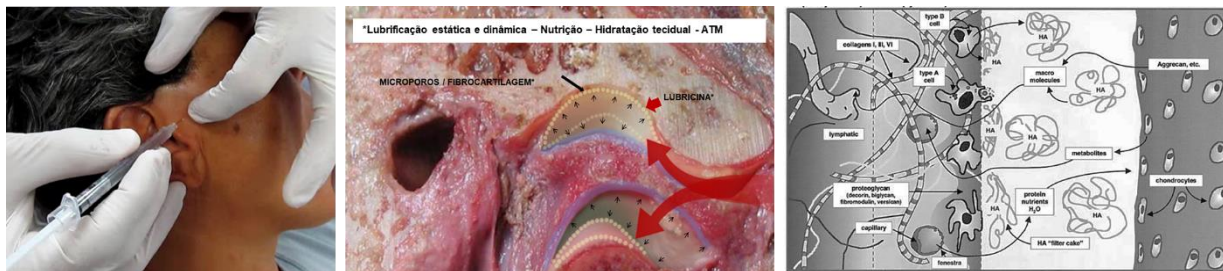


**Figura 5** A presença de mediadores inflamatórios no líquido sinovial, tem papel importante na fisiopatologia das doenças articulares na destruição das articulações e manutenção da dor.

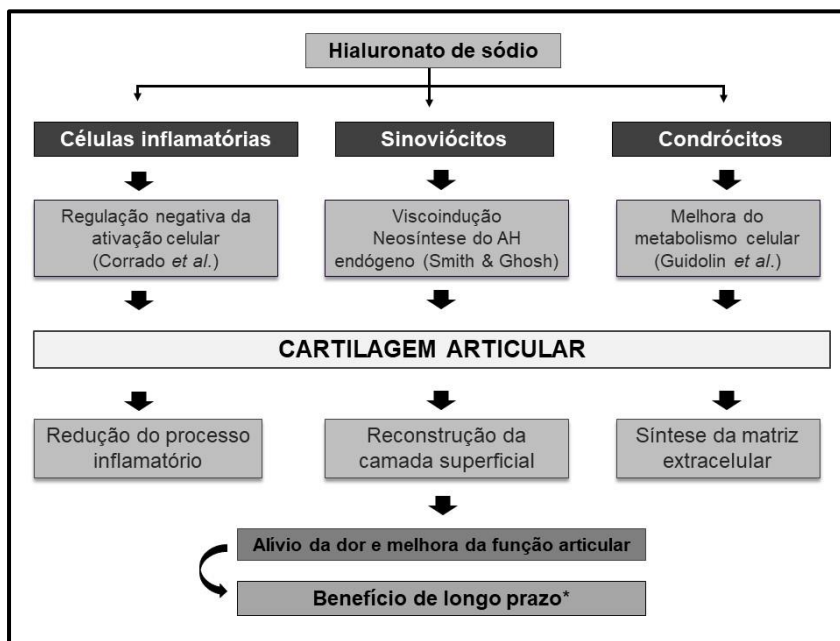
## 2.5. Tratamento

Com relação ao tratamento, diferentes intervenções têm sido propostas para alívio e controle dos sinais e sintomas da DTM, tais como: terapia cognitivo-comportamental, medicamentos orais, placas oclusais, fisioterapia, artrocentese, artroscopia, infiltrações intra-articulares de glicocorticoide, antiinflamatórios não esteroideais, ou de hialuronato de sódio (HS) um sal sódico do AH (Okeson; De Leeuw, 2011; Souza, 2012; Liu; Steinkeler, 2013; Shaffer et al., 2014b).

Dentre os tratamentos minimamente invasivos, a técnica da Viscosuplementação Articular (VA) é uma técnica minimamente invasiva que consiste na infiltração intra-articular de HS. Amplamente utilizada no tratamento de osteoartrite de grandes articulações como joelho, quadril e ombro, a VA começou a ser aplicada nas DTM na década de 70 (Manfredini; Piccotti; Guarda-Nardini, 2010; Souza, 2012). A indicação da VA na DTM articular decorre da melhoria da lubrificação (qualitativa e quantitativamente), biomecânica e eliminação ou diminuição da inflamação e dor. Essas melhorias são promovidas pela restauração das propriedades reológicas do líquido sinovial, pela diminuição da expressão gênica de mediadores inflamatórios e de metaloproteinases, pela estimulação da proliferação de condrócitos e pela produção de AH pelos sinoviócitos. (Hepguler et al., 2002; Shi; Guo; Awad, 2003; Escoda-Francolí; Vázquez-Delgado; Gay-Escoda, 2010) (**Figura 6A e 6B**). Em diversos estudos com distintos diagnósticos da DTM articular, têm sido obtidos bons resultados no alívio de sinais e sintomas e no restabelecimento da funcionalidade mandibular, quando essa intervenção é feita isolada ou em combinação com outras (Shi; Guo; Awad, 2003; Souza, 2012).



**Figura 6A** Viscosuplementação e sua capacidade de restauração das propriedades reológicas do líquido sinovial.



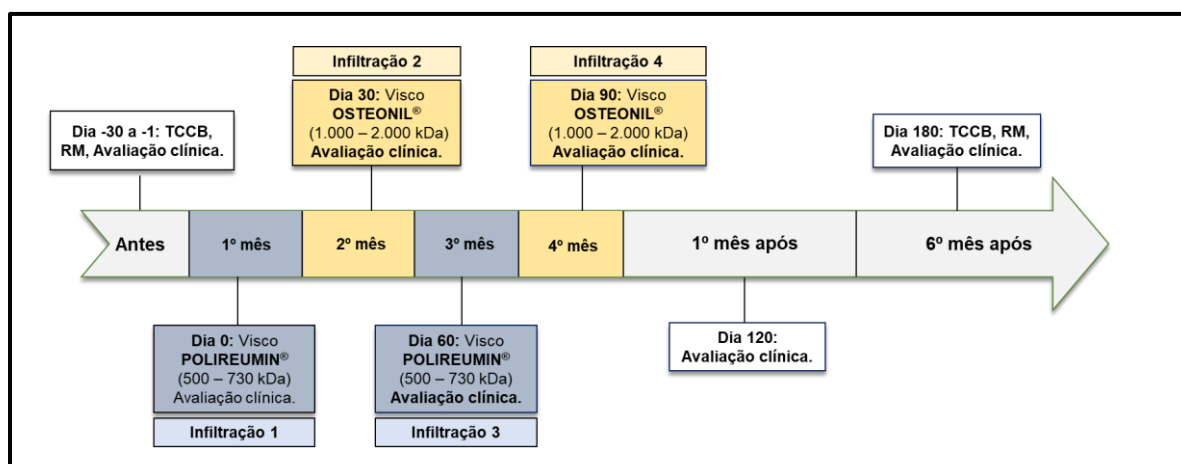
**Figura 6B** Viscosuplementação e sua capacidade de restauração das estruturas articulares: estimulação da proliferação de condrocitos e pela produção de AH pelo sinoviócitos.

A infiltração de HS na ATM pode melhorar os sinais clínicos na DTM em comparação com o placebo (Shi, et al., 2003). Dentre os diferentes protocolos propostos na literatura, a VA pode ser realizada em ambos os compartimentos da ATM, porém a maioria dos pesquisadores opta pela infiltração no compartimento superior devido à dificuldade de acesso ao compartimento inferior (Li et al., 2012). Em um estudo de revisão sistemática, compararam a eficácia da infiltração realizada no compartimento superior, inferior e em ambos, mas não foi possível estabelecer qual técnica apresenta maior sucesso terapêutico devido à ausência de estudos bem delineados (Ebrahim, 2012; Li et al., 2012).

Outro aspecto importante da VA é a utilização de HS de pesos moleculares diferentes, que apesar de serem poucas as pesquisas com avaliação da eficácia da infiltração do HS com alternâncias dos pesos moleculares na ATM, estas apontam para hipótese de que a injeção de HS exógeno de peso molecular menor (0,5 a  $1 \times 10^6$  Da) permite a passagem dessa molécula do meio intra-articular para o

meio intercelular estimulando os sinoviócitos do tipo B a produzir HS endógeno, fenômeno denominado visco-indução. Por outro lado, o HS exógeno de peso molecular maior ( $> 2,3 \times 10^6$  Da) apresenta efeito protetor mais expressivo, aumentando a viscosidade do líquido sinovial, fenômeno denominado visco-proteção (Smith & Ghosh, 1987; Asari, 1998; Manfredini et al., 2011; Fonseca et al., 2018).

Em um estudo de série de casos publicado recentemente, avaliando a eficácia da viscosuplementação sequencial nos desarranjos internos da ATM, assim como, sintomas algicos, pôde ser observado que a técnica da viscosuplementação em ciclos mensais de infiltrações no espaço articular superior totalizando quatro infiltrações com alternância de baixo e médio peso molecular, reduziu de forma importante dor e sintomas associados com desarranjos internos desta articulação, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Fonseca et al., 2018). (**Figura 7 e 8**)



**Figura 7** viscosuplementação sequencial da ATM com alternância de baixo e médio peso molecular.

#### Seleção do Hialuronato de Sódio - Protocolo Recomendado\*

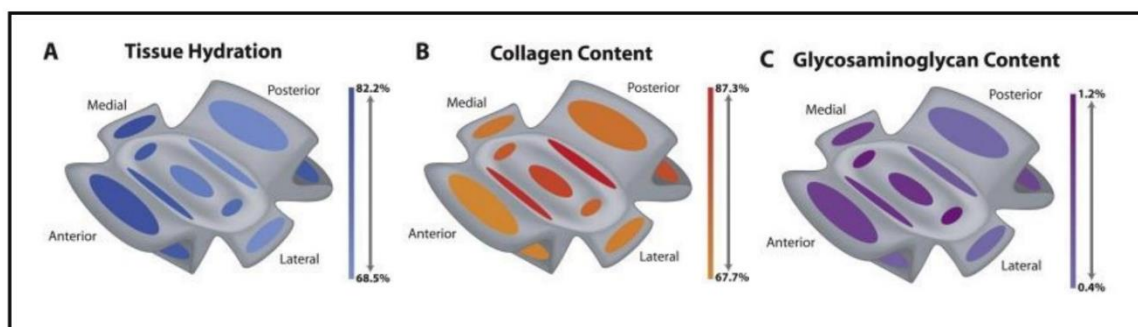
Produto	Empresa	Ativo	Origem	Peso molecular
Polireumin*	TRB Pharma	Hialuronato	Animal	500 – 730 kDa
Osteonil*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Osteonil Mini*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Osteonil Plus (dobro da densidade + Manitol)*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Suprahyal	Zodiac	Hialuronato	Fermentação	1.200 - kDa
Suplasyn	Sigma Farma	Hialuronato	Fermentação	500 – 1.000 kDa
Fermathron	Merck	Hialuronato	Fermentação	1.000 kDa
Synvisc	Sanofi-Aventis	Hilano GF20	Semi-sintético	6.000 kDa
Synvisc One	Sanofi- Aventis	Hilano GF20	Semi-sintético	6.000 kDa

**Figura 8** Viscosuplementos a base de HS e seus respectivos pesos moleculares - marcas comerciais.

Devido às características mecânicas e metabólicas do AH, a técnica da viscosuplementação, isolada ou em combinação com outras intervenções, apresenta uma excelente propriedade terapêutica para as condições inflamatórias e alterações biomecânicas da ATM, tornando-a um tratamento conservador ideal, minimamente invasivo e bem recomendado (Balazs et al., 1967; Berkovitz et al., 2000; Bean et al., 2006).

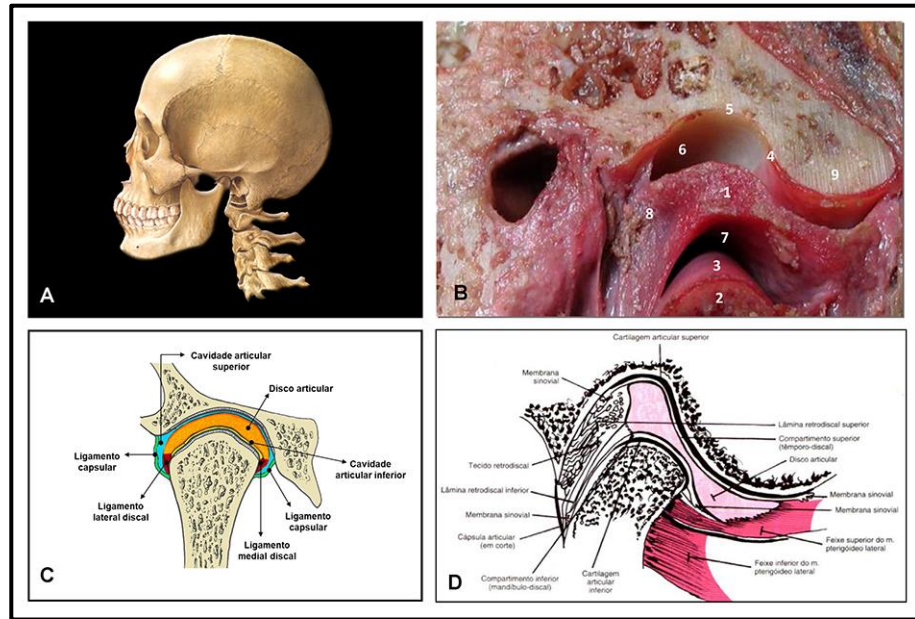
### 3. Anatomia e Função dos Componentes Articulares da ATM

O disco da ATM é composto por uma quantidade variável de células e de matriz extracelular (Detamore and Athanasiou, 2003). A matriz extracelular é composta de macromoléculas e fluido. As macromoléculas perfazem 15-35% do peso úmido do disco enquanto o fluido tecidual perfaz 65-80% (Nakano et al., 1996; Nakano et al., 1989; Sindelar et al., 2000; Detamore et al., 2005). O peso seco do disco da ATM é composto principalmente de colágeno (68-83%) e proteoglicanos (0,6 – 10%) (Nakano et al., 1989; Axelsson et al., 1992; Nakano et al., 1996; Sindelar et al., 2000; Detamore et al., 2005; Almarza et al., 2006). As células do disco da ATM são uma combinação heterogênea de células do tipo fibrocondrócitos e fibroblastos, que são distintamente diferentes dos condrócitos da cartilagem hialina (Rees, 1954; Milam et al., 1991; Mills, 1994; Landesberg et al., 1996; Scapino, 1996; Allen et al., 2006; Detamore et al. 2006). (**Figura 9**)



**Figura 9** Estrutura espacial do disco articular.

A ATM é constituída por componentes ósseos (cabeça da mandíbula e eminência articular) e de tecidos moles (cartilagem da cabeça da mandíbula, cartilagem da fossa, cápsula articular, disco articular e tecido retrodiscal). Na articulação saudável, o disco articular move-se para frente e para baixo quando a cabeça da mandíbula se move ao longo do declive posterior da eminência articular (abertura da boca). Tanto na posição de boca aberta ou fechada, o disco articular localiza-se entre os dois componentes ósseos. As superfícies articulares são cobertas por camadas fibrosas finas. O fluido sinovial dentro da articulação age como um lubrificante durante o movimento. (**Figura 3A, B, C e D**).



