



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

A Viscosuplementação com Ácido Hialurónico no Tratamento da Disfunção Temporomandibular.

Catarina da Costa Carvalho

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 23 de Setembro de 2020

Catarina da Costa Carvalho

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

**A Viscosuplementação com Ácido Hialurónico no Tratamento da Disfunção
Temporomandibular.**

**Trabalho realizado sob a Orientação de Prof. Doutora Maria do Pranto e Mestre
Tiago Araújo**

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do Orientador

Eu, Maria do Pranto Braz , com a categoria profissional de Professora Auxiliar Convidada, do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada *A Viscosuplementação com Ácido Hialurónico no Tratamento da Disfunção Temporomandibular*, da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Catarina da Costa Carvalho, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 23 de setembro de 2020

O Orientador

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família por tudo o que tem feito por mim e por me ensinarem o verdadeiro significado da palavra “amor”.

Agradeço, em especial aos meus pais, por serem os impulsionadores de todo o meu percurso académico, por todo o apoio, carinho e amor dispensados ao longo dos meus 22 anos de vida e por todos os conselhos e avisos que nem sempre foram bem recebidos, mas que foram fundamentais para o meu crescimento pessoal.

Aos meus irmãos, Joquinha, Fábio e Cristóvão pela animação e apoio que proporcionam mesmo nos momentos mais complicados e stressantes e à minha irmã Fia por ser o meu pilar em todas as circunstâncias e por ter a capacidade de me compreender melhor do que ninguém.

Em segundo lugar, gratifico as minhas amigas, Carina Cardoso, Fátima Ramires, Beatriz Cardoso, Beatriz Araújo e Tatiana Vieira por toda a cumplicidade, amizade, entreaajuda e, sobretudo, por todos os belos momentos vividos e pelas recordações que ficarão gravadas para sempre na minha memória. Agradeço também, de uma forma muito especial, à minha binómia e parceira de todas as batalhas, Mariana Alves, por ter tido muita paciência comigo nas alturas enervantes e sobretudo pela fidelidade e companheirismo sempre associados à sua boa disposição contagiante. Espero poder continuar a construir as mais belas recordações com as mais belas e mais loucas amigas que tive o privilégio de conhecer durante o meu percurso académico.

Agradeço também, ao meu melhor amigo e namorado, Pedro, por aturar as minhas descompensações emocionais e por me ajudar a ultrapassá-las. Agradeço-lhe, não só, pela partilha dos seus conhecimentos a nível profissional, mas também por partilhar parte da sua vida comigo.

Por último, gratifico o meu coorientador, Mestre Tiago Araújo e, em especial, a minha orientadora, Prof Doutora Maria do Pranto por quem expressei a minha admiração e gratidão por se demonstrar uma profissional prestável, bondosa, competente e por ter dispensado tempo, de forma generosa, a transmitir-me os melhores e mais úteis ensinamentos, com paciência e dedicação.

Resumo

A disfunção temporomandibular abrange alterações clínicas nos músculos da mastigação, das articulações e/ou estruturas associadas. Estas são cada vez mais frequentes e uma vez que afetam a qualidade de vida dos doentes, são necessários tratamentos que possam atenuar os seus sinais e sintomas. A Viscosuplementação com ácido hialurónico é um tratamento minimamente invasivo usado com o intuito de tratar estas limitações.

Esta revisão teve como principal objetivo avaliar a eficácia da Viscosuplementação com ácido hialurónico no tratamento das disfunções temporomandibulares, bem como averiguar as diferenças nas características moleculares e nas técnicas de aplicação.

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados eletrónicas PUBMED e Science Direct usando a combinação dos seguintes termos científicos: "Osteoarthritis, TMJ, Temporomandibular disorder, Hyaluronic acid, Viscosupplementation". A pesquisa identificou 388 artigos científicos, dos quais 25 foram considerados relevantes para este estudo. Os restantes 24 artigos que se encontram nas referências bibliográficas foram utilizados como fundamentação teórica.

O ácido hialurónico é uma substância natural constituinte dos tecidos articulares, sendo componente base do fluido sinovial. Quando existe uma patologia articular geralmente ocorre uma limitação dos movimentos mandibulares, ruídos articulares e dor. Foram realizados vários estudos nos quais o ácido hialurónico teve um efeito benéfico tanto na dor como nos movimentos mandibulares e na redução de ruídos articulares. Assim, esta substância apresenta uma excelente propriedade terapêutica para as condições inflamatórias e alterações biomecânicas da ATM.

Quanto ao tamanho molecular do ácido hialurónico, não existiu diferença significativa entre baixo e alto peso molecular.

Os pacientes com maior idade apresentaram melhores evidências relativamente aos mais novos no tratamento com Viscosuplementação.

Relativamente ao número de sessões, apesar de as sessões múltiplas apresentarem um maior número de vantagens, as melhorias dos sintomas aparecem logo a partir da primeira sessão de Viscosuplementação. As injeções podem ser feitas tanto no espaço articular superior como no inferior.

São várias as terapias conservadoras no tratamento das disfunções temporomandibulares, no entanto a Viscosuplementação com ácido hialurónico, acompanhada de lavagem articular, promove a diminuição da inflamação e do atrito nas superfícies articulares, aumenta a lubrificação, permite a diminuição da dor e a melhoria dos movimentos e ruídos articulares, levando a melhores resultados. Existem também outras terapias minimamente invasivas com semelhante eficiência.

De acordo com a análise crítica dos estudos incluídos nessa revisão, o uso do hialuronato mostra-se eficaz, seguro e com boa previsibilidade.

Abstract

Temporomandibular disorder is characterized by clinical changes in the muscles of mastication, associated joints and / or associated structures. These are becoming more and more frequent and since they affect the quality of life of patients, treatments are needed to mitigate their signs and symptoms. Viscosupplementation with hyaluronic acid is a minimally invasive treatment used in order to address these limitations.

This review has the main objective of evaluating the efficacy of Viscosupplementation with hyaluronic acid as a treatment for temporomandibular disorders, as well as to investigate the differences in molecular characteristics and application techniques.

Research was made on the electronic databases PUBMED and Science Direct using combinations of the following scientific terms: "Osteoarthritis, TMJ, Temporomandibular disorder, Hyaluronic acid, Viscosupplementation". This identified 388 scientific articles, of which 25 were considered relevant for this study. The remaining 24 articles found in the bibliography section were used as a theoretical basis.

Hyaluronic acid is a natural substance that makes up joint tissues, being the basic component of synovial fluid. When joint pathology takes place, there is usually a limitation of jaw movements, joint noise and pain. Several studies have been carried out in which hyaluronic acid has had a beneficial effect on pain, jaw movements and the reduction of joint noise. As such, this substance presents an excellent therapeutic property for inflammatory conditions and biomechanical changes in the TMJ.

As for the molecular size of hyaluronic acid, there was no significant difference in the effect produced by low and high molecular weight.

