

Viscosuplementação com Ácido Hialurônico nas  
disfunções internas da Articulação  
Temporomandibular, uma revisão sistemática  
integrativa.

Pierre Le Boulout

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

Gandra, 31 de maio de 2022

Pierre Le Boulout

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

**Viscosuplementação com Ácido Hialurônico nas  
disfunções internas da Articulação  
Temporomandibular, uma revisão sistemática  
integrativa.**

Trabalho realizado sob a Orientação de Mestre Orquídea Santos

## 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.



## Dedicatória

Este trabalho é dedicado aos meus amigos, que têm sido um apoio moral durante estes últimos anos.



## Agradecimentos

Quero agradecer a minha orientadora Mestre Orquídea Santos pela sua supervisão do meu trabalho, aos meus professores, aos meus amigos: Anatole, Quentin, Zacharie, Jean-Baptiste, Pauline, Emmanuelle, Lou, Laurianne, e a minha família.



## Resumo

Os tratamentos minimamente invasivos dos distúrbios da articulação temporomandibular como a viscosuplementação ou a artrocentese, são usados após a falha dos tratamentos não invasivos, geralmente a primeira orientação terapêutica dos trabalhadores de saúde. O sucesso destes tratamentos, permite evitar tratamentos mais invasivos como a cirurgia aberta. A importância de ter protocolos de tratamentos sofisticados e bem estudados esta então uma prioridade.

Este estudo pretende avaliar a eficácia da injeção de ácido hialurônico, em todas as suas formas, e as possibilidades de associação ou substituição com outros produtos.

Observou-se que, uma associação do ácido hialurônico a uma artrocentese prévia apresenta benefícios. Complementos de glucosamina oral após uma viscosuplementação conseguem melhorar os sintomas de abertura máxima e dor a longo prazo. A injeção de plasma rico em plaquetas ou em fatores de crescimento parece dar melhores resultados gerais que o ácido hialurônico, particularmente a longo prazo, quando os ensaios com corticosteroides não foram conclusivos. No que diz respeito às técnicas de injeção de ácido hialurônico, única ou dupla, do peso molecular do ácido hialurônico médio ou baixo, e a artrocentese de agulha única ou dupla, os estudos não mostraram diferença no alívio dos sintomas. A injeção no espaço articular inferior conseguiu melhorar a remodelação condilar e a recuperação da função mastigatória em comparação ao superior. Uma multiplicação das artrocenteses antes da injeção de AH parece mostrar ótimos resultados.

O uso do ácido hialurônico ou de plasma rico em plaquetas após múltiplas artrocenteses e com prescrição de glucosamina oral parece ser o gold-standard. Na impossibilidade de cumprir a estes procedimentos, a artrocentese, a injeção de AH sozinha, ou a combinação dos dois, podem chegar a resultados satisfatórios.

Palavras-chave : “Viscosuplementação”, “Ácido hialurônico”, “Distúrbios temporomandibulares”, “Artrocentese”



## Abstract

Minimally invasive treatments of the internal derangements of the temporomandibular joint, like arthrocentesis or viscosupplementation, are usually used after the failure of non-invasive treatments which are generally the initial orientation of healthcare professionals. The success of these minimally invasive treatments helps to avoid more extensive invasive treatments like open joint surgery in the worst cases. As a result, having sophisticated, successful, and well-studied protocols is a priority.

This study intends to evaluate the efficacy of the hyaluronic acid injection, in its differing forms, and the combinations or substitution with other products.

We observed that, when used after an arthrocentesis, the benefits balance of the hyaluronic acid is positive. The use of oral glucosamine after a viscosupplementation allows a better maximal opening and less pain long term. The injection of platelet rich plasma, or growth factor rich plasma, seems to have better results, particularly long term. Other trials with diverse corticosteroids injections seemed inconclusive. The different protocols used, whether double or simple hyaluronic acid injection, low or medium molecular weight, or single or double needle arthrocentesis, didn't show any difference in symptoms relief. Only the inferior intra-articular space injections showed better bone remodeling and less pain than the upper joint space. Multiple arthrocentesis before a hyaluronic acid viscosupplementation seems to give better results as well.