**Figura 10** A) Vista lateral do crânio humano; B) 1. Disco articular, 2. Cabeça da mandíbula, 3. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da cabeça da mandíbula, 4. Tecido fibrocartilaginoso denso de revestimento da fossa mandibular, 5. Fossa articular, 6. Compartimento superior, 7. Compartimento inferior, 8. Tecido retrodiscal ou ligamento posterior, 9. Tubérculo articular. C) Desenho esquemático vista coronal do complexo cabeça da mandíbula-disco-fossa mandibular e ligamentos colaterais disco-cabeça da mandíbula. D) Desenho esquemático vista sagital da articulação temporomandibular e suas respectivas estruturas (Okesson, 2011).

As fibras de colágeno mantêm a forma do disco, enquanto a elastina é associada com a restauração da forma durante a descompressão de forças (Scapino, 1996). As fibras de colágeno comumente apresentam ondulações (franzimento), quando a tensão é aplicada no disco articular. (Stegenga et al., 1991; Scapino, 1996; Berkovitz, 2000).

Além dessa fase inicial, as fibras de colágeno começam a se estender e tornam-se tracionadas pela carga que absorvem, promovendo a deformação da cadeia de colágeno devido a uma desidratação temporária do disco enquanto ocorre um re-orientação das fibras de colágeno (Berkovitz, 2000).

O rearranjo das fibras de colágeno é reversível quando o disco não é deformado além da gama de tensão fisiológica. Isso permite que o disco continuamente se adapte para se encaixar no espaço entre as superfícies articulares opostas e que as cargas sejam adequadamente distribuídas na ATM. O colágeno confere ao disco muito da sua rigidez a tração e força. As camadas superficiais finas do disco possuem uma arquitetura diferente das camadas mais espessas e profundas (Scapino et al., 2006).

Nas camadas superficiais superiores e inferiores do disco, as fibras de colágeno são mais ou menos organizadas perpendicularmente em uma direção anteroposterior e médio-lateral (Minarelli et al., 1997).

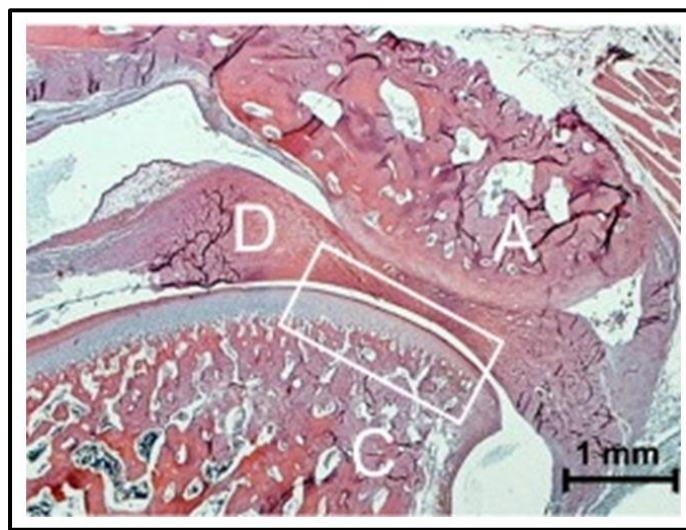
Na camada interna, a orientação das fibras de colágeno varia enormemente nas diferentes regiões do disco. As fibras se direcionam anteroposteriormente primariamente na zona intermediária e médio-lateralmente nas bandas anteriores e posteriores. As fibras anteroposteriores da zona intermediária são interlaçadas com as fibras médio-laterais em ambas as bandas (Teng et al., 1991).

Na região central da banda do disco articular, as fibras da camada intermediária alargam-se superiormente e inferiormente e viram-se medialmente e lateralmente, mesclando-se estruturalmente com aquelas das bandas (Mills, 1994; Scapino, 1996). Nas áreas laterais e mediais do disco, próximo aos polos da cabeça da mandíbula, as fibras anteroposteriores da camada intermediária são ligadas firmemente aos polos destas (Teng et al., 1991). Essas diferenças na orientação das fibras de colágeno são associadas com as diferenças regionais e anisotropia (capacidade de dissipar forças de acordo com a direção das fibras) nas propriedades mecânicas do disco, o que nos explica a grande complexidade desta estrutura articular e suas características peculiares de extrema importância na compreensão da função desta estrutura anatômica na biomecânica articular, assim como, nos processos fisiopatológicos da ATM que se relacionam com as alterações discais. Os proteoglicanos estão emaranhados na rede de fibras de colágeno e são virtualmente imóveis. Muitos proteoglicanos são detectados no disco. Biglicano e decorina pertencem ao grupo dos proteoglicanos pequenos, consistindo de um núcleo proteico de aproximadamente 38 kDa ao qual tanto uma (decorina) ou duas (biglicano) cadeias de condroitina/dermatan estão ligadas (Chopra et al., 1985; Fisher et al., 1989). O agrecano é um proteoglicano grande que contém tanto o sulfato de condroitina como sulfato de queratano (Nakano et al., 1989). As moléculas de agrecano possuem alta viscosidade e um tamanho molecular grande que reduzem a sua capacidade de difundir-se através da rede de colágeno, o que resulta na retenção de uma grande quantidade de água. O resultado é um material viscoelástico rígido que recobre as fibras de colágeno. Por causa dessa estrutura molecular o agrecano é idealmente apropriado à resistir a cargas compressivas. A compreensão desta complexa estrutura do disco articular e dos mecanismos de absorção e dissipação de cargas funcionais, além do sistema de hidratação discal nos ressalta a grande importância da hidratação do disco articular pelo líquido sinovial (Muir, 1973).

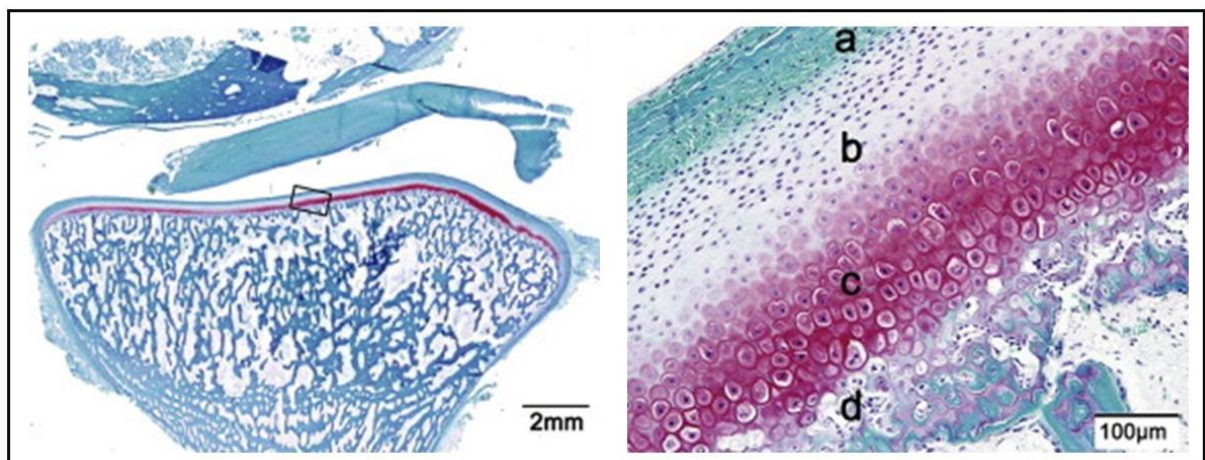


### 3.1. Cartilagem da Cabeça da Mandíbula

A cabeça da mandíbula é coberta por uma camada cartilaginosa que se estende desde a superfície articular até o osso subjacente, o qual é composto por várias camadas: a zona fibrosa, a proliferativa, a madura e a hipertrófica (Luder, 1988; Mizoguchi, 1996; Bryndahl et al, 2011; Yan et al., 2012) (**Figura 11 e Figura 12**).



**Figura 11** “Cartilagem” articular, tecido fibroso avascular com células cartilaginosas; alta capacidade regenerativa e resistência a forças, não innervado.



**Figura 12** a – zona fibrosa; b – zona proliferativa; c – zona hipertrófica; d – zona de calcificação

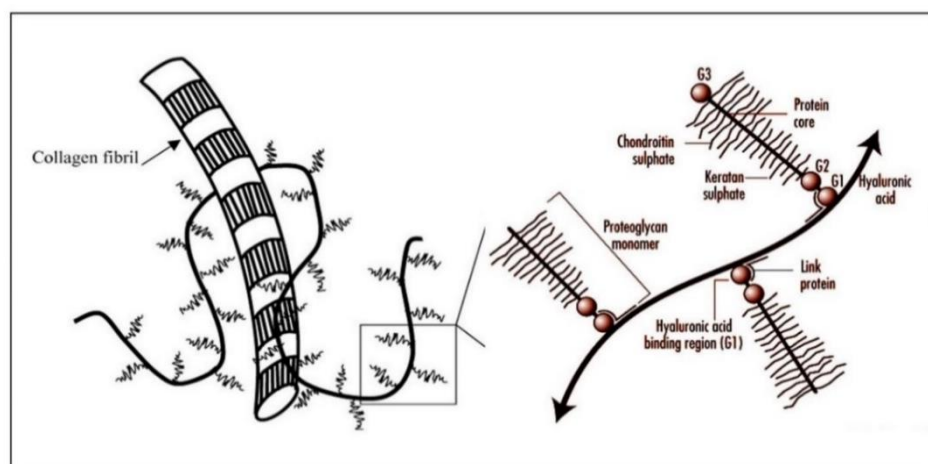
Essencialmente, a camada proliferativa serve como uma barreira separadora entre a camada fibrosa fibrocartilaginosa e a camada madura do tipo hialina e a camada hipertrófica. A camada fibrosa é composta por células do tipo fibroblastos, que possuem uma forma chata e retículo endoplasmático cercado por uma matrix extracelular densa de fibrilas de colágeno e substância fundamental (Klinge, 1996). A camada proliferativa possui um importante papel como um reservatório de células, o qual possui células mesenquimais distribuídas heterogeneamente como condrócitos precursores para as camadas subjacentes (Bibb, 1992). Condrócitos diferenciados são encontrados nas camadas madura e hipertrófica, onde a degeneração dos condrócitos tem sido observada próxima ao osso subcondral. As fibras de colágeno da fibrocartilagem são organizadas em várias camadas distintas (de Bont et al., 1984) e conferem à cartilagem suas propriedades de tração e de força de cisalhamento, enquanto que a resistência às forças compressivas é devido à presença dos proteoglicanos (Mao et al., 1998; Stegenga et al., 1991). Com relação aos tipos de colágeno, o colágeno do tipo I é encontrado em todas as camadas cartilaginosa da cabeça da mandíbula (Delatte et al., 2004). Os colágenos do tipo II e X, usualmente encontrado na cartilagem hialina, são abundantes nas camadas madura e hipertrófica (Teramoto et al., 2003). Quando a cartilagem é carregada por compressão, a pequena permeabilidade da rede de colágeno impede o fluxo do fluido intersticial pela rede de colágeno (O’Rahilly et al., 1978). Essas características contribuem para as propriedades viscoelásticas da cartilagem. Na cartilagem articular, o colágeno forma uma rede tridimensional e desse modo influencia a forma, a estabilidade, a resistência à tração e a resistência às forças de cisalhamento da cartilagem. Pela ressonância magnética (RM), a estrutura da matriz de colágeno é organizada em uma estrutura arqueada (Grunder, 2006). As fibras se curvam a partir de uma orientação radial no osso subcondral para uma orientação tangencial na superfície articular. Desse modo, na superfície articular as fibras de colágeno orientam-se paralelamente. Na cartilagem condilar mandibular, as fibras de colágeno orientam-se principalmente na direção anteroposterior (Singh et al., 2007), a qual pode ser uma estrutura otimizada no que se refere à resistência às forças de cisalhamento anteroposteriores.

O maior proteoglicano na cartilagem da cabeça da mandíbula é o agrecano. O agrecano é encontrado principalmente nas camadas hipertróficas e maduras (Roth et al., 1997; Mao et al., 1998). O agrecano promove pressão pela hidratação osmótica da cartilagem e permite que ela resista às cargas compressivas (Roth et al., 1997; Mao et al., 1998). O versicano e a decorina também foram encontrados na cartilagem condilar mandibular (Mao et al., 1998; Roth et al., 1997; Del Santo et al., 2000).