Older patients showed better evidence of success as compared to younger ones in treatment with Viscosupplementation.

Regarding the number of sessions, it can be said that although multiple sessions have a greater number of advantages, the improvement in symptoms appears right from the first Viscosupplementation session. The injections can be made in both the upper and lower joint space.

There are several conservative therapies applied in the treatment of temporomandibular disorders, however Viscosupplementation with hyaluronic acid, accompanied by joint

washing, promotes the reduction of inflammation and friction on the joint surfaces, increases lubrication, allows the reduction of pain and the improvement of movements and joint noises, producing better results in comparison. There are also other minimally invasive therapies with equal effectiveness.

According to the critical analysis of the studies included in this review, it can be said that the use of hyaluronic acid is effective, safe and of good predictability.

Índice

Declaração de Integridade	i
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	x
Índice.....	xiii
Índice de Figuras.....	xv
Índice de Tabelas	xv
Índice de Abreviaturas.....	xvii
1. Introdução	1
2. Métodos.....	3
3.Resultados	4
4.Discussão	12
5.Conclusão.....	19
6. Referências Bibliográficas.....	21

Índice de Figuras

Figura 1-Fluxograma da estratégia de busca utilizada nesta revisão ----- 3

Índice de Tabelas

Tabela 1- Descrição dos estudos incluídos na revisão ----- 4

Índice de Abreviaturas

AH- Ácido Hialurónico

HS- Hialuronato de Sódio

ATM- Articulação Temporomandibular

DTM- Disfunção Temporomandibular

DDCR- Deslocamento do Disco com Redução

DDSR- Deslocamento do Disco sem Redução

MP- Metaloproteínas

OA- Osteoartrite

IL- Interleucina

NO- Óxido Nítrico

TNF- Fator de Necrose Tumoral

1. Introdução

A Disfunção temporomandibular (DTM) define-se como um combinado de distúrbios que envolvem os músculos mastigatórios, a Articulação Temporomandibular (ATM) bem como as estruturas a ela associadas. Os sintomas clínicos mais comuns incluem dor, redução da abertura da boca e sons articulares.(1,2)

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. (3,4)

Os distúrbios da ATM são separados em duas categorias principais, com base nas informações anatómicas, a DTM muscular e a DTM articular, com suas respectivas subdivisões.

Dentro das DTM de origem articular, a osteoartrose e os deslocamentos do disco com e sem redução são as alterações mais frequentes. (4–6) O deslocamento do disco é uma condição na qual o disco articular está deslocado da sua posição anatómica em relação à cabeça da mandíbula e ao tubérculo articular do osso temporal. Os deslocamentos discais podem ocorrer com ou sem redução, excetuando-se o deslocamento posterior. Esta classificação depende do restabelecimento ou não da relação normal entre o disco articular e o côndilo mandibular, no movimento de abertura da boca. Quando o disco permanece deslocado na posição de abertura máxima da boca, considera-se deslocamento sem redução. Normalmente, a abertura da boca é de cerca de 45 a 50 mm, no entanto, se o disco estiver deslocado, ela abrir-se-á em torno dos ≤ 30 mm. Por outro lado, quando o disco é recapturado para a posição de normalidade em boca aberta, diz-se que o deslocamento é com redução. O diagnóstico do deslocamento do disco com redução requer uma observação da mandíbula quando a boca estiver aberta. Aquando da abertura bucal > 10 mm (mensurados entre incisivos superiores e inferiores), ouvir-se-á um estalido ou crepitação, ou seja, a captura do disco será sentida conforme o seu retorno para a posição posterior, sobre a cabeça da mandíbula. A cabeça da mandíbula permanece sobre o disco articular durante maior abertura de boca. Usualmente, outro estalido mais sutil (recíproco) é ouvido durante o fechamento, quando o côndilo desliza sobre a porção posterior do disco articular e o disco desliza para frente. (7,8)

Já a osteoartrose, a osteoartrite e a degeneração articular são termos alternativos no diagnóstico de artrite. Esta é frequentemente associada a traumas e ao processo de envelhecimento e caracteriza-se pela deterioração do tecido articular associado a alterações

ósseas de etiologia indefinida (9,10). A degeneração articular da ATM, é classificada como osteoartrite quando os pacientes apresentam o processo degenerativo associado a dor, e como osteoartrose quando não há presença de dor. (7–10)

No que diz respeito às DTM de origem muscular, os critérios de diagnósticos estabelecidos foram: Dor miofascial (dor nos músculos da mastigação, DMM) com ou sem limitação de abertura da boca, baseado no relato de dor, confirmado por palpação positiva de 3 ou mais dos 24 locais de palpação e uma medida limítrofe para limitações de 40 mm entre os incisivos. (9)

O tratamento destas disfunções pode ser simples ou pode exigir uma abordagem multidisciplinar. Dentistas, médicos, psicólogos e fisioterapeutas devem trabalhar juntos para lidar com a condição que afeta os pacientes. (11)

Geralmente este tratamento consistem em terapias conservadoras, simples e reversíveis (12) nomeadamente terapia farmacológica, fisioterapia (13), goteira oclusal (14), orientações cognitivas comportamentais (11).

No entanto, quando estas não têm efeitos satisfatórios sobre os pacientes, são utilizadas terapêuticas minimamente invasivas tais como as infiltrações de hialuronato de sódio (HS), de corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides e artrocentese. Em último caso pode-se recorrer às terapêuticas invasivas como é o caso da artroscopia, artroplastia, artrotomia e cirurgia aberta. (11,15)

No que diz respeito às terapias minimamente invasivas, alguns estudos têm mostrado que infiltrações de hialuronato de sódio (HS) nos espaços articulares são efetivos para o tratamento das alterações intra-articulares da ATM uma vez que as anormalidades no sistema de lubrificação articular podem ter um papel fundamental no aparecimento destas anomalias. (16,17)

Em condições fisiológicas, o ácido hialurónico desempenha um papel importante na manutenção da homeostasia intra-articular, favorecendo a elasticidade e a viscosidade do líquido sinovial, garantindo uma maior proteção contra choques. O AH possui ação lubrificante, anti-inflamatória e analgésica, além de permitir a ativação do processo de reparo tecidual na cartilagem, com ação reguladora na síntese de ácido endógeno pelas células sinoviais. (18)

Deste modo, esta revisão tem como principal objetivo, avaliar a eficácia da Viscosuplementação com ácido hialurónico no tratamento da disfunção temporomandibular, bem como averiguar as diferenças nas características moleculares e nas técnicas de aplicação.

2. Métodos

Este trabalho constitui-se de uma revisão sistemática integrativa na qual foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED e Science Direct, utilizando as seguintes palavras-chaves: "Osteoarthritis, TMJ, Temporomandibular disorder, Hyaluronic acid, Viscosupplementation". Foram selecionados artigos publicados entre 2000 até á atualidade em idioma português e inglês.