Using a hyaluronic acid or platelet rich plasma injection after multiple arthrocentesis with oral glucosamine complements seems to be the gold standard treatment for internal derangements of the temporomandibular joint. If it is impossible to comply to this entire protocol, the arthrocentesis, the hyaluronic acid injection alone, or both combined can lead to satisfactory results.

Keywords: "viscosupplementation", "hyaluronic acid", "temporomandibular joint disorders", "arthrocentesis"



## Índice Geral

1	Introdução.....	18
2	Objetivo.....	20
3	Materiais e métodos.....	21
3.1	Tipo de estudo.....	21
3.2	Metodologia.....	21
3.3	Questão PICO:.....	21
3.4	Estratégia de pesquisa.....	21
3.5	Critérios de inclusão.....	21
3.6	Critérios de exclusão.....	22
3.7	Fluxograma de trabalho.....	22
4	Cronograma.....	24
5	Resultados.....	24
6	Discussão.....	36
6.1	Associação a artrocentese.....	36
6.2	Adição de medicamentos por via oral a injeção de AH.....	36
6.3	Comparação a outros produtos injetáveis.....	37
6.3.1	Tenoxicam e corticosteroides.....	37
6.3.2	Plasma.....	37
6.3.3	Goteira oclusal.....	38
6.4	Técnica de injeção.....	38
6.4.1	Agulha dupla.....	38
6.4.2	injeção dupla.....	39
6.4.3	locais de injeção.....	39
6.4.4	Tipo de AH.....	39
7	Conclusão.....	40
8	Referências bibliográficas.....	42



## Índice de figuras

Figura 1 Fluxograma de pesquisa bibliográfica, formato PRISMA 2020.....	23
Figura 2 Cronograma .....	24



## Índice de tabelas

Tabela 1 : Considerações PICO.....	21
Tabela 2 : Artigos da pesquisa .....	35



## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

DTM(s): Disfunção(s) Temporomandibulare(s)

ATM: Articulação Temporomandibular

DDCR: deslocamento do disco com redução

OA: Osteoartrite

DDSR: deslocamento do disco sem redução

AH: Acido Hialurônico

HS: Hialuronato de sódio

PRP: Plasma rico em plaquetas

PRFC: Plasma rico em fatores de crescimento

## 1 Introdução

“Disfunção temporomandibular” (DTM) é um termo geral para a dor e disfunção que envolve os músculos mastigatórios e as articulações temporomandibulares (ATMs). A DTM é a condição de dor oro-facial mais comum. As suas características mais frequentes incluem uma dor regional na face e área pré-auricular, limitações no movimento da mandíbula, e ruído nas ATMs durante estes movimentos. A DTM afeta até 15% dos adultos e 7% dos adolescentes. (1) O género feminino tem duas vezes mais risco de desenvolver DTM. (2) Estas disfunções podem associar-se a problemas de saúde geral, depressão e outras deficiências psicológicas, e podem afetar a qualidade de vida do paciente. (1) A disfunção interna da ATM é considerada a desordem mais comum da ATM. Particularmente o deslocamento do disco com redução (DDCR), sendo o diagnóstico mais comum. (3)

Nos tipos de disfunções internas referidas, encontramos a osteoartrite (OA) da ATM, o deslocamento do disco com redução (DDCR), e o deslocamento do disco sem redução (DDSR).