### 3.2. Fluido Sinovial

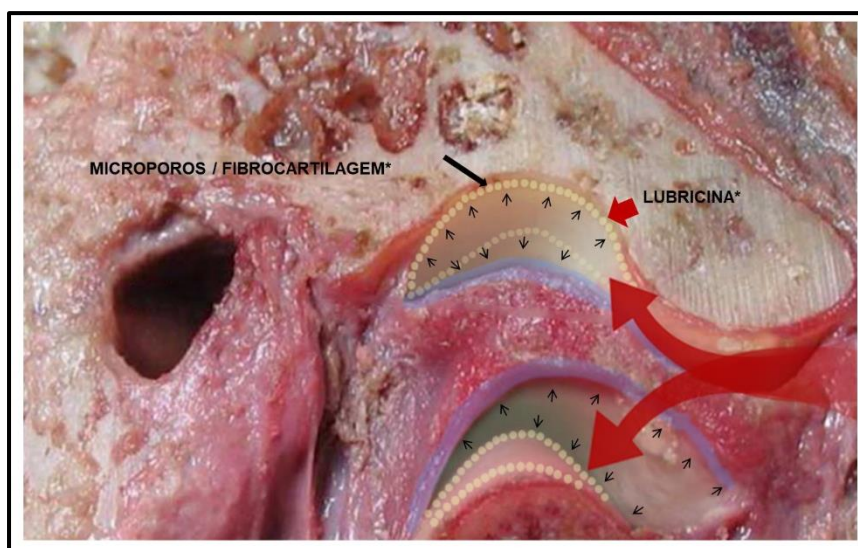
O fluido sinovial é um gel viscoso composto principalmente por água. Esse fluido age como um lubrificante nos compartimentos superior e inferior da ATM e também como um veículo para os nutrientes, já que o mesmo passa através das camadas da superfície do disco e das camadas da cartilagem articular (Tanaka et al., 2003; Kawai et al., 2004). O colágeno e o proteoglicano estão dispersos no fluido sinovial, o que faz da cartilagem um material microporoso com certa permeabilidade. A resposta mecânica do disco articular à compressão depende da permeabilidade dos tecidos do disco, como anteriormente descrito (Kim et al., 2003). Uma permeabilidade baixa significa que qualquer troca significativa do fluido entre o lado de fora e o de dentro do disco levará um certo período de tempo (e.g. minutos) quando comparado com o ciclo de carga fisiológico (1s). Como consequência, o disco mantém sua rigidez quando comprimido. No caso de alta permeabilidade, uma troca rápida de fluidos é possível que resulte numa diminuição substancial da rigidez do disco. Deve-se observar que o alívio do stress sob compressão ocorre rapidamente no disco da ATM, com tempo visco elástico constante na ordem de 5-50s (Allen et al., 2006). Em comparação, o stress de relaxamento sob tensão é muito mais lento (Detamore et al., 2003; Singh et al., 2007).

A membrana sinovial forra a superfície interna da capsula da articulação. Ela contém tipos especializados de células com capacidade fagótica e imunológica e produz o fluido sinovial que fornece os requisitos nutricionais e metabólicos para os tecidos avasculares da cabeça da mandíbula, da fibrocartilagem da eminência articular e também para o disco articular. Isso também atua como um lubrificante da articulação. (**Figura 13**)



**Figura 13** Arquitetura da membrana sinovial.

O Ácido Hialurônico (AH), 0,14-0,36% do fluido sinovial em indivíduos normais (Sundblad, 1965), sendo considerado um dos principais componentes que determinam as propriedades reológicas do fluido sinovial, especialmente a viscosidade (Yanaki et al., 1990). A viscosidade sinovial depende da concentração do AH e do seu peso molecular (De Smedt et al., 1993; Kobayashi et al., 1994; Yanaki et al., 1990). No fluido sinovial, AH com alto peso molecular que é liberado pelas células sinoviais do tipo B é considerado como essencial para a lubrificação das articulações por reduzir a fricção (Balazs et al., 1967; Roberts et al., 1982). No entanto, nas articulações que sofrem com OA, o fluido sinovial possui sua viscosidade reduzida devido à diminuição da concentração e do peso molecular do AH (Mori, S., et al., 2002; Kawai et al., 2004). (Figura 14)



**Figura 14:** Líquido sinovial - lubrificação estática e dinâmica – nutrição – hidratação tecidual – ATM.

#### 4. Fatores Biomecânicos e Bioquímicos Associados com a Regulação da Lubrificação Articular

##### 4.1. Rugosidade Microscópica das Superfícies Articulares

A longevidade das articulações depende primariamente das suas capacidades de se articularem com baixa fricção e desgaste, que são reduzidas por patologias tal como a artrite ou osteoartrite (Fisher, 2001). Filmes fluidos de 0,5-2 $\mu$ m são necessários para separar as superfícies rugosas da cartilagem articular que são na ordem de 1 $\mu$ m (Jin et al., 1992; Fisher, 2001). Esses filmes só são possíveis com fluido sinovial de alta viscosidade. No entanto, existem outros mecanismos que também são necessários para proteger a cartilagem articular durante seu uso ao longo da vida. Por exemplo,

proteínas de alto peso molecular, fosfolípidios e complexos glicoproteicos na superfície da cartilagem podem propiciar certo grau de lubrificação e proteção temporária. Além disso, modelos têm demonstrado que a natureza altamente porosa da cartilagem e da sua superfície é capaz de manter uma lubrificação efetiva mesmo na ausência de um fluxo de gotejamento, já que somente 1% da área total de contato das interações da camada de cartilagem consiste de contatos do tipo sólido-sólido, onde ocorre a fricção (Soltz et al., 2003). Desse modo, o coeficiente de fricção inicial que se segue a uma carga aplicada é diminuído pelo lubrificante preso na superfície, independente do efeito de lubrificação do filme comprimido (Soltz et al., 2003). No entanto, tem sido sugerido que embora o stress compressor previna o início de fissuras em uma articulação saudável, movimentos normais em uma articulação doente com uma camada fina de fluido sinovial pode facilmente causar fissuras (Kafka, 2002).

É interessante observar que as irregularidades de uma superfície articular têm pouco ou nenhum efeito sobre o contorno da superfície oposta devido ao espaço com fluido entre as duas (Clark et al., 1999).

A rugosidade da superfície da cartilagem da ATM tem sido pouco estudada. Perfilometria de côndilos mandibulares cadavéricos revelou que rugosidade de  $30 \pm 5\mu\text{m}$  para superfícies macias saudáveis e de  $140 \pm 9\mu\text{m}$  para côndilos remodelados (Dirksen, D., et al., 1999).

Essencialmente, há um ciclo de causa e efeito entre a rugosidade da superfície e a função articular, já que a rugosidade irá influenciar a fricção e o desgaste e as patologias degenerativas da articulação irão afetar a rugosidade (Scherge et al., 2001). As forças de adesão e de fricção possuem uma relação inversa com a rugosidade, as duas aumentam quando a rugosidade diminui (Scherge et al., 2001). Na presença do fluido sinovial, quanto mais áspera for a superfície, menor será a área de contato e, com a diminuição da área de contato diminuiu a fricção devido a baixa probabilidade de líquido presente. No entanto, se o fluido sinovial não está presente a força de fricção em macroescala aumenta com a rugosidade como resultado do intertravamento mecânico (Scherge et al., 2001).

Recentemente, foi desenvolvido um modelo para entender os efeitos da rugosidade e do stress duplo na lubrificação da articulação sinovial (Bujurke et al., 2007). Foi encontrado que a rugosidade aumentou a capacidade de suportar carga em relação a uma superfície lisa, o que foi atribuído à capacidade da superfície áspera de reduzir a perda do lubrificante e de aumentar a pressão na região do filme.

Em suma, estamos cientes que a rugosidade em microescala e a porosidade da superfície da cartilagem articular contribuem para uma melhor lubrificação quando comparado com uma cartilagem de superfície completamente sólida e macia e estamos também cientes de que as doenças degenerativas

parecem aumentar a rugosidade aparente. Esse paradoxo aparente pode ser explicado por um número de outros fatores que levam à falha do sistema de lubrificação nesses casos patológicos. Além disso, casos patológicos são acompanhados pela redução na viscosidade do fluido sinovial e pela presença de citocinas inflamatórias. A rugosidade em microescala é uma parte integral da fisiologia funcional da cartilagem da cabeça da mandíbula saudável, embora a sua contribuição nos casos patológicos seja ofuscada por fatores predominantes que levam à falha dos mecanismos de lubrificação (Wright, 1976).

#### **4.2 Carga Biomecânica na ATM durante a Movimentação da Mandíbula**

Os movimentos mandibulares são divididos em movimento contínuo e movimento intermitente. Esses movimentos, algumas vezes combinados, resultam em carga estática e dinâmica na ATM, respectivamente. A carga estática ocorre, por exemplo, durante o apertamento, moagem e bruxismo (sono e/ou vigília); a carga dinâmica ocorre durante, por exemplo, a fala e a mastigação. A carga mecânica na ATM é necessária para o crescimento, desenvolvimento e manutenção do tecido articular. Geralmente, a carga dinâmica ocasiona um efeito anabólico nos tecidos articulares, enquanto que a carga estática, se prolongada ou excessiva, induz um efeito catabólico. Já que tanto o deslizamento como a rotação com uma leve excursão lateral ocorrem simultaneamente entre as superfícies articulares, a ATM é submetida a uma série de diferentes regiões de carga durante o movimento mandibular. Basicamente, três tipos de carga podem ser distintos: compressão, tensão e cisalhamento. Obviamente, durante o carregamento natural da mandíbula, combinações desses tipos básicos de carga ocorrem nas superfícies que estão sendo articuladas. A cada tipo de carga, os tecidos da articulação tais como a cartilagem articular e o disco fibrocartilaginoso sofrem uma deformação proporcional às suas propriedades materiais, enquanto forças internas são produzidas no tecido.

Vários trabalhos têm focado primariamente no cálculo da magnitude absoluta da carga na ATM utilizando modelos de elementos finitos. No entanto a magnitude das cargas na ATM medidas anteriormente diferem significativamente uma das outras devidos às diferentes condições da simulação, tais como a geometria e a musculatura da mandíbula. Por essa razão e por outras, existem muitas discrepâncias nas medidas diretas, não havendo um acordo universalmente aceito sobre o valor de carga da ATM. Nosso entendimento é que a distribuição da carga produzida pelas forças dos músculos mastigatórios durante o movimento mandibular é altamente dependente das propriedades biomecânicas do tecido da articulação e que essas propriedades são dependentes da carga do ambiente.

Como descrito anteriormente, (Detamore et al., 2003; Tanaka et al., 2003; Wang et al., 1973) o disco da ATM e a cartilagem da cabeça da mandíbula, são viscoelásticos, sendo por natureza dependentes da frequência, região, direção e tempo da carga a que são submetidos. Para avaliar as

características biomecânicas básicas de um tecido, o módulo elástico ou o módulo relaxado é comumente usado. O módulo elástico é definido como o declive da região elástica da curva de tensão-deformação. A respeito do disco, estudos de tensão têm demonstrado que o disco é rígido e mais forte nas bandas anteriores e posteriores do que na zona intermediária na direção mediolateral, (Teng et al., 1991; Detamore et al., 2003). Além disso, no seu centro, o disco é mais rígido sob tensão e cisalhamento na direção anteroposterior do que na direção mediolateral. Isso se deve à orientação das fibras de colágeno do disco. No cisalhamento também o módulo elástico do disco foi aproximadamente um terço menor na direção mediolateral do que na direção anteroposterior (Tanaka et al., 2003). Sob compressão, existem maiores evidências sugerindo que o disco articular é mais rígido no centro do que na periferia (Allen et al., 2006; Detamore et al., 2003). A resistência à compressão é dependente principalmente da densidade de proteoglicanos, especialmente das grandes moléculas de sulfato de condroitina. Já que a distribuição e quantidade de proteoglicanos são diferentes em várias regiões do disco e da cartilagem articular, diferenças regionais no seu módulo compressivo podem ser explicadas. O módulo compressivo do disco articular é considerado menor do que o seu módulo tensionado.

Dos três tipos de carga, a carga de cisalhamento é a mais importante do ponto de vista biomecânico. O cisalhamento pode resultar em fadiga, dano, e deformações irreversíveis da cartilagem (Spirt et al., 1989; Zhu et al., 1993; Zhu et al., 1994). Além disso o stress de cisalhamento é associado com a falha da lubrificação da articulação pela redução do peso molecular do AH (Tanaka et al., 2003; Tanaka et al., 2004). Em outros estudos foi demonstrado que o stress de cisalhamento na cartilagem era muito sensível não só à frequência e direção da carga, mas também à quantidade da tensão de cisalhamento e de compressão (Spirt et al., 1989; Mow et al., 1992; Zhu, et al., 1994). Isso implica que o stress de cisalhamento induzido no disco pode ser dependente da tensão compressiva quando a frequência e direção da carga de cisalhamento são mantidas constantes. As propriedades de cisalhamento dinâmicas do disco são anisotrópicas. Isso significa que o módulo de cisalhamento dinâmico do disco é significativamente maior se a tensão de cisalhamento foi aplicada anteroposteriormente do que mediolateralmente (Tanaka et al., 2003). O comportamento anisotrópico do disco é principalmente dependente da orientação das fibras colágenas e do módulo de elasticidade. Isso significa que sob deformação de cisalhamento mediolateral o sistema de colágeno suporta a maior parte das cargas e, desse modo, pode ser mais sujeito a danos.

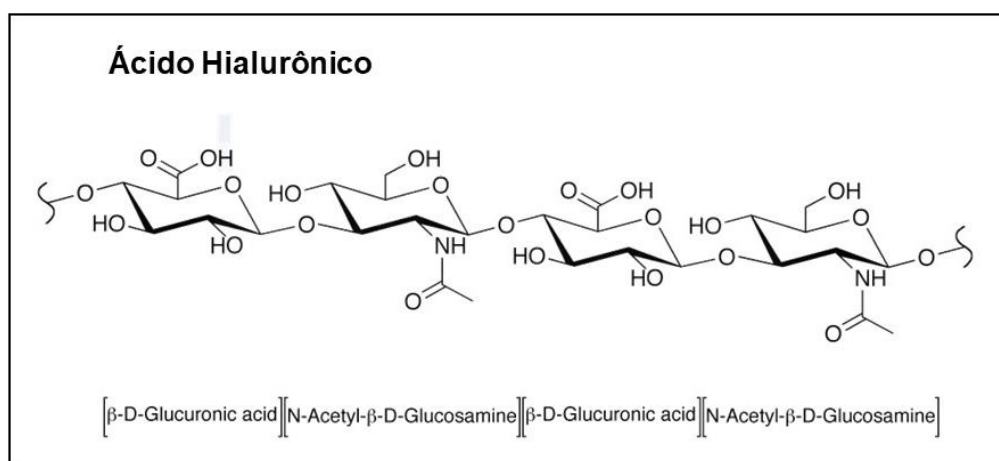
A cartilagem da cabeça da mandíbula é composta por um material viscoelástico não linear, assim como o disco da ATM. A anisotropia das propriedades mecânicas na cartilagem da cabeça da mandíbula é confirmada pela maior força elástica, rigidez à tração e energia de absorção na direção anteroposterior do que na direção mediolateral. Os módulos relatados por Young nas direções anteroposterior e mediolateral foram de 9,0 e 6,6 MPa respectivamente (Kang et al., 2000). Sob compressão dinâmica, os módulos de dinâmica elástica e de viscosidade foram de 1,36 e de 0,34 MPa a uma frequência de 1,0 Hz respectivamente (Tanaka et al., 2006). Diferenças regionais significativas nas

propriedades dinâmicas foram detectadas e a região anterior apresentou módulos significativamente mais elevados do que a região posterior (Tanaka et al., 2006). A resistência à compressão é principalmente dependente da densidade de proteoglicanos, especialmente das grandes moléculas de sulfato de condroitina. Como descrito acima, a carga de cisalhamento pode induzir a ruptura da cartilagem. Desse modo, as características de cisalhamento sugerem que a cartilagem da cabeça da mandíbula possui uma baixa resistência ao stress de cisalhamento mediolateral, o qual pode levar à degradação da cartilagem articular e do fluido sinovial.