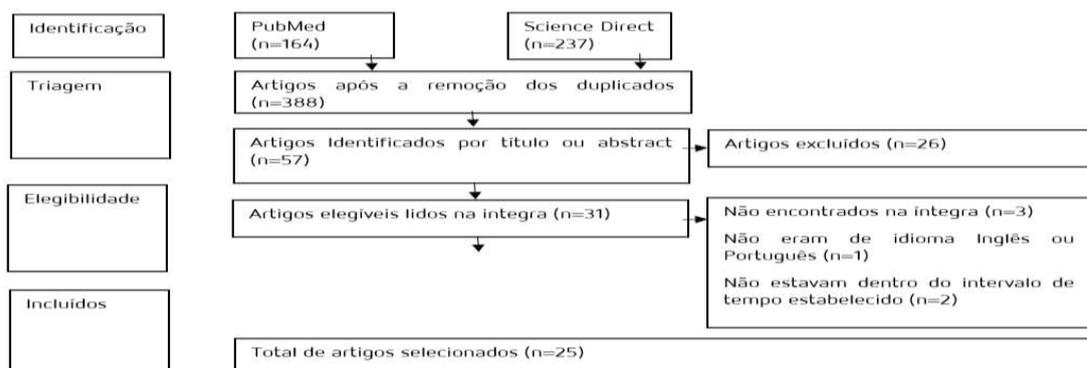
Os critérios de inclusão foram o idioma, a disponibilidade, isto é, artigos na íntegra que retratem a temática e não bloqueados, ensaios clínicos, estudos retrospectivos e prospetivos, casos-controle, estudos piloto, revisões sistemáticas e por fim o ano em que foram publicados.

Relativamente aos critérios de exclusão, foram excluídos os artigos científicos repetidos, artigos publicados anteriormente a 2000, artigos não relacionados com a temática desta dissertação, com idiomas diferentes aos referidos anteriormente e teses e dissertações. Para a seleção dos artigos, realizou-se uma pesquisa utilizando as palavras-chaves na base de dados PUBMED e Science Direct com 4 diferentes combinações. Inicialmente, os artigos foram selecionados pelo título e pelo *abstract* onde se elegeram os potencialmente relevantes. Estes foram submetidos a uma avaliação preliminar para determinar se respeitavam os critérios de inclusão.

Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados considerando o objetivo do estudo, sendo que foram utilizados os artigos mais relevantes e os mais enquadrados com o tema.

Assim, foram selecionados um total de artigos 388, após a eliminação dos duplicados, obtiveram-se 25 com relevância para o tema desta dissertação. Os restantes 24 artigos que se encontram nas referências bibliográficas foram utilizados como fundamentação teórica após a leitura na íntegra, como mostra a figura 1.

Figura 1-Fluxograma da estratégia de busca utilizada nesta revisão.



3.Resultados

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 388 artigos no PubMed e no Science Direct, conforme mostrado na Fig. 1.

Após a remoção dos duplicados e da leitura dos títulos e resumos dos artigos, restaram 31 estudos potencialmente relevantes que foram lidos na íntegra e avaliados (Fig. 1). Desses estudos, 6 foram excluídos por não apresentarem as características adequadas para a presente dissertação.

Assim, selecionaram-se 25 artigos, dos quais 1 (4%) investigou o efeito regulador do AH nos vários mediadores inflamatórios, outros 2 artigos (8%) compararam as injeções de AH nos diferentes espaços articulares, 5 artigos (20%) avaliaram a associação do AH à artrocentese, 2 artigos (8%) avaliaram a eficácia do AH dependendo do nº de sessões de injeção, 5 artigos (20%) avaliaram a utilidade e segurança do AH, 2 (8%) analisaram a eficácia da Viscosuplementação variando a idade dos pacientes, 1 artigo (4%) comparou a eficácia dos diferentes pesos moleculares do AH e 7 artigos (28%) compararam a eficácia do AH com outros tratamentos. .

Os dados obtidos dos artigos selecionados foram organizados sobre a forma de tabela (Tab.1) com: o nome do autor e ano de publicação do artigo, o tipo de estudo utilizado, o objetivo desse estudo, o número de pacientes envolvidos e o diagnóstico da disfunção temporomandibular. Para além disso, são ainda representados os resultados após o tratamento assim como uma breve conclusão do estudo realizado.

Tabela 1- Descrição dos estudos incluídos na revisão.

Autores e Ano de Publicação	Tipo de estudo	Objetivo	n	Diagnóstico	Resultados	Conclusão
Long et al. (19) -2008	Ensaio clínico randomizado	Comparar a infiltração de AH no espaço articular inferior e no superior	120	DDSR	Verificou-se uma melhoria na dor em ambos os grupos	A infiltração intra-articular de AH no espaço articular superior e inferior foi eficaz
Korkmaz et al.(20) -2016	Estudo clínico prospetivo	Comparar a terapia com AH com o tratamento com placa oclusal	-	DDCR	Melhores resultados com a terapia com AH relativamente ao tratamento com placa oclusal	A injeção de AH e a terapia com placas oclusais foram eficazes para aliviar os sinais e sintomas do DDCR
Abdullah BA et al. (21) -2014	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar os efeitos da injeção intra-articular da ATM de ácido hialurónico de alto peso molecular na dor e movimentos mandibulares da ATM em pacientes com DTM	21	Distúrbios Internos da ATM	Aumento dos valores de abertura da boca e uma melhora nos movimentos de lateralidade, bem como no alívio da dor	A injeção intra-articular de HA na ATM em pacientes com DTM é um método eficaz e seguro para reduzir a dor e melhorar os movimentos verticais e horizontais da mandíbula e o seu efeito aparece logo após a primeira injeção
-Yakan A et al. (22) -2014	Estudo piloto	O objetivo deste estudo é estimar a eficácia da artrocentese e das injeções de ácido hialurónico para o tratamento da osteoartrite da ATM	20	Osteoartrite da ATM	Foram relatadas melhorias em relação à crepitação à capacidade de abertura da boca e à dor nas áreas	A artrocentese e as injeções de ácido hialurónico são eficazes no tratamento da osteoartrite da ATM. As melhorias

					articulares. Melhorias estas que se mantiveram durante o período de acompanhamento de 9 meses	mantiveram-se ao longo de um período de acompanhamento de 9 meses
Guarda-Nardini, Manfredini e Ferronato et al. (23) -2010	Estudo piloto	Proporcionar dados sobre o efeito de um ciclo de cinco infiltrações de AH acompanhados de lavagem articular	31	DDCR e artralgia	Melhora em relação a todas as variáveis do estudo	As cinco infiltrações de AH após a artrocentese foram eficazes no alívio dos sintomas do DDCR bem como no tratamento de processos inflamatórios
Guarda-Nardini et al. (24) -2009	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar a eficácia do AH em pacientes idosos	50	Osteoartrite da ATM	Existiram efeitos positivos na dor, tanto em movimento como em repouso, e ainda uma maior eficiência mastigatória. Houve eliminação dos mediadores de inflamação	Não se verificou nenhuma diferença entre os grupos sendo que houve uma melhoria significativa dos sinais e sintomas.
Guarda-Nardini et al. (25) -2015	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de um protocolo de sessão única com o protocolo de cinco sessões de infiltração de AH na ATM	30	Osteoartrite da ATM	Houve maior redução da dor no grupo tratado com o protocolo de cinco sessões de AH. Não houve diferença entre os grupos nos parâmetros de	O protocolo de cinco sessões mostrou melhores resultados em especial nos valores da dor.