Os tratamentos clássicos destes distúrbios são tratamentos inicialmente não invasivos, como as goteiras oclusais, fisioterapia, terapias farmacológicas e terapias de comportamento. Quando isso não consegue tratar e aliviar os sintomas, terapias minimamente invasivas podem ser usadas, como a artrocentese, e as injeções de ácido hialurônico (AH) / Hialuronato de sódio (HS), corticosteroides, anti-inflamatórios. Nos casos mais graves em que os nenhum dos tratamentos anteriores funcionam, recorrem-se as técnicas invasivas, como a artroscopia, cirurgia aberta, artroplastia, artrotomia. (2)

O AH é um polissacarídeo que não está fisiologicamente presente como um ácido, mas como um sal hialurônico, o HS. A estrutura química do AH é muito simples: unidades dissacáridas contendo ácido glucurónico e N-acetilglucosamina. Pode ser definido como um glicosaminoglicano com uma cadeia de polissacáridos não ramificada, derivada da agregação de milhares de unidades de dissacáridos compostos de resíduos de ácido glucurónico (derivados da glucose) e N-acetilglucosamina. In vivo, todos os grupos carboxílicos de ácido glucurónico e de N-acetilglucosamina são totalmente ionizados, tornando a molécula de AH altamente polarizada e consequentemente altamente solúvel em água. Devido a esta propriedade, o AH pode fazer um

complexo com muitas moléculas de água, atingindo níveis muito elevados de hidratação. Em todos os tecidos, o AH é uma parte essencial da matriz extracelular. Concentrações muito altas são encontradas em tecidos como o cordão umbilical, líquido sinovial, e humor vítreo. (4)

O AH tem uma vasta gama de aplicações com as suas excelentes propriedades físico-químicas tais como biodegradabilidade, biocompatibilidade, não toxicidade e não imunogenicidade e serve como uma excelente ferramenta em aplicações biomédicas tais como a cirurgia da osteoartrite, cirurgia ocular, cirurgia plástica, e administração de medicamentos. Desempenha um papel fundamental no amortecimento e lubrificação do corpo. (5) Foi durante muitos anos, supostamente a molécula responsável pela lubrificação da cartilagem, mas estudos recentes mostram que a interação destes com os lípidos de fosfatidilcolina na superfície das cartilagens cria a lubrificação. (6)

Nas articulações do corpo, o HA tem um papel importante na biomecânica do líquido sinovial normal, onde é parcialmente responsável pela lubrificação e viscoelasticidade. Esta molécula produz efeitos antiartríticos através de múltiplos mecanismos que envolvem recetores, enzimas e outras vias metabólicas (7)

## 2 Objetivo

O objetivo deste estudo é de avaliar a eficácia do AH nas principais técnicas de injeção, em comparação ou combinação com outros produtos propostos.

### 3 Materiais e métodos

#### 3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática integrativa

#### 3.2 Metodologia

Será aplicada a metodologia prisma.

#### 3.3 Questão PICO:

“Em pacientes com distúrbios da ATM, O tratamento de viscosuplementação com AH é mais eficaz que outros tratamentos para aliviar os sintomas?”

População	Pacientes com distúrbios da ATM
Intervention	O tratamento dos DTMs por viscosuplementação
Comparison	Ausência de tratamento ou outros tratamentos
Outcome	Alívio dos diferentes sintomas

Tabela 1: Considerações PICO

#### 3.4 Estratégia de pesquisa

A pesquisa desta revisão sistemática integrativa foi feita no Pubmed, com 4 combinações de 6 Mesh terms: “Temporomandibular Joint”, “Injections, Intra-Articular”, “Viscosupplements”, “Hyaluronic Acid”, “Arthrocentesis”, “Temporomandibular Joint Disorders”

- “Temporomandibular Joint Disorders” AND “Hyaluronic Acid”: 158 artigos
- “Temporomandibular Joint” AND “Injections, Intra-Articular”: 212 artigos
- “Temporomandibular Joint Disorders” AND “Hyaluronic Acid” AND “Arthrocentesis”: 21 artigos
- “Temporomandibular Joint” AND “Viscosupplements”: 15 artigos

#### 3.5 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são: os artigos que tratam da viscosuplementação do ATM com AH, HS, técnicas. Publicações compreendidas entre 2010 e 2021, em língua portuguesa, inglesa e francesa. Serão incluídas ensaios clínicos randomizados, estudos prospetivos, retrospectivos, estudos *in vivo*, *in vitro*.