### 4.3 Composições Bioquímicas do Lubrificante

O ácido hialurônico no fluido sinovial parece ser um fator crucial na lubrificação da superfície articular (Bothner et al., 1987; Smith et al., 1987). A propriedade reológica do AH em solução é caracterizada pela sua viscoelasticidade notadamente alta (Balazs, 1968; Gibbs et al., 1968). O alto peso molecular do AH possui uma função importante na manutenção da viscoelasticidade do fluido sinovial, enquanto o aumento do HA de baixo peso molecular resulta na redução da viscoelasticidade, levando à deterioração da lubrificação articular (Kobayashi et al., 1994).

O ácido hialurônico confere um caráter viscoelástico à solução devido à sua estrutura específica, a qual é comumente explicada como um emaranhado em forma de serpentina. O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano formado por unidades de dissacarídeos repetidos de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina e com um alto peso molecular (800-1900 kDa) no seu estado nativo (**Figura 15**) (Laurent, et al., 1992).



**Figura 15** Componentes moles da membrana sinovial: líquido sinovial - ácido hialurônico: manutenção da arquitetura tecidual, proliferação, migração e diferenciação celular, angiogênese e parte da cicatrização.



O ácido hialurônico forma agregados reversíveis e ordenados, com redes extensivamente ramificadas à temperatura fisiológica em solução (Scott et al., 1991). Essa formação em rede dinâmica é afetada tanto pela sua concentração quanto pelo seu peso molecular, resultando em mudanças no seu comportamento viscoelástico (Morris et al., 1980; Bothner et al., 1987; Scott et al., 1991; Kobayashi et al., 1994; Scott et al., 2002). O aumento do peso molecular aumenta a formação em rede do AH mais eficientemente do que a sua concentração (Kobayashi et al., 1994). Cadeias de AH de alto peso molecular em solução não possuem uma delimitação, enquanto o AH de baixo peso molecular forma ilhas de tramas se submetidos a condições similares (Scott et al., 1991). A digestão enzimática do AH resultou em baixa estabilidade, (Scott et al., 1999), sugerindo que interações intermoleculares estáveis podem ser alcançadas pelo AH de alto peso molecular. Em contraste, o AH de baixo peso molecular atrapalha a formação da rede intermolecular pelo AH de alto peso molecular (Welsh et al., 1980).

O acúmulo do ácido hialurônico de baixo peso molecular no fluido sinovial é explicado por vários mecanismos, tais como a despolimerização com espécies reativas de oxigênio (ERO), (McNeil et al., 1985; Li et al. 1997) clivagem enzimática, (O’Rahilly et al., 1980) e AH de baixo peso molecular recentemente sintetizado (Tanimoto et al., 2001). IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  são largamente distribuídos no fluido sinovial das articulações com doença degenerativa tais como OA e artrite reumatoide (AR) (Schlaak et al., 1996; Webb, 1998; Horiuchi et al., 1999). Alguns estudos *in vitro* prévios suportam a síntese do AH induzida pela citocina e o acúmulo de AH de baixo peso molecular em sinoviócitos cultivados (Hamerman et al., 1984; Butler et al., 1988; Huey et al., 1990; Meyer et al., 1990; Konttinen et al., 1991). O ácido hialurônico de baixo peso molecular modula o processo imune ou inflamatório (Konttinen et al., 1991; Hodge-Dufour et al., 1997) e diminui a viscoelasticidade do fluido sinovial.

Várias moléculas presentes no fluido sinovial contribuem para a lubrificação da articulação, especialmente a lubrificação das bordas (Schlaak et al., 1996; Ikegawa et al., 2000; Sarma et al., 2001; Forsey et al., 2006). Entre elas, fosfolipídios ativos de superfície (FASs) são considerados os principais responsáveis pela lubrificação das bordas da superfície da cartilagem articular e redução da fricção cinética. Fosfolipídios ativos de superfície parecem estar associados ao AH em condições de saúde. (Nitzan et al., 2001; Forsey et al., 2006). Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), o componente ativo predominante na superfície, aumenta a capacidade de lubrificação sinergeticamente quando misturado ao AH. (Forsey et al., 2006). Além disso, FASs são protegidas pela adesão ao AH de alto peso molecular originário da fosfolipase A2 (FLA2), com a enzima de lise secretada no fluido sinovial (Nitzan et al., 2001). Uma glicoproteína mucinosa chamada lubricin, também conhecida como PRG4 (Ikegawa et al., 2000) ou proteína da camada superficial da cartilagem articular (PCS), (Schumacher et

al., 1994) é encontrada no fluido sinovial. A lubrificina fornece lubrificação nas bordas das superfícies articulares que estão submetidas a grande pressão de contato e velocidade de deslizamento baixa. Já que o lubrificante da borda precisa ser absorvido pela superfície antes que o mesmo exerça sua função, a lubrificina pode contribuir para a lubrificação da borda como um transportador solúvel em água do FASs, embora o mecanismo detalhado da lubrificação associado a lubrificina seja ainda pouco compreendido.

Esses resultados mostram que vários componentes do fluido sinovial contribuem para a lubrificação da superfície articular e mantêm a sua capacidade de lubrificação por meio de interações sinérgicas. Sobrecarga e subsequente deterioração desses lubrificantes podem causar alta fricção nas articulações, o que resulta em doenças degenerativas.

## **5. Desenvolvimento da Teoria e Falha no Mecanismo para a Lubrificação da ATM**

### **5.1. Teoria de Lubrificação**

Diferentes modos de lubrificação físico-químicos ocorrem nas articulações sinoviais e têm sido classificados como filme fluído e limite. O primeiro depende principalmente do fluido sinovial e o último dos componentes articulares tais como a cartilagem articular e o disco fibrocartilaginoso. Um tipo de lubrificação mediada pelo fluído é a hidrostática. No começo da carga e depois de um período longo de carga, o fluido intersticial na cartilagem torna-se pressurizado, devido à natureza bifásica do tecido o fluído também pode ser forçado para dentro das rugosidades existentes entre as superfícies articulares por meio de mecanismos de gotejamento (Schmidt & Sah, 2007). O fluido intersticial pressurizado e as concentrações de lubrificantes presos, podem contribuir significativamente para a resistência às cargas normais com pouca resistência às forças de cisalhamento, facilitando um coeficiente de fricção muito baixo (Ateshian & Hung, 2005). Além disso, no início da carga e/ou do movimento, diferentes tipos de lubrificação do filme fluído ocorrem, tais como filme comprimido, hidrodinâmica e elasto-hidrodinâmica, com pressurização, movimento e deformação atuando para dirigir o lubrificante viscoso para e/ou através do espaço entre as duas superfícies em relativo movimento (Schmidt & Sah, 2007). O coeficiente de fricção normal entre as superfícies da cartilagem da articulação sinovial é de 0,001 – 0,1 (Forster & Fisher, 1999; Linn, 1967; Mabuchi et al.,1999; Mabuchi et al.,1994). Esse coeficiente pode aumentar devido à deterioração do mecanismo de lubrificação (Ateshian, 1994; Ateshian, 1997; Linn, 1967). Esse mecanismo é primariamente dependente do fluido sinovial, onde o AH é considerado como o elemento eficiente principal (Mabuchi, 1994; Schurz & Ribitsch, 1987). No entanto, a composição do lubrificante pode mudar quando a articulação é submetida a carga, porque nesse momento o lubrificante se mistura com água, a qual é liberada do tecido cartilaginoso quando esse é comprimido (Forster & Fisher, 1996).

Alguns estudos estão disponíveis a respeito da lubrificação da articulação e sugerem que as FASs promovem uma lubrificação de limites altamente eficiente e agem como protetores das superfícies articulares (Hills, 1996; Schwarz & Hills, 1998). FASs são associadas com a lubricina (Nitzan, 2001), e lipídios polares que se conectam com a superfície articular pelas suas terminações polares e orientando as suas metades não polares para fora. Esse último implica em uma superfície hidrofóbica, que possui uma baixa energia superficial muito menos condutiva para a fricção do que a superfície articular sem FASs. As ligações de hidrogênio entre as moléculas fosfolipídicas proporcionam excelente coesão, um fator no qual o suporte de cargas é dependente (Hills, 1996). Em comparação, o HA é um componente do fluido sinovial que é multipotente, de alto peso molecular e viscoso que possui uma capacidade de suportar carga suave funcional (Jay, Haberstroh & Cha, 1998; Laurent et al., 1996). Até o momento, um papel indireto importante no processo de lubrificação tem sido dado ao AH, especialmente ao de alto peso molecular. O PLA2, que é secretado pelos sinoviócitos, condrócitos e osteoblastos no fluido sinovial, é uma constante ameaça para a continuidade das camadas de FASs (Vadas et al., 1993). Um estudo in vitro mostrou que a inibição dose-dependente da atividade do PLA2 ocorreu na presença do aumento da concentração e do peso molecular do AH (Nitzan et al., 2001). Foi também demonstrado que o AH de alto peso molecular na verdade adere às FASs, protegendo a sua continuidade da lise pelo PLA2 (Nitzan et al., 2001).

## **5.2. Mecanismo de falha**

A maior causa de falha da lubrificação articular é a sobrecarga (Forster & Fisher, 1996; Nitzan, 2001; Tanaka et al., 2004). A lubrificação da articulação sinovial comumente aceita é a multimodal, incluindo os mecanismos de filme fluído e de limite. A lubrificação de filme fluído é o mecanismo dominante e as articulações podem suportar cargas dinâmicas e estáticas com esse mecanismo de lubrificação, contanto que a carga não seja excessiva. No entanto, a lubrificação pelo filme fluído só existe durante períodos curtos de sobrecarga. Após sobrecarga prolongada, só o contato sólido deve existir entre as superfícies articulares e não deve existir mais nenhuma lubrificação de filme fluído, mas somente lubrificação de limite (Mabuchi et al., 1999; Tanaka et al., 2004). Isso é para dizer, que a lubrificação por filme fluído das articulações sinoviais alcança baixa fricção somente quando as superfícies articulares são mantidas afastadas, a partir daí, o modo de lubrificação é alterado para a lubrificação de limites porque o mecanismo de esmagamento do filme é comprometido devido à espessura fina do filme fluído e do contato sólido das superfícies articulares.

A sobrecarga também afeta a lubrificação por vias bioquímicas. A pressão de carga que excede a pressão de perfusão capilar diminui o fluxo de sangue e causa hipóxia na articulação (Blake, 1989). Sob hipóxia, o trifosfato de adenosina (ATP) é degradado em hipoxantina. Quando a articulação é liberada

da pressão de carga, o fluxo sanguíneo é recuperado e o oxigênio é fornecido para os tecidos intracapsulares. Na reperfusão, a xantina oxidase produz superóxido na presença do oxigênio com hipoxantina como uma substância. Esse mecanismo é chamado de lesão de reperfusão em hipóxia e isso explica a produção de ROS na articulação sob sobrecarga (Blake,1989). O ROS na articulação inibe a biossíntese do ácido hialurônico e o degrada (Grootveld et al., 1991). As superfícies articulares são cobertas por um fosfolípídio que é ligado ao AH como um filme fluido. O ácido hialurônico nos espaços articulares protege os fosfolípídios do PLA2. A diminuição do ácido hialurônico no LS, provoca não só a diminuição da viscosidade do fluido sinovial, como também a sua falta de capacidade em proteger os fosfolípídios do PLA2 (Nitzan et al., 2001). Como resultado, há uma falha na lubrificação da articulação.

A fricção nas articulações sinoviais está associada ao seu mecanismo de lubrificação e a falha desse mecanismo aumenta a fricção na articulação durante os movimentos biomecânicos (Linn, 1967; Ateshian, 1997). É sabido, que o aumento da fricção na articulação é um fator de risco que contribui para o deslocamento do disco articular (Nitzan, 2001).

Na prática clínica, a injeção da AH na ATM tem sido usada no tratamento das DTM com dor severa e incapacidade de movimento. Dentro desse contexto, o resgate do sistema de lubrificação, assim como, as características reológicas do líquido sinovial com o objetivo de resgatar seus mecanismos físico-químicos, deve ser um objetivo a ser explorado na prática clínica através da técnica da viscosuplementação com infiltrações com hialuronato de sódio na articulação temporomandibular.

## **6. Viscosuplementação**

É uma técnica minimamente invasiva, que consiste na injeção intra-articular de hialuronato de sódio, no espaço articular superior e algumas vezes em ambos os espaços, com o objetivo de eliminar ou diminuir a dor, proporcionar ganho funcional articular, e promover melhora qualitativa e quantitativa do líquido sinovial (Koop et al., 1991; Shi et al., 2003; Escoda-Francoli et al., 2010; Li, 2012).

### **6.1. Viscosuplementos e formas comerciais**

Diferentes produtos, com características próprias, de peso molecular, densidade e viscosidade e de diferentes marcas comerciais, encontram-se disponíveis no mercado, para serem utilizados na técnica da viscosuplementação da articulação temporomandibular. A seleção dos produtos deve considerar o objectivo terapêutico e as características específicas de cada produto, considerando a sua capacidade de viscosuplementação, viscoindução e viscoproteção. Cabe ao profissional compreender que nem todos

os produtos são iguais e, que para o sucesso desta técnica, torna-se indispensável conhecer as características de cada produto e assim estabelecer protocolos de tratamento para as alterações intra-articulares da ATM (**Figura 16**).