					limitação funcional e de abertura da boca	
Kayat A et al. (26) -2010	Ensaio Clínico Randomizado Prospetivo	Avaliar se as injeções contínuas de AH auxiliam a minimizar os sintomas que não respondem a outros tratamentos conservadores bem como averiguar a sua segurança	25	Desordens Internas da ATM	Aumento da abertura máxima da boca, redução da dor e dos estalidos. Estes efeitos benéficos persistem pelo menos 1 ano após a injeção	Esta aplicações com AH oferecem um gerenciamento seguro e eficaz no tratamento das deslocações de disco com e sem redução
Basterzi Y et al. (27) -2009	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a segurança e a utilidade clínica da injeção intra-articular de AH no tratamento dos sintomas da DTM	33	Desordens Internas da ATM	Alívio da dor e dos sintomas associados	A injeção intra-articular foi segura e eficaz no tratamento dos sintomas associados à DTM
Hammuda AA et al. (28) -2013	Ensaio Clínico Randomizado	Comparar a eficácia da artrocentese isolada com a eficácia da Viscosuplementação com AH associado à artrocentese na ATM	40	Desordens Internas da ATM	Ao fim de um mês, seis meses e uma ano, o grupo submetido ao AH manteve os valores de abertura da boca superiores aos da artocentese, bem como níveis de dor e de ruídos mais baixos.	Houve uma melhoria da dor, abertura da boca, lateralidades e movimentos protrusivos em ambos os grupos, embora o grupo submetido à Viscosuplemntação tenha oferecido melhores resultados
Guarda-Nardini L et al. (29) -2012	Ensaio Clínico Retrospetivo	Investigar a eficácia do tratamento em diferentes faixas etárias de pacientes com osteoartrite da ATM que foram submetidos a um	76	Osteoartrite da ATM	Para a faixa etária mais jovem, o tratamento teve um efeito significativo apenas na dor durante a	O protocolo de tratamento foi mais eficaz em pacientes com mais de 45 anos

		ciclo de 5 artrocenteses semanais mais injeções de ácido hialurónico.			mastigação. Para as demais faixas etárias, a efetividade do tratamento foi evidente em quase todos os sintomas considerados	
Guarda-Nardini et al. (30) -2012	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia da utilização de AH de diferentes pesos moleculares .	40	Osteoartrite da ATM	No final do período de acompanhamento, todas as variáveis de resultado melhoraram nos dois grupos de pacientes.	Eficácia positiva semelhante nos dois protocolos que utilizaram AH com diferentes pesos moleculares para o tratamento da osteoartrite da ATM
Tuncel U et al. (31) -2011	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a segurança e a utilidade clínica da injeção intra-articular de AH para o tratamento de sintomas associados a distúrbios internos da articulação da ATM	20	Desordens Internas da ATM	O período de acompanhamento foi de 6 meses. Houve uma redução estatisticamente significativa da intensidade da dor, da abertura máxima da boca e do som articular em todos os pacientes	Protocolo eficaz e seguro no tratamento de estadios iniciais de desordens internas da ATM
Manfredin D et al. (32) -2009	Revisão Sistemática	Resumir e revisar sistematicamente os estudos clínicos sobre o uso de injeções de ácido hialurónico no tratamento de distúrbios da ATM	---	Desordens Internas da ATM	Todos os estudos relataram uma diminuição nos níveis de dor independentemente do distúrbio do paciente e do protocolo de injeção adotado. Os resultados positivos	A literatura disponível parece ser inconclusiva quanto à eficácia das injeções de HA em relação a outras modalidades terapêuticas no tratamento de distúrbios da ATM.

					foram mantidos durante o período de acompanhamento, que variou entre os 15 dias e 24 meses.	
Guarda-Nardini L et al. (33) -2006	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a eficácia da artrocentese com injeções de ácido hialurónico no tratamento da osteoartrite da ATM	25	Osteoartrite da ATM	Verificaram-se melhorias que foram mantidas ao longo do tempo em todos os parâmetros do estudo, principalmente no que diz respeito à dor e eficiência mastigatória	As injeções seriadas de ácido hialurónico após a artrocentese são eficazes para reduzir os sintomas da osteoartrite e manter melhorias ao longo do tempo.
Guarda-Nardini L et al. (34) -2012	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia da técnica de duas agulhas com a técnica de agulha única no tratamento de distúrbios internos da ATM	80	Osteoartrite da ATM	Ambos os grupos de tratamento registaram melhora significativa em relação aos níveis basais em quase todas as variáveis de resultado.	Apesar da melhora significativa dos sintomas de osteoartrite, a taxa de melhora não foi significativamente diferente entre os protocolos de tratamento em nenhuma das variáveis de resultado
Li et al. (17) -2015	Ensaio clínico randomizado	Comparar os efeitos de infiltrações de AH no espaço articular superior e inferior	141	Osteoartrite da ATM e DDSR	O funcionamento da ATM melhorou, em ambos os grupos	A infiltração de AH é um método eficaz para o tratamento de DDSR associado à osteoartrite

Bonotto et al. (35) -2014	Estudo clínico retrospectivo	Discutir a Viscosuplementação no tratamento das alterações internas ATM	55	Osteoartrite da ATM e DDSR	Houve um aumento da abertura bucal nos pacientes com DDSR e osteoartrite	A Viscosuplementação com AH é considerada uma boa alternativa para melhorar a função da ATM em curto prazo. Revelando-se um tratamento eficaz e seguro.
Goiato et al. (36) -2016	Revisão sistemática	Comparar fármacos utilizados na artrocentese com o AH	-	Desordens internas da ATM	Injeções intra-articulares de AH demonstram ter benefícios pois melhoram os sintomas funcionais das DTM	Foram observados resultados positivos com a terapia de AH, no entanto pode-se recorrer à utilização de outras terapias.
Iturriaga et al. (37) -2017	Revisão sistemática	Analisar a eficácia do AH	-	Osteoartrite da ATM	As evidências limitadas disponíveis sugerem que a aplicação de HA regula vários mediadores inflamatórios nos processos osteoartíticos na ATM.	Os resultados da utilização de AH são positivos, no entanto são necessários mais estudos.
Manfredini, Piccotti e Guarda-Nardini et al. (18) -2010	Revisão sistemática	Avaliar os estudos clínicos sobre a infiltração de AH na ATM	-	Desordens Internas da ATM	As infiltrações de AH são mais eficazes somente quando comparadas com injeções salinas de placebo, mas os resultados são semelhantes aos	A literatura disponível parece ser inconclusiva quanto à eficácia das injeções de AH em relação a outras modalidades terapêuticas no tratamento de