### 3.6 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão são: artigos numa outra língua que o português, inglês, francês, artigos cujo ano de publicação não está compreendido no espaço temporal (2011-2021). Serão também excluídos artigos de revisão da literatura e de revisão sistemática.

### 3.7 Fluxograma de trabalho

24 artigos foram selecionados pelo interesse da revisão

7 artigos foram selecionados pelas referências da introdução

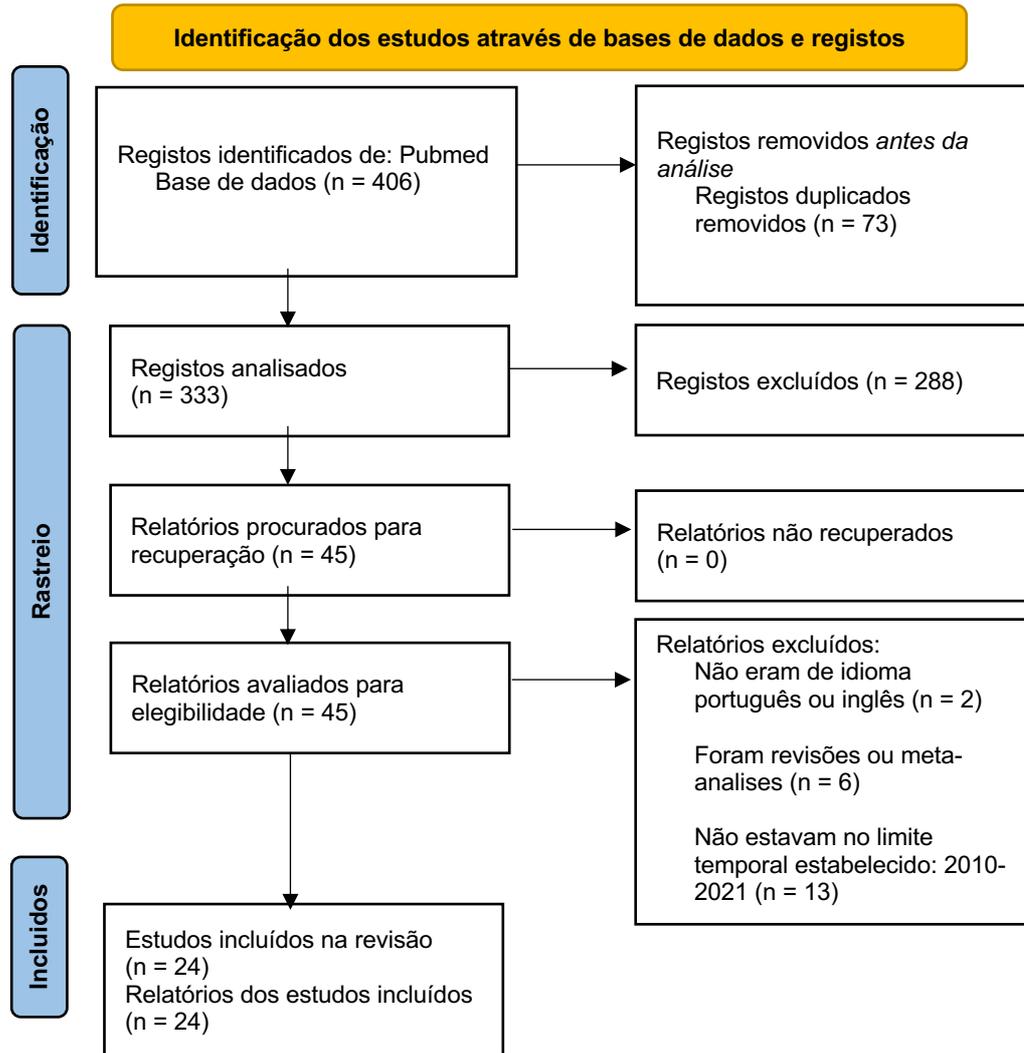


Figura 1 Fluxograma de pesquisa bibliográfica, formato PRISMA 2020

## 4 Cronograma

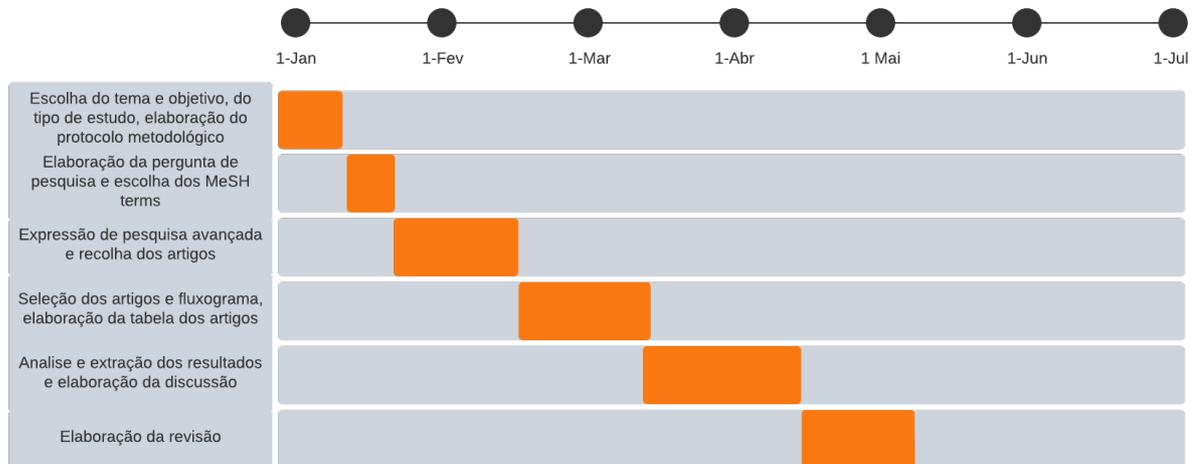


Figura 2 Cronograma

## 5 Resultados

406 artigos foram propostos pelas pesquisas no Pubmed com os mesh terms. Depois da eliminação dos duplicados, 333 artigos permanecem. Seguinte os critérios de inclusão, e após análise dos títulos e abstratos (quando o artigo tratava da eficácia do AH, ou comparava os resultados com outras substâncias, ou tratamentos), 45 artigos foram escolhidos pelo interesse do trabalho. Após a eliminação com critérios de exclusão, 24 artigos foram por fim selecionados nesta revisão.

Destes 24 artigos,

- 1 artigos (4,1%) avalia a eficácia da injeção de AH com a inação
- 7 artigos (29,2%) comparam a injeção de AH (com ou sem artrocentese previa) com a artrocentese clássica
- 3 artigos (12,5%) avaliam a eficácia da injeção de AH em combinação com outros produtos
- 6 artigos (25%) comparam a injeção de AH com outros produtos
- 2 artigos (8,3%) comparam a injeção de AH com artrocentese, com a artrocentese simples e outros produtos
- 5 artigos (20,1%) comparam diferentes técnicas de injeção ou diferentes tipos de AH

Em relação à data de publicação,

- 2 artigos foram publicados em 2021
- 1 artigo foi publicado em 2020
- 3 artigos foram publicados em 2019
- 3 artigos foram publicados em 2018
- 2 artigos foram publicados em 2017
- 3 artigos foram publicados em 2016
- 2 artigos foram publicados em 2015
- 3 artigos foram publicados em 2014
- 3 artigos foram publicados em 2012
- 2 artigos foram publicados em 2010