#### Seleção do Hialuronato de Sódio - Protocolo Recomendado\*

Produto	Empresa	Ativo	Origem	Peso molecular
Polireumin*	TRB Pharma	Hialuronato	Animal	500 – 730 kDa
Osteonil*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Osteonil Mini*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Osteonil Plus (dobro da densidade + Manitol)*	TRB Pharma	Hialuronato	Fermentação	1.000 – 2.000 kDa
Suprahyal	Zodiac	Hialuronato	Fermentação	1.200 - kDa
Suplasyn	Sigma Farma	Hialuronato	Fermentação	500 – 1.000 kDa
Fermathron	Merck	Hialuronato	Fermentação	1.000 kDa
Synvisc	Sanofi-Aventis	Hilano GF20	Semi-sintético	6.000 kDa
Synvisc One	Sanofi- Aventis	Hilano GF20	Semi-sintético	6.000 kDa

**Figura 8:** Viscosuplementos a base de HS e seus respectivos pesos moleculares - marcas comerciais.



**Figura 16** Algumas marcas comerciais disponíveis no mercado de HS.

## 6.2. Mecanismo de acção

O Ácido Hialurónico (AH), usualmente presente no organismo como HS, é uma cadeia linear poliónica hidrofílica de glicosaminoglicanos de elevado peso molecular. É usualmente encontrada na matriz extracelular do tecido conjuntivo, incluindo na cartilagem articular e líquido sinovial (Yeung et al., 2006; Guarda-Nardini et al., 2014; Ghosh et al. 2002), local onde as moléculas de HS são maioritariamente sintetizadas por células B sinoviais (Fraser et al., 1997; Asari et al., 1988). A

atividade metabólica do HS na renovação celular e a sua combinação com glicosaminoglicanos, originários dos proteoglicanos produzidos pelos condrócitos, facilitam a nutrição de zonas avasculares do disco articular e da cartilagem articular (Grossmann et al., 2013; Yeung et al., 2006; Guarda-Nardini et al., 2014; Ghosh et al. 2002; Fraser et al., 1997; Asari et al. 1988; Bertolami et al., 1993).

Um aumento da síntese de proteoglicanos, bem como da produção de metaloproteinase (MP) é observado em condições patológicas. A MP atua sobre o colagénio e os proteoglicanos, enfraquecendo a matriz cartilagínea articular e gerando fragmentos de colagénio, proteoglicanos, leucotrienos e citocinas que se dispersam pelo fluido articular. Este processo gera uma resposta inflamatória na membrana sinovial e no ligamento capsular, podendo causar limitações no movimento articular e dor (Grossmann et al., 2013; Yeung et al., 2006; Guarda-Nardini et al., 2014; Ghosh et al. 2002; Fraser et al., 1997; Asari et al. 1988; Bertolami et al., 1993).

Desta forma, a infiltração intra-articular de HS, de acordo com o seu peso molecular, pode aumentar a sua produção endógena pelas células sinoviais e melhorar ou normalizar as funções mandibulares, pelo rompimento de adesões ou aderências recentes ente o disco articular e a fossa mandibular (Grossmann et al., 2013; Yeung et al., 2006).

Apesar do uso de HS na terapêutica de viscosuplementação, é necessário realçar que moléculas de elevado peso molecular (entre 1 a  $6 \times 10^6$ Da) não são capazes de passar do meio intraarticular para o meio intracelular, estando assim impedidas de atuar nos sinoviócitos e condrócitos, condição necessária para haver redução da inflamação sinovial e a restauração das propriedades do líquido sinovial – recentemente designado por “visco-indução” (Ghosh et al., 2002; Asari et al., 1998; Smith et al., 1987).

De acordo com esta teoria, os produtos com peso molecular compreendido entre 0,5 e  $1 \times 10^6$ Da apresentam os melhores efeitos in vivo, sendo capazes de induzir a síntese de AH endógeno pelos sinoviócitos. Da mesma forma, outros investigadores estabeleceram intervalos de peso molecular ainda mais estreitos (500-730 kDa) como os mais capazes de atuar nos fibroblastos sinoviais e de restaurar a sua capacidade de sintetizar AH (Grossmann et al., 2013; Ghosh et al., 2002; Migliore et al., 2015).

A viscosuplementação da ATM é uma técnica minimamente invasiva que consiste na injeção intra-articular de AH com vista à eliminação ou diminuição da dor e restabelecimento da atividade funcional da ATM, pelo melhoramento qualitativo e quantitativo do fluido sinovial (Grossmann et al., 2013).

Devido às propriedades metabólicas e mecânicas do AH, a técnica de viscosuplementação, isolada ou combinada com outras modalidades cirúrgicas como a artrocentese ou a artroscopia (Kopp et

al. 1991; Xinmin et al., 2005; Grossmann et al., 2001; Aktas et al., 2010; Zhang et al., 1999; Millon-Cruz et al., 2015), pode ser uma opção terapêutica para condições inflamatórias ou alterações biomecânicas da ATM, sendo o tratamento conservador ideal, uma vez que é considerado minimamente invasivo e não apresentar efeitos deletérios até ao momento (Grossmann et al., 2013; Yeung et al., 2006; Yeung et al., 2006).

Esse artigo descreve o protocolo de infiltração sequencial de AH de diferentes pesos moleculares, para tratamento de alterações intra-articulares da ATM acompanhada de limitação funcional e dor.

### **6.3. Objectivos terapêuticos**

Os objectivos das estratégias da viscosuplementação com HS dentro do estado atual da técnica consiste em:

- Recuperar a biomecânica e homeostasia articular;
- Restabelecer o sistema de lubrificação e nutrição;
- Controlar os processos degenerativos decorrentes destas condições.

### **6.4. Indicações**

A viscosuplementação da ATM está indicada para o controle das disfunções temporomandibulares de origem articular:

- Deslocamento do disco articular da ATM com e sem redução;
- Osteoartrose;
- Osteoartrite;
- Doença articular degenerativa.

Dentre a grande versatilidade dessa técnica em permitir várias possibilidades de seu uso em situações clínicas, existe uma enorme gama de variáveis de combinações de diferentes produtos, com características próprias, de peso molecular, densidade e viscosidade diferentes. As indicações clássicas dessa técnica consistem em se limitar as DTM de origem articular com ou sem artralguas e ao resgate biomecânico desta articulação com o objectivo de resgatar o sistema de lubrificação da ATM como

descrito anteriormente. Vale aqui ressaltar, que a técnica da viscosuplementação pode e deve ser associada a programas fisioterápicos bem estabelecidos, em protocolos pré e pós viscosuplementação, maximizando os resultados desta técnica, e o resgate biomecânico desta articulação.

## **6.5. Aplicações clínicas**

Os protocolos de viscosuplementação da ATM apresentam uma grande versatilidade de utilização clínica. São várias as possibilidades de indicação do seu uso consciencioso, racional, efetivo e seguro. Segue abaixo, as principais aplicações em situações clínicas:

- controle da osteoartrose, osteoartrite e alterações biomecânicas relacionadas ao deslocamento do disco articular para recuperar o sistema de lubrificação e nutrição da ATM;
- em pacientes refratários ao controle da dor e/ou travamento articular, frente ao tratamento conservador;
- em casos de adesividades e/ou colamento temporário do disco articular, antes de indicar alguma intervenção mais invasiva, tais como, artrosentese, artroscopia, ou cirurgia aberta;
- todos os casos com DDSR agudo ou crônico com objetivo de liberação do disco articular e de diminuir a DAD que normalmente acompanha essa condição;
- ao se realizar manipulação mandibular para liberar o disco articular na presença de DDSR com travamento agudo ou crônico, para facilitar a liberação do disco, que se encontra travado;
- em casos de DDCR e travamento intermitente para melhorar a condição biomecânica desta articulação;
- em casos de DDCR (estalido) com o objetivo de minimizar ou eliminar o som articular independentemente da posição que o disco articular irá assumir;
- como tratamento complementar (coadjuvante) para som articular e/ou recaptura do disco;

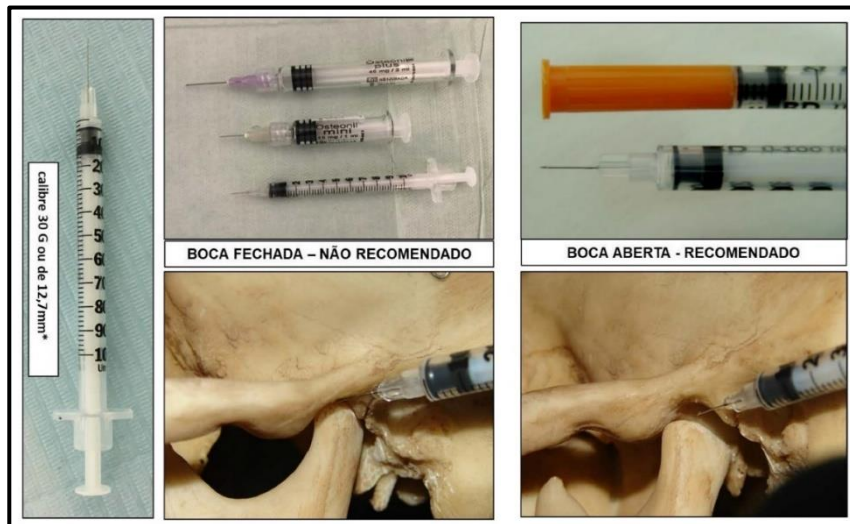


- quando a queixa principal do paciente for som articular (estalido e/ou crepitação), orientando o paciente quanto as limitações deste tipo de intervenção.

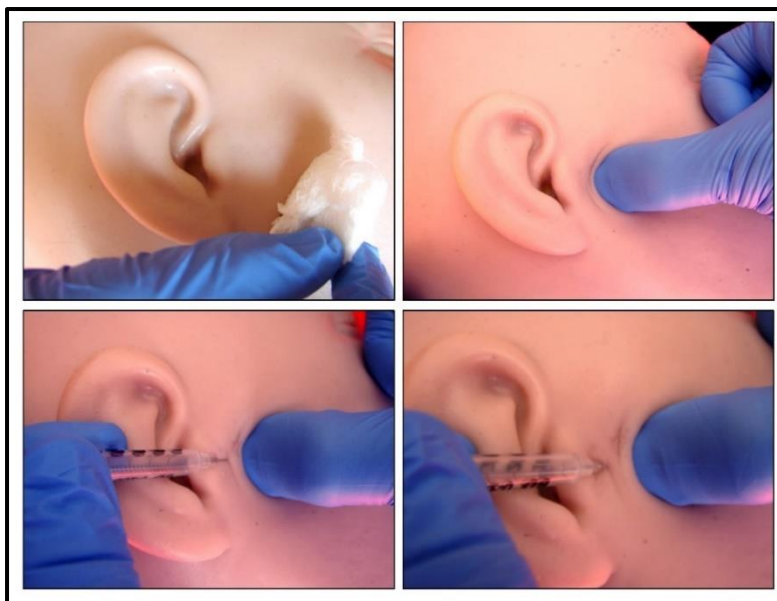
## **6.6. Técnicas de infiltração da articulação temporomandibular:**

### **6.6.1. Compartimento Superior**

O compartimento superior da articulação temporomandibular, é muito utilizado nas infiltrações desta articulação e existem algumas vantagens para se realizar o acesso a este compartimento, são eles: uma articulação superficial, com boas referencias anatômicas e de pouco risco às injeções. O primeiro aspecto importante para se realizar este procedimento, é a localização da ATM, que está aproximadamente cerca de 1,0 cm a frente do tragus. Devemos solicitar ao paciente que abra e feche a boca algumas vezes (em média 3 vezes), para facilitar a localização do aspecto lateral da cabeça da mandíbula no movimento de translação. Desta forma, executando a palpação na região do aspecto lateral, podemos perceber a depressão na região pré-auricular no movimento de abertura máxima, facilitando a localização do local da infiltração (região posterior do compartimento superior). Uma vez localizada esta região, fazemos um anteparo entre os dentes com gaze ou abridor bucal de silicone, de forma a manter a cabeça da mandíbula anteorizada aproximadamente na região do tubérculo articular, realçando a depressão pré-auricular, sendo essa a região de punção da agulha. Em seguida, executamos um movimento de compressão da pele contra a agulha (agulha 30G – 12,7mm e seringa de insulina de 1,0 mL) de forma a realizar uma dobra tecidual que nos favoreça uma orientação para a inserção da agulha no sentido posterior para anterior com uma inclinação de 45° graus (**Figura 17**), tomando o cuidado de penetrar toda a agulha. Após a inserção desta, inicia-se lentamente a infiltração do conteúdo programado (em torno de 0,8 – 1,0 mL) no compartimento superior (**Figura 18**). Na maioria das vezes vamos perceber um leve abaulamento na região da articulação, correspondendo a expansão da cápsula articular o que nos evidencia que estamos no acesso correto deste respectivo compartimento. Após a infiltração de todo o conteúdo programado, remove-se lentamente a agulha, colocamos um pequeno penço para obliterar o local da punção e solicitamos ao paciente para realizar a abertura e fechamento da boca, de forma a espalhar e distribuir o conteúdo líquido dentro do compartimento articular, facilitando a perfusão tecidual e minimizando a sensação de peso dentro da articulação. Posteriormente ao procedimento devemos realizar as orientações de auto-cuidados, dieta e programa fisioterápico ao paciente (Grosman et al., 2015). (**Figura 19**)



**Figura 17** Agulha 30G - 12,7mm e seringa de insulina de 1,0 mL – agulha no sentido posterior para anterior com uma inclinação de 45° graus, observando a especificação da agulha utilizada.



**Figura 18** Localização da ATM que está aproximadamente cerca de 1,0 cm a frente do tragus, destaque para a formação da prega pré-auricular, importante referência para a inserção da agulha.