					alcançados com injeções de corticosteroides ou o uso de placas oclusais	distúrbios da ATM. São necessários mais estudos
Manfredini et al. (38) -2013	Ensaio clínico randomizado prospetivo	Avaliar a eficácia da injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas e comparar com a injeção AH	100	Desordens Internas da ATM e osteoartrite	Foram observados melhores resultados no grupo tratado com injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas	A injeção de plasma rico em fatores de crescimento, após a artroscopia, mostrou ser mais eficaz do que a injeção de AH em pacientes com DTM
Guarda-Nardini et al. (39) -2014	Caso-controle	Determinar a eficácia da Viscosuplementação com AH no tratamento da Osteoartrite	25	Osteoartrite da ATM	Melhora em todos os parâmetros de resultado	Terapia eficaz para a melhoria da dor e função da ATM
Aktas,Yalcin e Sencer et al. (40) -2010	Estudo clínico retrospectivo	Analisar a eficácia da artrocentese com e sem AH	25	DDSR	A utilização apenas da artrocentese é suficiente em pacientes sem alterações degenerativas	São necessários mais estudos
Guarda-Nardini et al. (41) -2017	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar o efeito da Viscosuplementação com AH	49	Osteoartrite	Redução significativa da dor desde a 1ª aplicação e que se prolonga ao longo do tempo	Estudos adicionais são necessários

Legenda:

n = número de pacientes; **ATM** = articulação temporomandibular; **AH** = ácido hialurónico; **DDSR** = deslocamento anterior do disco sem redução; **DDCR** = deslocamento anterior do disco com redução.

4. Discussão

O Ácido Hialurónico (AH), frequentemente encontrado no organismo como HS, é uma cadeia linear poliónica hidrofílica de glicosaminoglicanos de elevado peso molecular. A sua presença é comum na matriz extracelular do tecido conjuntivo. O que inclui a cartilagem articular e líquido sinovial, local onde as moléculas de HS são maioritariamente sintetizadas por células B sinoviais. (1)

A sua estrutura química é muito simples. É constituída por unidades repetidas de dissacarídeos que contêm ácido glucurónico e N-acetilglucosamina. In vivo, os grupos alcarboxílicos do ácido glucurónico e da N-acetilglucos-amina são totalmente ionizados, tornando a molécula do ácido hialurónico altamente polar e, conseqüentemente, altamente solúvel. Devido a essa propriedade, o ácido hialurónico pode complexar muitas moléculas de água, atingindo níveis muito altos de hidratação. Em todos os tecidos e em todas as espécies, o ácido hialurónico contém apenas esses 2 tipos de açúcar; assim, esta molécula pode ser produzida a partir de fontes não animais, devido às modernas tecnologias biomédicas. (42)

A atividade metabólica do HS na renovação celular bem como a sua combinação com glicosaminoglicanos, originários dos proteoglicanos produzidos pelos condrócitos, contribui para a nutrição de zonas avasculares do disco articular e da cartilagem articular. O HS é sintetizado por uma proteína ligante da membrana plasmática. São muitos os tipos de células que podem sintetizar o ácido hialurónico, por exemplo, fibroblastos, células sinoviais, células endoteliais, células adventícias e oócitos. Em relação à degradação, esta é feita através de processos metabólicos por enzimas intracelulares dos lisossomas. E a sua eliminação é feita pelo fígado. (42)

De um modo geral, o ácido hialurónico desempenha um papel essencial na estabilização e nutrição das articulações. Uma das suas principais características é o facto de ser hidrofílico, não alterando a sua conformação na presença de água, devido à existência de pontes de hidrogénio que sustentam a superfície articular. Tem ainda a capacidade de reter grandes quantidades de água, conferindo-lhe grande poder regenerativo e hidratante. Atua ainda como uma barreira de penetração de qualquer vírus ou bactéria no interior das células, facilitando as suas funções celulares devido à sua propriedade da

viscoelasticidade. Para além disso, acredita-se que funciona com um estimulante no processo de osteogénese e angiogénese. É bacteriostático, biocompatível, anti-inflamatório e antioxidante. (42,43)

Quando existe osteoartrose, a articulação temporomandibular apresenta grande ativação dos sinoviócitos que produzem várias citocinas e enzimas, como a interleucina (IL)- β 1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, metaloproteinases, agrecanases e óxido nítrico (NO). (44)

O ácido hialurónico é um importante modulador, principalmente através da interação com recetores CD44 presentes nos sinoviócitos fibroblast-like. Desencadeia a síntese de fibroblastos, aumentando a produção de colagénio e diminuindo os processos inflamatórios (45)

Considerando estas propriedades, uma revisão sistemática conduzida por Iturriaga et al. (37) analisou a regulação de mediadores inflamatórios ao aplicar AH em pacientes com osteoartrite (OA) da ATM. Apesar das evidências serem limitadas, os resultados sugeriram que a aplicação de AH teve um efeito positivo na regulamentação de mediadores inflamatórios. Os mediadores estudados foram os do plasminogénio, sistema ativador e níveis de óxido nítrico. A evidência disponível sugeriu que a aplicação de AH regula vários mediadores inflamatórios em processos osteoartríticos na ATM, por outro lado, os autores realçaram a necessidade de mais provas clínicas a esse respeito, através do estudo de doenças específicas da ATM, complementando a avaliação de parâmetros clínicos com estudos experimentais de qualidade com maiores tamanhos de amostra.

Entretanto, evidências recentes sugerem que a eficácia do AH no tratamento de pacientes com OA e outras disfunções temporomandibulares pode aumentar quando utilizada a técnica de injeção dupla (28)(20).

Esta técnica associa à Viscosuplementação com AH, a Artrocentese e é normalmente realizada, por causa da maior facilidade, no compartimento superior da articulação. No entanto, em estudos desenvolvidos por Long et al. (19) e por Li et al. (17), onde se compararam a infiltração de AH no espaço articular inferior com a infiltração da mesma substância no espaço articular superior em pacientes com desordens internas da ATM e Osteoartrite, verificaram uma melhoria em todos os parâmetros em ambos os grupos de estudo, demonstrando até melhores resultados embora pouco significativos na técnica de injeção dupla no espaço articular inferior.