Autores e ano	Tipo estudo	Objetivo	n	Diagnóstico	Resultados	Conclusão
Cömert Kılıç S (8) -2021	Ensaio clínico randomizado	Comparar os resultados clínicos entre a associação da artrocentese e injeção intra-articular de AH, e a sua associação com 3 fármacos (glucosamina, sulfato de condroitina metilsulfonilmetano) depois da injeção.	26	OA da ATM	Não mostrou nenhuma vantagem no uso de glucosamina, sulfato de condroitina e metilsulfonilmetano, comparado a artrocentese e injeção de AH sem médicos.	Na OA da ATM a artrocentese e a injeção de AH produzem bons resultados clínicos na redução da dor, estalidos, aumento da eficácia mastigatória e mobilidade mandibular lateral, a adição dos fármacos não mostra vantagens
Castaño-Joaqui OG et al. (9) -2021	Ensaio clínico randomizado	Determinar os efeitos do HA como coadjuvante da artroscopia da ATM, em relação à artroscopia da ATM clássica, em pacientes em fase III e -IV de Wilkes	51	Distúrbios da ATM (Wilkes III e IV)	Não foram observadas diferenças entre os grupos nas medições clínicas ou radiográficas ( $P \geq 0.05$ ). Os resultados não indicam qualquer benefício do AH como terapia adjuvante da artroscopia durante os meses de seguimento	Um efeito benéfico da injeção de HA durante a artroscopia da ATM após o seguimento de 3 meses não foi observado.
De Sousa B et al. (10) -2020	Ensaio clínico randomizado	Comparar o resultado dos pacientes com artralgia da ATM quando submetidos a quatro tratamentos diferentes: com goteira de noite, e	80	Artralgia da ATM	A abertura máxima da boca melhorou em todos os grupos que fazem parte da amostra, com uma redução da gravidade da dor ou	Todos os tratamentos utilizados causaram uma redução da dor e um aumento da abertura da boca sem dor. A goteira, combinada

		com goteira de noite e betametasona, ou HS, ou plasma rico em plaquetas (PRP)			sem dor. O grupo injetado com plasma rico em plaquetas obteve os melhores resultados após seis meses, enquanto os pacientes tratados HS ou betametasona obtiveram os melhores resultados no final da primeira semana.	com a injeção de plasma rico em plaquetas, obteve os melhores resultados ao longo prazo.
<b>Bergstrand et al. (11) -2019</b>	S Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia ao longo prazo da artrocentese da ATM em pacientes com OA e comparar com a artrocentese com injeção de AH	7	OA da ATM	Os grupos não têm diferença ao longo prazo (4 anos) significativa em relação a idade média, abertura máxima dos incisivos, dor, estalidos, ou duração média dos sintomas.	A injeção de HS não teve qualquer efeito adicional após 4 anos de seguimento, o que contrasta com os resultados dos estudos a curto prazo.
<b>Ylmaz O et al. (12) -2019</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar o efeito da artrocentese com a injeção de AH e da injeção de AH sozinha nas variáveis clínicas em doentes com distúrbios internos da ATM.	90	Distúrbios da ATM	Comparado ao grupo controle, todos os parâmetros melhoraram, exceto os sons da ATM. A abertura máxima e a qualidade foram inferiores no caso dos pacientes com injeção de HA sozinha.	O tratamento com artrocentese associada a HA e com injeção única de HA aliviaram eficazmente os sinais e sintomas de doentes com distúrbios da ATM dolorosas (com e sem redução), exceto com os sons da ATM, A associação da artrocentese com HÁ parece dar melhores resultados em algumas variáveis.
<b>Kutuk S et al. (13) -2019</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar os efeitos do PRP, AH e injeções de corticosteróides na OA da ATM	60	OA da ATM	Cada observação pós-operatória os resultados no grupo PRP diminuíram em maior medida em	As injeções de PRP diminuíram a dor à palpação da ATM de forma mais eficaz em comparação com os grupos AH e corticosteroides.