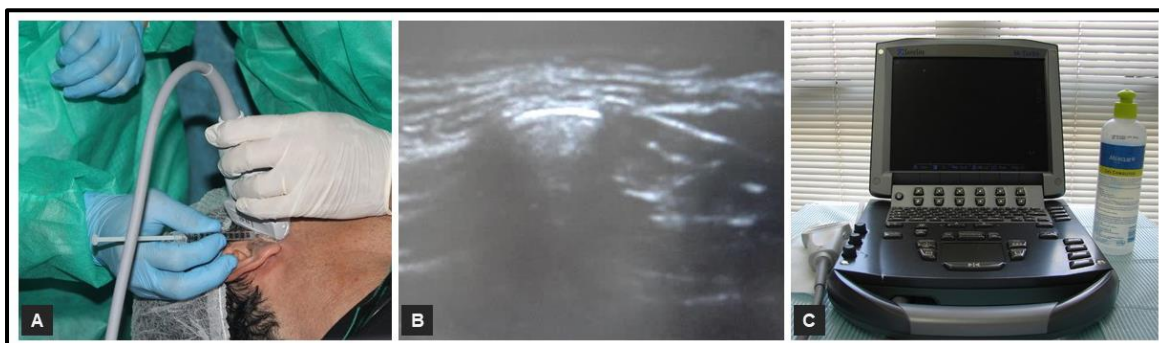


**Figura 19** Viscosuplementação da ATM, acesso ao compartimento superior.

### 6.6.2. Compartimento Inferior

A infiltração no compartimento inferior da articulação temporomandibular é um procedimento pouco realizado devido a dificuldade anatômica para o acesso a este compartimento. Quando se faz necessário realizar a infiltração neste compartimento, é recomendado realizar a infiltração Eco-guiada pelo ultrassom (Infiltração guiada da ATM).

Essa técnica da infiltração guiada, exige um treinamento apurado do operador tanto para realizar o procedimento de infiltração quanto para o manejo do aparelho de ecografia e interpretação das imagens. Além disso, muitas vezes se faz necessário a participação de um especialista em ecografia capacitado em avaliar a ATM, pois é uma articulação muito peculiar. Apesar da indicação deste procedimento ser recomendado para as articulações de difícil acesso, esta técnica ainda é pouco utilizada nos procedimentos clínicos rotineiros para a prática da viscosuplementação da ATM, porém, deve aqui ser considerado quando houver a indicação para realizar o acesso ao compartimento inferior da articulação temporomandibular a técnica da infiltração eco-guiada se torna mais segura e efetiva para a realização deste procedimento (Burcu et al., 201). (**Figura 20A, B e C**)



**Figura 20A,B e C** Infiltração eco-guiada do compartimento inferior da ATM.

### 6.7. Relato de Caso

Paciente de 48 anos, sexo feminino que apresentava uma história de 10 anos de dor

temporomandibular e função limitada

A paciente descreve o surgimento dos primeiros sintomas em 2001, aquando do início da sua atividade laboral, tendo piorado ao longo dos 10 anos seguintes. Durante este tempo a paciente reporta dor e desconforto na face e ruídos na ATM direita durante a mastigação. De acordo com a Escala Visual Analógica, a paciente classificou a intensidade da dor em 9 e reportou que a ansiedade e o nervosismo agravavam a intensidade da dor. A paciente tentou viver com a sintomatologia dolorosa durante vários anos, até que o seu agravamento ditou que esta procurasse tratamento.

O médico dentista diagnosticou-lhe uma disfunção temporomandibular. Na execução dos movimentos mandibulares funcionais a paciente experienciou dor e reportou ter dificuldades em dormir à noite. A paciente reportava rigidez mandibular matinal com episódios de bloqueios articulares e uma distância interincisal de 32,28mm (medidos com compasso digital, Vonder® – 150 mm). (**Figura 21**)



**Figura 21** Limitação da abertura bucal 32,28mm.

Uma anamnese cuidadosa e um detalhado exame clínico revelaram variados sinais e sintomas, tal como dor miofascial mastigatória localizada (no lado direito), artralgia da ATM direita com ruídos articulares bilaterais. A paciente também experienciava dor durante o trajeto mandibular para a direita.

O diagnóstico foi de deslocamento do disco com redução e possível sinovite/capsulite na ATM direita. Osteoartrose nesta mesma ATM foi confirmada por tomografia computadorizada de feixe cónico. Inicialmente, o tratamento visou a minimização da carga na ATM causada pelo bruxismo. Assim, foi usada uma goteira oclusal de cobertura total maxilar, termo-polimerizável e de contactos bilaterais com os antagonistas. Na tentativa da diminuição da artralgia, foi prescrito um anti-inflamatório não esteroide (Tenoxicam, 20mg) de toma bi-diária por 12 dias em conjunto com um relaxante muscular (Ciclobenzaprina, 5mg) a tomar 2 horas antes de deitar. A dose do relaxante muscular foi posteriormente aumentada para 10mg de forma a controlar a mialgia que acompanhava a artralgia. Após 6 meses, retornou-se à dose de 5mg de ciclobenzaprina uma vez que a dor havia reduzido para a

intensidade 3 na Escala Visual Analógica, tendo-se retirado gradualmente a medicação no mês seguinte.

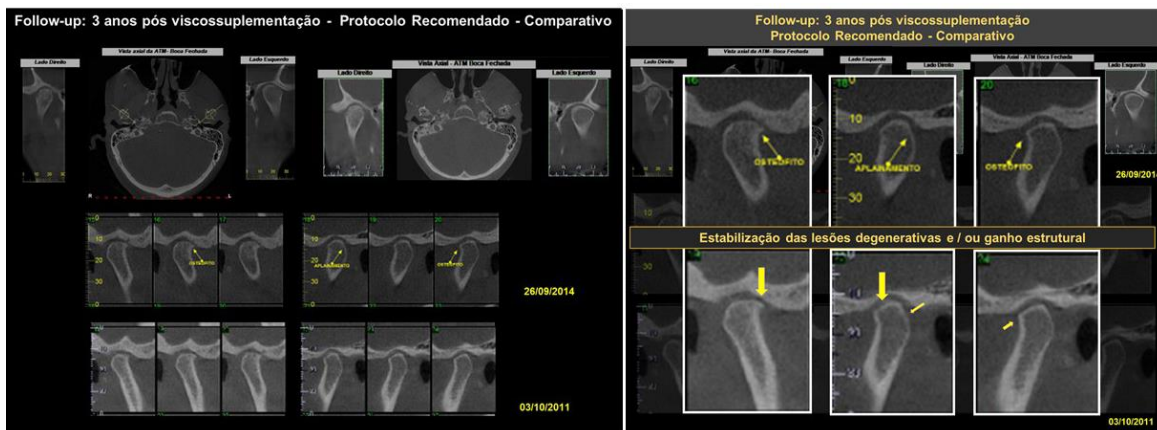
A ressonância magnética pedida no início do tratamento visava medir a posição e a morfologia do disco articular e para verificar o tipo e possível localização da efusão, no entanto, por razões económicas, a paciente não fez o exame.

Uma vez que a artralgia na ATM direita não foi efetivamente eliminada, o passo tomado de seguida foi uma terapêutica minimamente invasiva de 4 injeções intra-articulares de hialuronato de sódio de diferentes pesos moleculares, 1 vez por mês. No primeiro e terceiro meses foi usado hialuronato de sódio de menor peso molecular (500-730 kDa - Polireumin®) e um de maior peso molecular (1,000 – 2,000 kDa – Osteonil Mini®) usado no segundo e quarto meses (**Figura 8**).

O procedimento foi conduzido da seguinte forma: a paciente sentou-se confortavelmente na cadeira com uma inclinação de 45°. Foi instruída a girar a cabeça para o seu lado assintomático para facilitar a abordagem à ATM sintomática. Foi feita a assepsia da região pré-auricular com álcool a 70% e povidona®. Lidocaína (1,8 mL) sem vasoconstritor foi usada para bloquear o nervo auricular (Grossmann, 2001). Após anestesia, aguardou-se 3 minutos e testou-se a zona com uma sonda nº 5 para confirmar a analgesia. De seguida, uma seringa de 1mL/cc com uma agulha de 12,7mm -30G, foram usadas para a injeção intra-articular. A agulha foi inserida 10mm anteriormente ao tragus na região posterior da ATM (infiltração do compartimento superior (item 6.6.1)). A inserção da agulha foi realizada no sentido posterior para anterior com uma inclinação de 45° graus, tomando o cuidado de penetrar toda a agulha. Após a inserção, aspirou-se a agulha para confirmação da não injeção do produto num vaso sanguíneo (por exemplo na artéria ou veia temporal superficial) ou na porção vascular do tecido retrodiscal. Desta forma, um mililitro de HS foi injetado no compartimento articular superior da ATM direita. A paciente foi instruída a fazer movimentos mandibulares sem manipulação do clínico. Protocolou-se avaliar a amplitude de abertura mandibular e a intensidade da dor articular no dia seguinte a todas as injeções.

No final do tratamento, o exame clínico da paciente mostrou um completo restabelecimento das funções mandibulares. Além disso, a dor articular desapareceu (intensidade = 0) e a paciente apresentava uma distância interincisal adequada. A paciente permaneceu sem dor ou disfunção da ATM após 4 anos (**Figura 22**).





**Figura 22** caso clínico: viscosuplementação sequencial da ATM, com segmento e controle de 4 anos.

### 6.8. Fatores de risco para lubrificação da ATM

Os fatores de risco que podem comprometer a lubrificação da ATM e promover alterações estruturais são: bruxismo de vigília, bruxismo do sono, processos inflamatórios (artralgias, deslocamento do disco com e sem redução e doenças reumáticas que podem afetar a ATM) (Januzzi et al., 2013).

### 6.9. Contra-indicações

As contra-indicações para a técnica da viscosuplementação são em casos onde se apresenta infecção na articulação, como por exemplo, na artrite infecciosa da ATM e em casos de tumores.

### 6.10. Efeitos secundários/Efeitos adversos

As reações adversas ao emprego de AH combinado a técnicas minimamente invasivas ou empregado de forma isolada são leves e transitórias quando presentes. As principais queixas descritas na literatura são desconforto, edema ou dor no local da injeção que se resolve espontaneamente em um curto espaço de tempo.

Um caso isolado de necrose óssea do tubérculo articular da ATM foi relatado após o emprego repetido de injeção de HS em um paciente com DTM.

### **6.11. Limites da técnica da viscosuplementação da ATM**

Devemos considerar o limite da técnica da viscosuplementação nas seguintes condições:

- Pacientes refratários ao controle com tratamento conservador e/ou minimamente invasivo;
- Travamentos articulares por deslocamento do disco sem redução (DDSR) que não responderam ao tratamento conservador associado à viscosuplementação;
- Artralgias refratárias ao tratamento conservador e minimamente invasivo, associado à antiinflamatórios não esteroidais e/ou corticosteroides;
- Adesividades e estágios avançados de doença articular degenerativas (DAD).

### **6.12. Preditores do sucesso da viscosuplementação da ATM**

O sucesso da viscosuplementação da ATM, depende de alguns aspectos importantes:

1. Diagnóstico preciso,
2. Conhecimento e domínio da anatomia da ATM
3. Compreensão dos mecanismos de lubrificação e biomecânica
4. Conhecimento das características dos produtos
5. Desafio do entendimento da diferença dos pesos moleculares e estratégias de utilização

### III. CONCLUSÃO

- De acordo com a análise crítica dos estudos incluídos nessa revisão, pode-se afirmar que o uso do hialuronato de sódio é eficaz, seguro e de boa previsibilidade, sendo recomendado no tratamento das seguintes condições: deslocamento do disco com redução e sem redução, agudo e crônico, osteoartrose, osteoartrite e doença articular degenerativa da ATM. Além disso, também pode ser recomendado em algumas condições clínicas para estratégias terapêuticas específicas.
- Devido às características mecânicas e metabólicas do AH, a técnica da viscosuplementação, isolada ou em combinação com outras intervenções, apresenta uma excelente propriedade terapêutica para as condições inflamatórias e alterações biomecânicas da ATM, tornando-a um tratamento conservador ideal, minimamente invasivo e bem recomendado (Kopp et al., 1991; Kwiecinski et al., 2011; Yeung et al., 2006; Zhang et al., 1999).
- A técnica da viscosuplementação em ciclos mensais de infiltrações no espaço articular superior totalizando quatro infiltrações com alternância de baixo e médio peso molecular, reduziu de forma importante dor e sintomas associados com desarranjos internos desta articulação, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Fonseca et al., 2018).



#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Aiken, M. A.; Bouloux, G.; Hudgins, P. MR Imaging of the Temporomandibular Joint. *Magn Reson Imaging Clin N Am., USA*, v. 20, n. 3, p. 397–412, 2012.
- Aktas I, Yalcin S, Sencer S. Prognostic indicators of the outcome of arthrocentesis with and without sodium hyaluronate injection for the treatment of disc displacement without reduction: a magnetic resonance imaging study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(11):1080-5.
- Al-Harthy, M., et al. The effect of culture on pain sensitivity. *Journal of Oral Rehabilitation.*, England, v. 43, n. 2, p. 81-88, 2016.
- Allen, K. D., and K. A. Athanasiou. Growth factor effects on passaged TMJ disk cells in monolayer and pellet cultures. *Orthod. Craniofac. Res.* 9:143–152, 2006.
- Allen, K. D., and K. A. Athanasiou. Tissue engineering of the TMJ disc: a review. *Tissue Eng.* 12:1183–1196, 2006.
- Allen, K. D., and K. A. Athanasiou. Viscoelastic characterization of the porcine temporomandibular joint disc under unconfined compression. *J. Biomech.* 39:312–322, 2006.
- Almarza, A. J., A. C. Bean, L. S. Baggett, and K. A. Athanasiou. Biochemical analysis of the porcine temporomandibular joint disc. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*44:124–128, 2006.
- Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol.* 1998;61(2):125-35.
- Ateshian, G. A., W. M. Lai, W. B. Zhu, and V. C. Mow. An asymptotic solution for the contact of two biphasic cartilage layers. *J. Biomech.* 27:1347–1360, 1994.
- Ateshian, G. A. A theoretical formulation for boundary friction in articular cartilage. *J. Biomech. Eng.* 119:81–86, 1997.