Na técnica de injeção dupla, são marcados dois pontos. No primeiro ponto é injetada uma solução salina para lavagem articular e no segundo é injetado o AH. Relativamente à técnica de injeção única utiliza, tal como o nome indica, apenas um ponto de injeção. Ponto esse, que é o mesmo utilizado na técnica de injeção dupla. Nesta técnica, o anestésico é injetado na superfície articular de modo a provocar o relaxamento articular. De seguida é injetado o AH no mesmo local. (32)

Essas considerações foram estudadas por Guarda-Nardini L et al. (34) que comparou a eficácia da técnica de injeção única com a técnica injeção dupla em pacientes com osteoartrite. A técnica de injeção única mostrou ser tão efetiva quanto a outra apesar de demonstrar uma mais baixa tolerabilidade que se explica pelo facto haver uma maior pressão pela não existência de fluxo de saída como na técnica de injeção dupla. No entanto o trauma causado na técnica de injeção única é menor sendo esta a preferência em casos de difícil acesso articular. Não existiram aspetos significativos clínicos que as distinguíssem, no entanto, sabe-se que ambas têm efeitos positivos ao nível da eficiência mastigatória, movimentos mandibulares e sobretudo na redução ou até eliminação da dor desde a primeira injeção e ao longo dos 9 meses de acompanhamento(46)(22).

Também Guarda-Nardini et al (33,39) e Yakan A et al (22) realizaram estudos a fim de verificar a eficácia do AH associado à artrocentese no tratamento das osteoartrite (OA) da ATM . Em 2007, 2014 Guarda-Nardini et al (33,39) e Yakan A et al (22) utilizaram um ciclo de 5 lavagens articulares seguidas de injeção de AH, uma por semana e com um período de acompanhamento durante 12 meses. Todos os parâmetros em estudo (abertura da boca, dor e eficiência mastigatória) tiveram melhorias significativas logo após a primeira injeção, sendo esta técnica tolerada por todos os pacientes.

Nesse contexto, Guarda-Nardini, Manfredini e Ferronato et al (23) avaliaram o efeito em curto prazo de um ciclo de cinco artrocenteses semanais, associado a injeções de AH no controle de sinais e sintomas de 31 pacientes com DDCR. Ao final do tratamento houve melhora significativa em relação aos valores basais em todas as variáveis analisadas e mantida por três meses de acompanhamento. Dessa forma, concluíram que um ciclo de cinco injeções semanais de AH realizadas imediatamente após a artrocentese é eficaz na melhora dos sinais e sintomas de DDCR.

No que diz respeito ao número de sessões necessárias para o tratamento eficaz da OA e das disfunções internas da ATM , em 2015 Guarda-Nardini et al (25) com o intuito de

comparar a eficácia de um protocolo de sessão única com um protocolo de cinco sessões de infiltração de AH no tratamento da osteoartrite, verificou em 30 pacientes que os valores da dor mostraram melhores resultados no protocolo de cinco sessões apesar de ambos os protocolos serem benéficos em todos os parâmetros. No entanto, em 2017, Guarda-Nardini et al (41), obteve resultados positivos semelhantes aos dos ensaios dos anos anteriores, apenas numa sessão. Concluindo assim que o AH evidencia resultados desde a primeira aplicação, melhorando não só os parâmetros da abertura da boca, eficiência mastigatória e dor, como regula vários mediadores inflamatórios nos processos osteoartríticos

Considerando as propriedades bacteriostáticas, biocompatíveis, anti-inflamatórias e antioxidantes do AH (42,43) Kayat A et al (26) , Basterzi et al (27), Tuncel U et al (31) e Abdullah BA et al (21) realizaram ensaios clínicos randomizados de modo a avaliar a utilidade e segurança do AH em pacientes com desordens internas da ATM. Em todos estes ensaios foram logo perceptíveis as melhoras de todos os sintomas dos pacientes, os efeitos foram sentidos logo após a primeira injeção e permaneceram ao longo de 6 meses e sem qualquer efeito adverso, demonstrando-se uma terapia segura e com grande utilidade funcional.

Em consonância com estes estudos, Bonotto et al.(35) discutiu a técnica de Viscosuplementação no tratamento das desordens internas da ATM pacientes com deslocamento do disco com redução (DDCR) e deslocamento do disco sem redução (DDSR). A partir dos resultados foi demonstrado um aumento significativo de abertura da boca em todos os grupos logo após a primeira injeção e que se mantiveram constantes ao longo de quatro a seis meses de acompanhamento. Conclui-se que o AH melhora a função da ATM num curto prazo de tempo de modo seguro e eficaz.

A Viscosuplementação demonstrou ser uma técnica que não apresenta efeitos secundários evidentes, sendo só o efeito anestésico sentido por algumas horas. Tem baixo custo e é de fácil aplicação, no entanto é necessário efetuar mais estudos para estabelecer protocolos adequados a cada tipo de disfunção temporomandibular e assim fornecer aos profissionais técnicas com uma indicação terapêutica mais específica. (35)(21)

Relativamente à eficácia do tratamento com AH em pacientes de diferentes idades mas com o mesmo diagnóstico de osteoartrite, Em 2009 e em 2012, Guarda-Nardini L et al

(29) (24) verificou que o protocolos de tratamento utilizado em pacientes com OA são mais eficazes em pacientes com mais de 45 anos. A partir desse estudo foi sugerido que o protocolo de tratamento aplicado até então era mais eficaz em pacientes mais velhos.

No que concerne às diferentes preparações no mercado farmacêutico do AH são vários os produtos, com características próprias, de peso molecular, densidade e viscosidade que podem ser utilizadas na Viscosuplementação da ATM.

Relativamente aos diferentes pesos moleculares do AH, as infiltrações podem utilizar tanto as moléculas de alto peso molecular como as de baixo. Contudo, as moléculas de alto peso molecular têm menos probabilidade de passar do meio intra-articular para o meio intracelular por causa da alta viscosidade. Acredita-se que os AH com pesos moleculares entre 1000 kDa e 6000 kDa têm melhores resultados in vivo, por induzirem a síntese de AH endógeno pelos sinoviócitos. As moléculas de baixo peso molecular (500-730 kDa) atuam mais nos fibroblastos sinoviais (47,48) , aumentando a produção de colagénio e funcionando como potente anti-inflamatório, analgésico e impedindo a degradação articular. (1,49)

Tendo isso em conta, em 2012, Guarda-Nardini L. et al (30), criaram dois grupos de estudo, com o objetivo de avaliar a eficácia do AH de alto vs médio peso molecular. Os 40 pacientes com OA foram sujeitos a 5 injeções semanais sendo que, ao fim de 3 meses não houve diferenças significativas entre os dois grupos, sendo que ambos os protocolos foram efetivos na diminuição dos sintomas de osteoartrite.

Para além do AH são diversas as abordagens propostas para o controle e tratamento das disfunções temporomandibulares. Estas abordagens variam entre tratamentos classificados como conservadores (fármacos, fisioterapia, goteiras oclusais estabilizadoras e reposicionadoras, orientações cognitivas e comportamentais), minimamente invasivas (infiltrações de corticosteroides , anti-inflamatórios não esteroides, plasma e artrocentese) e invasivos (artroscopia,artroplastia, artotromia e cirurgia aberta). (1)

Levando em conta os tratamentos conservadores e os minimamente invasivos, um estudo realizado por Korkmaz et al. (20) comparou a eficácia de infiltrações únicas e duplas de AH e a terapia com placa oclusal para o tratamento de DDCR. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: controle (grupo 1), injeção única de AH (grupo 2), injeção dupla de AH (grupo 3) e terapia com placa oclusal (grupo 4). Os resultados mostraram que em todos os grupos houve melhora funcional e diminuição do sintoma doloroso, porém os pacientes que

foram submetidos à terapia com AH apresentaram melhores resultados. Com isso, concluíram que o AH é mais eficaz na melhoria dos sinais e sintomas clínicos do DDCR do que a terapia com placa oclusal.

Por essa razão, Manfredini D et al (32) na sua revisão sistemática concluiu através dos estudos analisados, que a Viscosuplementação com AH pode ser considerada uma boa alternativa no restabelecimento funcional da ATM, num curto espaço de tempo, em pacientes com alterações internas da ATM que não responderam a outros tratamentos conservadores. Esta técnica apresenta eficácia no tratamento dos sintomas associados à DTM e não costuma apresentar efeitos secundários, tem ainda a vantagem de ter um custo reduzido.

Com o intuito de comparar os tratamentos minimamente invasivos Goiato et al. (36) realizaram uma revisão sistemática para investigar se as injeções intra-articulares de AH são mais efetivas do que outros fármacos. Foi demonstrado que as injeções intra-articulares de AH são benéficas no controle da dor e/ou dos sintomas funcionais das DTM. No entanto, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides podem ser utilizados com resultados satisfatórios.

Com o mesmo intuito, Manfredini et al (18) numa revisão sistemática, afirmaram que as infiltrações de AH são mais eficazes no tratamento das desordens internas da ATM apenas quando comparadas com injeções salinas de placebo já que tanto injeções com corticosteroides como com anti-inflamatórios, apresentam resultados semelhantes aos das infiltrações com AH.

No que diz respeito à eficácia da artrocentese isolada, tanto Aktas et al.(40) como Hammuda AA et al (28) compararam esta técnica com eficácia da sua associação ao AH em pacientes com desordens internas da ATM. Ambos os estudos concluíram que a utilização da artrocentese isolada apresenta melhorias nos sintomas das disfunções, no entanto o estudo conduzido por Hammuda (28) apresentou melhores resultados no grupo que também foi submetido à Viscosuplementação com AH.

Atendendo ainda aos tratamentos minimamente invasivos, Manfredini et al. (38) avaliaram a eficácia da injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas (PRGF) com a eficácia de injeções de AH, após cirurgia artroscópica em pacientes com OA. O grupo A (n=50) recebeu uma injeção de PRGF, e o Grupo B (n=50) recebeu uma injeção de AH. A idade média foi de 35,5 anos (faixa de 18 a 77 anos) e 88%

dos pacientes eram mulheres. A intensidade da dor (EAV) e o limite máximo de abertura da boca antes e após o procedimento foram analisados estatisticamente. Os melhores resultados foram observados no grupo tratado com PRGF, com redução significativa na dor aos 18 meses em comparação com os pacientes tratados com AH. Quanto à abertura bucal, observou-se um aumento nos dois grupos, sem diferença significativa, além de uma melhora na capacidade funcional do grupo tratado com PRGF.

5. Conclusão

De acordo com a análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão, o uso de ácido hialurónico mostra-se um método eficaz e seguro e com boa previsibilidade na diminuição da dor e de outros sintomas em pacientes que sofrem de distúrbios de ATM mesmo naqueles que anteriormente foram submetidos a tratamentos conservadores que se revelaram ineficazes. Além disso, pode ser indicado em algumas condições clínicas para estratégias terapêuticas específicas.

Esta técnica está recomendada no tratamento das seguintes condições: deslocamento do disco com redução e sem redução (DDCR, DDSR), osteoartrose, osteoartrite e doença articular degenerativa da ATM.

Devido às características mecânicas e metabólicas do AH, a técnica da Viscosuplementação isolada ou em combinação com outras intervenções como a artrocentese, apresenta uma excelente propriedade terapêutica para as condições inflamatórias, uma vez que regula vários mediadores inflamatórios nos processos osteoartrosicos, e alterações biomecânicas da ATM.

No que diz respeito aos protocolos de injeção, não existem ainda dados concretos que nos permitam afirmar se a técnica de injeção única ou a técnica de injeção dupla é mais vantajosa, sendo ainda necessário realizar mais estudos nesta vertente. No entanto, ambas têm demonstrado efeitos positivos ao nível da eficiência mastigatória, movimentos mandibulares e sobretudo na redução ou até eliminação da dor desde a primeira injeção. O AH pode ser injetado tanto no espaço articular superior como no inferior, no entanto a Viscosuplementação no espaço articular inferior apesar de demonstrar melhores evidências clínicas, tem um protocolo mais complicado e por isso menos utilizado.

As sessões múltiplas apresentam um maior número de vantagens relativamente à sessão única, especialmente no que diz respeito à diminuição da dor, no entanto as melhorias dos sintomas são referidas logo a partir da primeira sessão de Viscosuplementação.

Alguns estudos encontraram melhores resultados em pacientes com mais idade.

Em relação ao peso molecular do ácido hialurónico, não foram encontradas diferenças significativas entre a ação dos mesmos, sendo que são igualmente benéficos na diminuição da dor.

A Viscosuplementação caracteriza-se por ser uma técnica que demonstrou não ter efeitos secundários evidentes, sendo só o efeito anestésico sentido por algumas horas. Tem baixo custo e é de fácil aplicação, no entanto serão necessários mais estudos para estabelecer protocolos adequados a cada tipo de disfunção temporomandibular e assim fornecer aos profissionais técnicas com uma indicação terapêutica mais específica.