- Axelsson, S., A. Holmlund, and A. Hjerpe. Glycosaminoglycans in normal and osteoarthrotic human temporo- mandibular joint disks. *Acta Odontol. Scand.* 50:113–119, 1992.
- Balazs, E. A., D. Watson, I. F. Duff, and S. Roseman. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum.* 10:357–376, 1967.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, Mc Alindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1704-11.
- Bean, A. C., A. J. Almarza, and K. A. Athanasiou. Effects of ascorbic acid concentration on the tissue engineering of the temporomandibular joint disc. *Proc. Inst. Mech. Eng. [H].* 220:439–447, 2006.
- Bertolami, C. N., T. Gay, G. T. Clark, J. Rendell, V. Shetty, C. Liu, and D. A. Swann. Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 51:232–242, 1993.
- Berkovitz, B. K. Collagen crimping in the intra-articular disc and articular surfaces of the human temporomandibular joint. *Arch. Oral. Biol.* 45:749–756, 2000.
- Berkovitz, B. K., and J. Pacy. Age changes in the cells of the intra-articular disc of the temporomandibular joints of rats and marmosets. *Arch. Oral. Biol.* 45:987–995, 2000.
- Bibb, C. A., A. G. Pullinger, and F. Baldiaceda. The relationship of undifferentiated mesenchymal cells to TMJ articular tissue thickness. *J. Dent. Res.* 71:1816–1821, 1992.
- Bothner, H., and O. Wik. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 442:25–30, 1987.
- Bryndahl, F., Warfvinge, G., Eriksson, L. et al, Cartilage changes link retrognathic mandibular growth to TMJ disc displacement in a rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40:621–627.
- Bujurke, N. M., R. B. Kudenatti, and V. B. Awati. Effect of surface roughness on squeeze film poroelastic bearings with special reference to synovial joints. *Math. Biosci.* 209:76–89, 2007.

- Butler, D. M., G. F. Vitti, T. Leizer, and J. A. Hamilton. Stimulation of the hyaluronic acid levels of human synovial fibroblasts by recombinant human tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta (lymphotoxin), interleukin-1 alpha, and interleukin-1 beta. *Arthritis Rheum.* 31:1281–1289, 1988.
- Burcu Bas, Nergiz Yılmaz, Erkan Gökce, and Hüseyin Akan. Diagnostic Value of Ultrasonography in Temporomandibular Disorders. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 69:1304-1310, 2011.
- Chopra, R. K., C. H. Pearson, G. A. Pringle, D. S. Fackre, and P. G. Scott. Dermatan sulphate is located on serine-4 of bovine skin proteodermatan sulphate. Demonstration that most molecules possess only one glycosaminoglycan chain and comparison of amino acid sequences around glycosylation sites in different proteo- glycans. *Biochem. J.* 232:277–279, 1985.
- Clegg, T. E.; Caborn, D.; Mauffrey; C. Viscosupplementation with hyaluronic acid in the treatment for cartilage lesions: a review of current evidence and future directions. *Eur J Orthop Surg Traumatol., France*, v. 23, n. 2 p. 119–124, 2013.
- Clark, J. M., A. G. Norman, M. J. Kaab, and H. P. Notzli. The surface contour of articular cartilage in an intact, loaded joint. *J. Anat.* 195(Pt 1):45–56, 1999.
- Dirksen, D., U. Stratmann, J. Kleinheinz, G. von Bally, and F. Bollmann. Three-dimensional visualization and quantification of the mandibular articular surface by optical profilometry. *Cells Tissues Organs.* 164:212–220, 1999.
- de Bont, L. G., G. Boering, P. Havinga, and R. S. Liem. Spatial arrangement of collagen fibrils in the articular cartilage of the mandibular condyle: a light microscopic and scanning electron microscopic study. *J. Oral. Max- illofac. Surg.* 42:306–313, 1984.
- Delatte, M., J. W. Von den Hoff, R. E. van Rheden, and A.M. Kuijpers-Jagtman. Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: the femoral head and the mandibular condyle. *Eur. J. Oral. Sci.* 112:156–162, 2004.
- De Leeuw, R; Klasser, G.D. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management. 5th edition. Chicago: Quintessence publ. Co, 2013. 315p.

- De Smedt, S. C., P. Dekeyser, V. Ribitsch, A. Lauwers, and J. Demeester. Viscoelastic and transient network properties of hyaluronic acid as a function of the concentration. *Biorheology* 30:31–41, 1993.
- Del Santo, M., Jr. F. Marches, M. Ng, and R. J. Hinton. Age-associated changes in decorin in rat mandibular condylar cartilage. *Arch. Oral. Biol.* 45:485–493, 2000.
- Detamore, M. S., and K. A. Athanasiou. Motivation, characterization, and strategy for tissue engineering the temporomandibular joint disc. *Tissue Eng.* 9:1065–1087, 2003.
- Detamore, M. S., and K. A. Athanasiou. Tensile properties of the porcine temporomandibular joint disc. *J Biomech. Eng.* 125:558–565, 2003.
- Detamore, M. S., and K. A. Athanasiou. Structure and function of the temporomandibular joint disc: implications for tissue engineering. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 61:494–506, 2003.
- Detamore, M. S., J. G. Orfanos, A. J. Almarza, M. M. French, M. E. Wong, and K. A. Athanasiou. Quantitative analysis and comparative regional investigation of the extracellular matrix of the porcine temporomandibular joint disc. *Matrix Biol.* 24:45–57, 2005.
- Detamore, M. S., J. N. Hegde, R. R. Wagle, A. J. Almarza, D. Montufar-Solis, P. J. Duke, and K. A. Athanasiou. Cell type and distribution in the porcine temporomandibular joint disc. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 64:243–248, 2006.
- Ebrahim, S. Methodological limitations of a systematic review evaluating inferior or double joint spaces injection versus superior joint space injection for temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg., USA*, v. 70, n. 3, p. 504-505, 2012.
- Escoda-Francolí, J.; Vázquez-Delgado, E.; Gay-Escoda, C. Scientific evidence on the usefulness of intraarticular hyaluronic acid injection in the management of temporomandibular dysfunction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal., Spain*, v. 15, n. 4, p. 644-648, 2010.
- Fisher, L. W., J. D. Termine, and M. F. Young. Deduced protein sequence of bone small proteoglycan I (biglycan) shows homology with proteoglycan II (decorin) and several non-connective tissue proteins in a variety of species. *J. Biol. Chem.* 264:4571–4576, 1989.
- Fonseca, R.M.D.F.B, et al., Efficacy of sequential viscosupplementation in temporomandibular

- joint internal derangements and symptomatology: a case series. *Hindawi*. 2018.
- Forster, H., and J. Fisher. The influence of loading time and lubricant on the friction of articular cartilage. *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]*. 210:109–119, 1996.
- Forsey, R. W., J. Fisher, J. Thompson, M. H. Stone, C. Bell, and E. Ingham. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials* 27:4581–4590, 2006.
- Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242(1):27-33.
- Fricton JR, Look JO, Schiffman E, Swift J. Long-term study of temporomandibular joint surgery with alloplastic implants compared with nonimplant surgery and nonsurgical rehabilitation for painful temporomandibular joint disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Dec;60(12):1400-11; discussion 1411-2.
- Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependents? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37.
- Gibbs, D. A., E. W. Merrill, K. A. Smith, and E. A. Balazs. Rheology of hyaluronic acid. *Biopolymers* 6:777–791, 1968.
- Grootveld, M., E. B. Henderson, A. Farrell, D. R. Blake, H. G. Parkes, and P. Haycock. Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem. J.* 273 (Pt 2):459–467, 1991.
- Grossmann E. O uso de artrocentese e da lavagem articulação temporomandibular em pacientes do deslocamento anterior do disco sem redução. *Rev Dor*. 2001;3(3):97-102.
- Grossmann E, Tambara JS, Grossmann TK, Siqueira JTT. O uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea na disfunção temporomandibular. *Rev Dor*. 2012;13(3):271-6.
- Grossmann E, Grossmann TK. Cirurgia da articulação temporomandibular. *Rev Dor*. 2011;12(2):152-9.

- Grossmann E, Silva AN Jr, Collares MV. Surgical management of a projectile within the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg.* 2012;23(2):613-5.
- Grossmann E, Januzzi E, Iwaki Filho L. O uso do hialuronato de sódio no tratamento das disfunções temporomandibulares articulares. *Rev Dor.* 2013;14(4):301-6.
- Grossmann E, Fonseca, R, Akmeida-Leite, C, Gonçalves RT, Oliveira, PG, Januzzi, E. Sequential infiltration of sodium hyaluronate in the temporomandibular joint with different molecular weights. *Case Report* 2015; out-dez; 16(4).
- Guarda-Nardini L, Masiero S, Marioni G. Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil.* 2005;32(10):729-34.
- Guarda-Nardini L, Cadorin C, Frizziero A, Ferronato G, Manfredini D. Comparison of 2 hyaluronic acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2522-30.
- Guarda-Nardini L, Rossi A, Ramonda R, Punzi L, Ferronato G, Manfredini D. Effectiveness of treatment with viscosupplementation in temporomandibular joints with or without effusion. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(10):1218-23.
- Hamerman, D., and D. D. Wood. Interleukin 1 enhances synovial cell hyaluronate synthesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 177:205–210, 1984.
- Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Sracoglu A, et al. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 2002;29(1):80-6.
- Hills, B. A. Synovial surfactant and the hydrophobic articular surface. *J. Rheumatol.* 23:1323–1325, 1996.
- Hodge-Dufour, J., P. W. Noble, M. R. Horton, C. Bao, M. Wysoka, M. D. Burdick, R. M. Strieter, G. Trinchieri, and E. Pure. Induction of IL-12 and chemokines by hyaluronan requires adhesion-dependent priming of resident but not elicited macrophages. *J. Immunol.* 159:2492–2500, 1997.

- Horiuchi, T., T. Yoshida, Y. Koshihara, H. Sakamoto, H. Kanai, S. Yamamoto, and H. Ito. The increase of para- thyroid hormone-related peptide and cytokine levels in synovial fluid of elderly rheumatoid arthritis and osteo- arthrits. *Endocr. J.* 46:643–649, 1999.
- Januzzi E, Nasri-Heir C, Grossmann E, Leite FM, Heir GM, Melnik T. Combined palliative and anti-inflammatory medications as treatment of temporomandibular joint disc displacement without reduction: a systematic review. *Cranio.* 2013;31(3):211-25.
- Kang, H., G. Bao, Y. Dong, X. Yi, Y. Chao, and M.Chen. [Tensile mechanics of mandibular condylar cartilage]. *West Chin. J. Stomatol.* 18:85–87, 2000.
- Kawai, N., E. Tanaka, T. Takata, M. Miyauchi, M. Tanaka, M. Todoh, T. van Eijden, and K. Tanne. Influence of additive hyaluronic acid on the lubricating ability in the temporomandibular joint. *J. Biomed. Mater. Res. A* 70:149–153, 2004.
- Kim, Y. K. et al. Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg, USA*, v. 40, n. 8, p. 337-341, 2012.
- Kim, K. W., M. E. Wong, J. F. Helfrick, J. B. Thomas, and K. A. Athanasiou. Biomechanical tissue characterization of the superior joint space of the porcine temporomandibular joint. *Ann. Biomed. Eng.* 31:924–930, 2003.
- Kobayashi, Y., A. Okamoto, and K. Nishinari. Viscoelasticity of hyaluronic acid with different molecularweights. *Biorheology* 31:235–244, 1994.
- Kontinen, Y. T., H. Saari, and D. C. Nordstrom. Effect of interleukin-1 on hyaluronate synthesis by synovial fibroblastic cells. *Clin. Rheumatol.* 10:151–154, 1991.
- Kopp S, Akerman S, Nilner M. Short-term effects of intra-articular sodium hyaluronate, glucocorticoid, and saline injections on rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(4):231-8.
- Kuroda, S., et al. Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage, England*, v. 17, n. 11, p. 1408-1415, 2009.

- Kwecinski JJ, Dorosz SG, Ludwig TE, Abubacker S, Cowman MK, Schmidt TA. The effect of molecular weight on hyaluronan's cartilage boundary lubricating ability alone and in combination with proteoglycan 4. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1356-62.
- Laurent, T. C., and J. R. Fraser. Hyaluronan. *Faseb. J*.6:2397–2404, 1992.
- Li C, Zhang Y, Lv J, Shi Z. Inferior or double joint spaces injection versus superior joint space injection for temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):37-44.
- Li, M., L. Rosenfeld, R. E. Vilar, and M. K. Cowman. Degradation of hyaluronan by peroxy nitrite. *Arch. Bio- chem. Biophys*. 341:245–250, 1997.
- Lida K, Kurita K, Tange K, Yoshida K. Necrosis of the articular tubercle after repeated injections of sodium hyaluronate in the temporomandibular joint. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1998;27(4):278-9.
- Lim, P. F., et al. Development of temporomandibular disorders is associated with greater bodily pain experience. *Clin J Pain., USA*, v. 26, n. 2, p. 116-120, 2010.
- Linn, F. C. Lubrication of animal joints. I. The arthrotripsometer. *J. Bone Joint. Surg. Am*. 49:1079–1098, 1967.
- Liu, F.; Steinkeler, A. Epidemiology, diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am., USA*, v. 57, n. 3, p. 465-479, 2013.
- Locker D, Grushka M. Prevalence of oral and facial pain and discomfort: preliminary results of a mail survey. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987;15(3):169-72.
- Loiselle, R. J. Relation of occlusion to temporomandibular joint dysfunction: the prosthodontic viewpoint. *J Am Dent Assoc., England*, v. 79, n. 7, p. 145-146, 1969.
- Locker D, Grushka M. Prevalence of oral and facial pain and discomfort: preliminary results of a mail survey. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987;15(3):169-72.
- Luder, H. U., C. P. Leblond, and K. von der Mark. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphometry, radioautography and type II collagen immunostaining of the



- mandibular condyle from weanling rats. *Am. J. Anat.* 182:197–214, 1988.
- Mabuchi, K., T. Obara, K. Ikegami, T. Yamaguchi, and T. Kanayama. Molecular weight independence of the effect of additive hyaluronic acid on the lubricating characteristics in synovial joints with experimental deterioration. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 14:352–356, 1999.
- Mabuchi, K., Y. Tsukamoto, T. Obara, and T. Yamaguchi. The effect of additive hyaluronic acid on animal joints with experimentally reduced lubricating ability. *J. Biomed. Mater. Res.* 28:865–870, 1994.
- Magalhães, B.G., et al. Risk factors for temporomandibular disorder: binary logistic regression analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, Spain, v. 19, n. 3, p. 232-236, 2014.
- Maheu E, Ayral X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract.* 2002;56(10):804-13.
- Manfredini, D.; Piccotti, F.; Guarda-Nardini, L. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ Disorders: a systematic review of literature. *Cranio*, England, v. 28, n. 3, p. 166-176, 2010.
- Manfredini, D., et al. Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols. *J Oral Rehabil.*, England, v. 39, n.4, p. 245-251, 2011.
- Mao, J. J., F. Rahemtulla, and P. G. Scott. Proteoglycan expression in the rat temporomandibular joint in response to unilateral bite raise. *J. Dent. Res.* 77:1520–1528, 1998.
- McCain JP, Balazs EA, de la Rua H. Preliminary studies on the use of a viscoelastic solution in arthroscopic surgery of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989;47(11):1161-8.
- McNeil, J. D., O. W. Wiebkin, W. H. Betts, and L. G. Cleland. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals. *Ann. Rheum. Dis.* 44:780–789, 1985.
- Melis, M.; Di Giosia, M. The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular

disorders: a review. *Cranio England*, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2016.

Meyer, F. A., I. Yaron, and M. Yaron. Synergistic, additive, and antagonistic effects of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and gamma-interferon on prostaglandin E, hyaluronic acid, and collagenase production by cultured synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 33:1518–1525, 1990.

Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-3.

Millon-Cruz A, Martín-Granizo R, Encinas A, Berguer A. Relationship between intra-articular adhesions and disc position in temporomandibular joints: magnetic resonance and arthroscopic findings and clinical results. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(4):497-502.

Milam, S. B., R. J. Klebe, R. G. Triplett, and D. Herbert. Characterization of the extracellular matrix of the primate temporomandibular joint. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 49:381–391, 1991.

Mills, D. K., D. J. Fiandaca, and R. P. Scapino. Morphologic, microscopic, and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ disc. *J. Orofac. Pain.* 8:136–154, 1994.

Minarelli, A. M., M. Del Santo, Jr. and E. A. Liberti. The structure of the human temporomandibular joint disc: a scanning electron microscopy study. *J. Orofac. Pain.* 11:95–100, 1997.

Mobilio, N., et al. Prevalence of self-reported symptoms related to temporomandibular disorders in an Italian population. *J Oral Rehabil., England*, v. 38, n. 12, p. 884–890, 2011.

Mori, S., M. Naito, and S. Moriyama. Highly viscous sodium hyaluronate and joint lubrication. *Int. Orthop.* 26:116–121, 2002.

Morris, E. R., D. A. Rees, and E. J. Welsh. Conformation and dynamic interactions in hyaluronate solutions. *J. Mol. Biol.* 138:383–400, 1980.

Mow, V. C., W. M. Lai, and I. Redler. Some surface characteristics of articular cartilage. I. A scanning electron microscopy study and a theoretical model for the dynamic interaction of

synovial fluid and articular cartilage. *J. Biomech.* 7:449–456, 1974.

Mow, V. C., A. Ratcliffe, K. Y. Chern, and M. A. Kelly. Structure and function relationships of the menisci of the knee. In: *Knee Meniscus: Basic and Clinical Foundations*, edited by V. C. Mow, S. P. Arnoczky, and D. W. Jackson. New York, NY: Raven Press, 1992, pp. 37–57.

Nakano, T., and P. G. Scott. Changes in the chemical composition of the bovine temporomandibular joint disc with age. *Arch. Oral. Biol.* 41:845–853, 1996.

Nakano, T., and P. G. Scott. A quantitative chemical study of glycosaminoglycans in the articular disc of the bovine temporomandibular joint. *Arch. Oral. Biol.* 34:749–57, 1989.

Nitzan, D. W., U. Nitzan, P. Dan, and S. Yedgar. The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A(2). *Rheumatology (Oxford)* 40:336–340, 2001.

Nitzan, D. W. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 59:36–45, 2001.

Okeson, J. P.; De Leeuw, R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dent Clin N Am*, v. 55, n. 1, p. 105–120, 2011.

Orkin, R. W., and B. P. Toole. Isolation and characterization of hyaluronidase from cultures of chick embryonic skin- and muscle-derived fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 255:1036–1042, 1980.

O’Rahilly, R., and E. Gardner. The embryology of movable joints. In: *Joints and Synovial Fluids*, edited by L. Sokoloff. New York, NY: Academic Press Inc, 1978, pp. 49–103.

Patel DN, Manfredini D. Two commentaries on interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Evid Based Dent.* 2013;14(1):5-7.

Peck, C. C., et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.*, v. 41, n.1, p. 2-23, 2014.

Pegado LF, Silva FL, Grossmann E, Guimarães AS. The approval rating through the use of an interocclusal device. *RGO. Rev Gaúcha Odontol.* 2013;61(1) 85-91.

- Reid, K. I.; Greene, C. S. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders: an ethical analysis of current practices. *J Oral Rehabil*, England, v. 40, n. 7, p. 546-561, 2013.
- Roberts, B. J., A. Unsworth, and N. Mian. Modes of lubrication in human hip joints. *Ann. Rheum. Dis.* 41:217–224, 1982.
- Roth, S., K. Muller, D. C. Fischer, and K. H. Dannhauer. Specific properties of the extracellular chondroitin sulphate proteoglycans in the mandibular condylar growth centre in pigs. *Arch. Oral. Biol.* 42:63–76, 1997.
- Sarma, A. V., G. L. Powell, and M. LaBerge. Phospholipid composition of articular cartilage boundary lubricant. *J. Orthop. Res.* 19:671–676, 2001.
- Scapino, R. P., P. B. Canham, H. M. Finlay, and D. K. Mills. The behaviour of collagen fibres in stress relaxation and stress distribution in the jaw-joint disc of rabbits. *Arch. Oral. Biol.* 41:1039–1052, 1996.
- Scapino, R. P., A. Obrez, and D. Greising. Organization and function of the collagen fiber system in the human temporomandibular joint disk and its attachments. *Cells Tissues Organs.* 182:201–225, 2006.
- Schlaak, J. F., I. Pfers, K. H. Meyer Zum Buschenfelde, and E. Marker-Hermann. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 14:155–162, 1996.
- Schumacher, B. L., J. A. Block, T. M. Schmid, M. B. Aydelotte, and K. E. Kuettner. A novel proteoglycan synthesized and secreted by chondrocytes of the superficial zone of articular cartilage. *Arch. Biochem. Biophys.* 311:144–152, 1994.
- Scott, J. E., and F. Heatley. Biological properties of hyaluronan in aqueous solution are controlled and sequestered by reversible tertiary structures, defined by NMR spectroscopy. *Biomacromolecules* 3:547–553, 2002.
- Scott, J. E., C. Cummings, A. Brass, and Y. Chen. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer. *Biochem. J.* 274(Pt 3):699–705, 1991.

- Scott, J. E., and F. Heatley. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a <sup>13</sup>C NMR study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:4850–4855, 1999
- Scrivani, S.J.; Keith, D. A.; Kaban, L.B. Temporomandibular disorders. *New England Journal of Medicine, USA*, v. 359, n. 25, p. 2693–2705, 2008.
- Shaffer, S. M., et al. Temporomandibular disorders. Part 1: anatomy and examination/diagnosis. *J Man Manip Ther., England*, v. 22, n. 1, p. 2-12, 2014a.
- Shaffer, S. M. et al. Temporomandibular disorders. Part 2: conservative management. *J Man Manip Ther., England*, v. 22, n. 1, p. 13-23, 2014b.
- Shi, Z.; Guo, C.; Awad, M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database Syst Rev, England*, 2003;(1):CD002970.
- Sindelar, B. J., S. P. Evanko, T. Alonzo, S. W. Herring, and T. Wight. Effects of intraoral splint wear on proteo-glycans in the temporomandibular joint disc. *Arch. Bio- chem. Biophys.* 379:64–70, 2000.
- Singh, M., and M. S. Detamore. Tensile properties of themandibular condylar cartilage. *J. Biomech. Eng., Ac- cepted*, 2007.
- Slade, G.D., et al. Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain., USA*, v. 14, n. 12, p. 20-32, 2013.
- Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987;7(3):113-22.
- Smith, S. B., et al. Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: the genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *J Pain., USA*, v. 10, n. 12, p. 91-101, 2013.
- Soltz, M. A., I. M. Basalo, and G. A. Ateshian. Hydro- static pressurization and depletion of trapped lubricant pool during creep contact of a rippled indenter against a biphasic articular cartilage layer. *J. Biomech. Eng.* 125:585–593, 2003.

- Souza, R. F., et al. Interventions for the management of temporomandibular joint Osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, England, 2012.
- Spirit, A. A., A. F. Mak, and R. P. Wassell. Nonlinear viscoelastic properties of articular cartilage in shear. *J. Orthop. Res.* 7:43–49, 1989.
- Stegenga, B., L. G. de Bont, G. Boering, and J. D. vanWilligen. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49:1079–1088, 1991.
- Sundblad, L. Glycosaminoglycans and glycoproteins in synovial fluid. In: *The Amino Sugars. The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars*, edited by E. A. Balazs and R. W. Jeanloz. New York, NY: Academic Press, 1965, pp. 229–250.
- Suvinen, T. I., et al. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain.*, England, v. 9, n. 6, p. 613-633, 2005.
- Takahashi, T., et al. A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med.*, Denmark, v. 33, n. 4, p. 224-229, 2004.
- Tanaka, E., and T. van Eijden. Biomechanical behavior of the temporomandibular joint disc. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 14:138–150, 2003.
- Tanaka, E., K. Hanaoka, T. van Eijden, M. Tanaka, M. Watanabe, M. Nishi, N. Kawai, H. Murata, T. Hamada, and K. Tanne. Dynamic shear properties of the tempo-romandibular joint disc. *J. Dent Res.* 82:228–231, 2003.
- Tanaka, E., N. Kawai, K. Hanaoka, T. Van Eijden, A. Sasaki, J. Aoyama, M. Tanaka, and K. Tanne. Shear properties of the temporomandibular joint disc in relation to compressive and shear strain. *J. Dent. Res.* 83:476–479, 2004.
- Tanaka, E., E. Yamano, D. A. Dalla-Bona, M. Watanabe, T. Inubushi, M. Shirakura, R. Sano, K. Takahashi, T. van Eijden, and K. Tanne. Dynamic compressive properties of the mandibular condylar cartilage. *J. Dent. Res.* 85:571– 575, 2006.

- Tanaka, E. et al. Lubrication of the temporomandibular joint. *Ann Biomed Eng.*, USA, v. 36, n. 1, p. 14-29, 2007.
- Tanaka, E., E. B. Rego, Y. Iwabuchi, T. Inubushi, J. H. Koolstra, T. M. G. J. van Eijden, N. Kawai, Y. Kudo, T. Takata, and K. Tanne. Biomechanical response of condylar cartilage-on-bone to dynamic shear. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, in press, 2007.
- Tanimoto, K., S. Ohno, K. Fujimoto, K. Honda, C. Ijuin, N. Tanaka, T. Doi, M. Nakahara, and K. Tanne. Proinflammatory cytokines regulate the gene expression of hyaluronic acid synthetase in cultured rabbit synovial membrane cells. *Connect. Tissue Res.* 42:187–195, 2001.
- Teng, S., and Y. Xu. Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ discs in dogs: Part 1. Grossanatomy and collagen fiber orientation of the discs. *J. Craniomandib. Disord.* 5:28–34, 1991.
- Teng, S., Y. Xu, M. Cheng, and Y. Li. Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ discs in dogs: Part 2. Tensile mechanical properties of the discs. *J. Craniomandib. Disord.* 5:107–114, 1991.
- Teramoto, M., S. Kaneko, S. Shibata, M. Yanagishita, and K. Soma. Effect of compressive forces on extracellular matrix in rat mandibular condylar cartilage. *J. Bone Miner. Metab.* 21:276–286, 2003.
- Wang, L., and M. S. Detamore. Tissue engineering the TMJ condyle. *Tissue Eng.* 13:1–17, 2007: (Epub ahead of print).
- Watterson, J. R.; Esdaile, J. M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg.*, USA, v. 8, n. 5, p. 277–284, 2000.
- Webb, G. R., C. I. Westacott, and C. J. Elson. Osteoarthritic synovial fluid and synovium supernatants up-regulate tumor necrosis factor receptors on human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 6:167–176, 1998.
- Wei L, Xiong H, Li B, Gong Z, Li J, Cai H, et al. Change of HA molecular size and boundary lubrication in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 2010;37(4):271-7.

- Weiss, P. F. et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis rheum., USA*, v. 58, n. 4, p. 1189-96, 2008.
- Welsh, E. J., D. A. Rees, E. R. Morris, and J. K. Madden. Competitive inhibition evidence for specific intermolecular interactions in hyaluronate solutions. *J. Mol. Biol.* 138:375–382, 1980.
- Wieland, H. A. et al. Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov.*, v. 4, n. 4, p. 331-344, 2005.
- Wilkes CH. Structural and functional alterations of the temporomandibular joint. *Northwest Dent.* 1978;57(5):287-94.
- Wright, V., and D. Dowson. Lubrication and cartilage. *J. Anat.* 121:107–118, 1976.
- Xinmin Y, Jian H. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(3):e35-8.
- Yang JA, Kim ES, Kwon JH, Kim H, Shin JH, Yun SH, Choi KY, Hahn SK. Transdermal delivery of hyaluronic acid -- human growth hormone conjugate. *Biomaterials.* 2012 Sep;33(25):5947-54. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.003. Epub 2012 May 25.
- Yanaki, T., and T. Yamaguchi. Temporary network formation of hyaluronate under a physiological condition. 1. Molecular-weight dependence. *Biopolymers* 30:415–425, 1990.
- Yeung RW, Chow RL, Samman N, Chiu K. Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(4):453-61.
- Zhang ZK, Ma XC, Gao S, Gu ZY, Fu KY. Studies on contributing factors in temporomandibular disorders. *Chin J Dent Res.* 1999;2(3-4):7-20.



Zhu, W., K. Y. Chern, and V. C. Mow. Anisotropic viscoelastic shear properties of bovine meniscus. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 306:34–45, 1994.

Zhu, W., V. C. Mow, T. J. Koob, and D. R. Eyre. Viscoelastic shear properties of articular cartilage and the effects of glycosidase treatments. *J. Orthop. Res.* 11:771–781, 1993.