6. Referências Bibliográficas

1. Grossmann E, Januzzi E, Iwaki Filho L. The use of sodium hyaluronate in the treatment of temporomandibular joint disorders. 2013;14(4):301–6.
2. Aiken A, Bouloux G, Hudgins P. MR Imaging of the Temporomandibular Joint. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2012;20(3):397–412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2012.05.002>
3. De Figueiredo VMG, Cavalcanti AL, De Farias ABL, Do Nascimento SR. Prevalência de sinais, sintomas e fatores associados em portadores de disfunção temporomandibular. *Acta Sci - Heal Sci*. 2009;31(2):159–63.
4. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, 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*. 2008;58(4):1189–96.
5. Okeson JP, de Leeuw R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. *Dent Clin*. 2011 Jan 1;55(1):105–20.
6. Buescher JJ. Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*. 2007;76(10).
7. Jorge LIA, Rodrigues JÚLIO GM. DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR NO CONTEXTO DA DOR OROFACIAL Jorge LIA. *Rev Dor* 2014;22(2)6-12. 2014;1–14.
8. Peck CC, Goulet J, Lobbezoo F, Schiffman EL. Oral Rehabilitation Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. 2014;(1):2–23.
9. Watanabe SK. SEÇÃO ESPECIAL Diagnóstico da Disfunção Temporomandibular. 2013;(Dmm):2–6.
10. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA, Höchst IP. OSTEOARTHRITIS — AN UNTREATABLE DISEASE ? 2005;4(September 2004).
11. Grossmann E, Tambara JS, Grossmann TK, Siqueira D. Transcutaneous electrical nerve stimulation for temporomandibular joint disorder. *Rev Dor*. 2012;13(3):271–6.
12. Bonotto D, Custódio LG, Cunali PA. Viscosuplementação como tratamento das alterações internas da articulação temporomandibular: relato de casos. *Rev Dor*. 2011;12(3):274–8.
13. Nicolakis P, Erdogmus B, Kopf A, Nicolakis M, Piehslinger E, Fialka-Moser V. Effectiveness of exercise therapy in patients with myofascial pain dysfunction syndrome. *J Oral Rehabil*. 2002;29(4):362–8.
14. Türp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin Oral Investig*. 2004;8(4):179–95.
15. Grossmann E, Grossmann TK. Cirurgia da articulação temporomandibular. *Rev Dor*. 2011;12(2):152–9.
16. 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*. 2010;15(4):4–8.
17. Li C, Long X, Deng M, Li J, Cai H, Meng Q. Osteoarthritic changes after superior and inferior joint space injection of hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with anterior disc displacement without reduction: A cone-beam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;73(2):232–44. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.08.034>
18. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: A systematic review of the literature. *Cranio - J Craniomandib Pract.* 2010;28(3):166–76.
 19. Long X, Chen G, Cheng AH an, Cheng Y, Deng M, Cai H, et al. A Randomized Controlled Trial of Superior and Inferior Temporomandibular Joint Space Injection With Hyaluronic Acid in Treatment of Anterior Disc Displacement Without Reduction. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009;67(2):357–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.09.014>
 20. Korkmaz YT, Altıntas NY, Korkmaz FM, Candırlı C, Coskun U, Durmuslar MC. Is Hyaluronic Acid Injection Effective for the Treatment of Temporomandibular Joint Disc Displacement With Reduction? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;74(9):1728–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.03.005>
 21. Abdullah BA. The Impact of Sodium Hyaluronate TMJ Injection on Pain and Mandibular Movements in Patient With Temporomandibular Disorders (Clinical Study). 2014;3(4):471–9.
 22. Yakan A, Toameh M. Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis by Using Arthrocentesis and Hyaluronic Acid Injections: Modified Protocol. *J Dent Heal Oral Disord Ther.* 2014;1(5):135–9.
 23. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Ferronato G. Short-term effects of arthrocentesis plus viscosupplementation in the management of signs and symptoms of painful TMJ disc displacement with reduction. A pilot study. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(1):29–34.
 24. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Stifano M, Staffieri A, Marioni G. Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. *Stomatologija.* 2009;11(2):60–5.
 25. Guarda-Nardini L, Rossi A, Arboretti R, Bonnini S, Stellini E, Manfredini D. Single- or multiple-session viscosupplementation protocols for temporomandibular joint degenerative disorders: A randomized clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2015;42(7):521–8.
 26. Al Kayat , Adil. Abdul Lateef , Thair. Abdulmajed EA. Efficacy of Arthrocentesis with Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Internal Derangement of Temporomandibular Joint. *J Baghdad Coll Dent* [Internet]. 2010;27(2):105–9. Available from: <http://platform.almanhal.com/CrossRef/Preview/?ID=2-71273>
 27. Basterzi Y, Sari A, Demirkan F, Unal S, Arslan E. Intraarticular hyaluronic acid injection for the treatment of reducing and nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Ann Plast Surg.* 2009;62(3):265–7.
 28. Abdullah Atef Hammuda, Mohamed Said Hamed EAE and MAE. Validity of Viscosupplementation with Arthrocentesis in Management of Temporomandibular Joint Internal Derangement. 2013;32(June):90.
 29. Guarda-Nardini L, Olivo M, Ferronato G, Salmaso L, Bonnini S, Manfredini D. Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;70(9):2048–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2012.05.018>
 30. 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* [Internet]. 2012;70(11):2522–30. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2012.07.020>
31. Tuncel U. Repeated sodium hyaluronate injections following multiple arthrocenteses in the treatment of early stage reducing disc displacement of the temporomandibular joint: A preliminary report. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2012;40(8):685–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2011.12.003>
 32. Manfredini D, Bonnini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(8):827–34.
 33. Guarda-nardini L, Stifano M, Brombin C. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. 2006;14–22.
 34. Guarda-Nardini L, Ferronato G, Manfredini D. Two-needle vs. single-needle technique for TMJ arthrocentesis plus hyaluronic acid injections: A comparative trial over a six-month follow up. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(4):506–13.
 35. Bonotto D, Machado E, Cunali RS, Cunali PA. Viscosupplementation as a treatment of internal derangements of the temporomandibular joint: retrospective study. *Rev Dor*. 2014;15(1):2–5.
 36. Goiato MC, da Silva EVF, de Medeiros RA, Túrcio KHL, dos Santos DM. Are intra-articular injections of hyaluronic acid effective for the treatment of temporomandibular disorders? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(12):1531–7.
 37. Iturriaga V, Bornhardt T, Manterola C, Brebi P. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(5):590–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.014>
 38. Manfredini D, Favero L, Gregorini G, Cocilovo F, Guarda-Nardini L. Natural course of temporomandibular disorders with low pain-related impairment: A 2-to-3-year follow-up study. *J Oral Rehabil*. 2013;40(6):436–42.
 39. 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* [Internet]. 2014;43(10):1218–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.05.001>
 40. 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* [Internet]. 2010;39(11):1080–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2010.07.001>
 41. Guarda-Nardini L, Cadorin C, Frizziero A, Masiero S, Manfredini D. Interrelationship between temporomandibular joint osteoarthritis (OA) and cervical spine pain: Effects of intra-articular injection with hyaluronic acid. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2017;35(5):276–82.
 42. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol*. 2008;26(2):123–59.
 43. De Rezende MU, De Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):160–4.
 44. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, Van Den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving

- inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):647–57.
45. Altman R, Bedi A, Manjoo A, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage.* 2019;10(1):43–52.
 46. Ferreira N, Masterson D, Lopes de Lima R, de Souza Moura B, Oliveira AT, Kelly da Silva Fidalgo T, et al. Efficacy of viscosupplementation with hyaluronic acid in temporomandibular disorders: A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2018;46(11):1943–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.08.007>
 47. Oliver J. O ácido hialurónico no tratamento das disfunções da articulação temporomandibular. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
 48. Grossmann E, Fonseca R, Almeida-Leite C, Gonçalves RT, Oliveira PG de, Januzzi E. Sequential infiltration of sodium hyaluronate in the temporomandibular joint with different molecular weights. Case report. *Rev Dor.* 2015;16(4):306–11.
 49. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99–107.