relação ao grupo HA e corticosteroides

<b>Cen X et al. (14) -2018</b>	Ensaio clínico randomizado	Investigar o efeito terapêutico da glucosamina oral como adjunto da injeção de HA em pacientes com AO da ATM.	136	OA da ATM	Em ambos os grupos, os índices de dor foram diminuídos e as aberturas maximais foram aumentadas um mês e um ano depois. Um mês e um ano depois, o nível de IL-6 foi menor no tratamento (HA+Glucosamina). Um ano depois, no tratamento com GS, o IL-6 e IL-1B foram menores e o TGF-Beta maior.	Ambas as estratégias aliviaram os sintomas a curto prazo, mas os doentes tratados com GS beneficiaram mais do que aqueles com placebo a longo prazo, o que pode ser devido à supressão da IL-1 $\beta$ e IL-6 e ao estímulo da TGF- $\beta$ .
<b>Yapici-Yavuz G. et al. (15) -2018</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar radiologicamente e clinicamente o efeito da injeção intra-articular de metilprednisolona, HS ou tenoxicam após a artrocentese com o da artrocentese sozinha em pacientes com DDSR.	44	DDSR.	Não foram encontradas diferenças significativas no sucesso do tratamento entre os quatro grupos. Os resultados da ressonância magnética não variam significativamente entre os tratamentos, mas os resultados pré e pós-operatórios de cada grupo variam significativamente pelos quatro grupos ( $p < 0.001$ )	A artrocentese sozinha ou a artrocentese com qualquer uma das 3 injeções são métodos igualmente eficazes e promissores no tratamento da ATM com DDSR.
<b>Yang W et al. (16) -2018</b>	Ensaio clínico randomizado	Investigar a eficácia e segurança dos comprimidos de cloridrato de glucosamina oral combinados com	126	OA da ATM	O grupo A tinha uma abertura bucal interincisal máxima e dor durante a função ATM semelhantes as do placebo, no	Os comprimidos de cloridrato de glucosamina adicionados à injeção de HS não tiveram qualquer efeito significativo na

injeção de HS (grupo A) na OA da ATM  
Grupo B = AH associado a placebo.

curto prazo. Contudo, durante o seguimento a longo prazo, o grupo A tinha uma abertura máxima interincisal da boca significativamente maior em comparação com o grupo B no mês 12. Para a intensidade da dor, o grupo A mostrou resultados na escala analógica visual mais baixos do que o grupo B no mês 6 e mês 12.

OA da ATM a curto prazo, mas aliviaram a dor causada pela OA da ATM e melhoraram as funções da ATM a longo prazo.

<b>Ozdamar SM et al. (17) -2017</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar dos efeitos da artrocentese com e sem injeção de AH sobre o prognóstico. (Grupo controle: artrocentese associado a injeção NaCl 0,9%), e o efeito dos níveis de mieloperoxidase sinovial no prognóstico.	24	Distúrbios da ATM	Diminuição significativa dos níveis de mieloperoxidase entre a 1ª e 2ª artrocentese pelo grupo (artrocentese + injeção de AH): diminuição da inflamação. Há diminuição da dor/bruxismo/limitação da abertura máxima, mas não há diferença significativa entre os grupos.	A injeção de HA depois da artrocentese permite uma diminuição da inflamação significativa comparado ao grupo controle (Artrocentese com a injeção NaCl 0,9%). Mas não há diferença significativa entre os grupos sobre a diminuição dos sintomas na qualidade de vida.
<b>Fernández-Ferro M et al. (18) -2017</b>	Estudo clínico randomizado prospectivo	Avaliar a eficácia da injeção de Plasma rico em fatores de crescimento (PRFC) ou AH após cirurgia artroscópica em pacientes diagnosticados com disfunções internas da ATM com OA.	100	Disfunções internas da ATM com AO.	Foram observados melhores resultados no grupo tratado com PRGF, com uma redução significativa da dor aos 18 meses, em comparação com o tratamento AH. Em relação à abertura da boca, foi observado	A injeção de PRGF após artroscopia é mais eficaz do que a injeção de AH no que diz respeito à dor em pacientes com distúrbios internos avançados da ATM

um aumento em ambos os grupos, sem diferença significativa.

<b>Cömert Kılıç S et al. (19) -2016</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar o tratamento: artrocentese associado a PRP com o tratamento artrocentese associado AH na artrite da ATM	31	Artrite da ATM	Não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos para qualquer das alterações nos parâmetros (dor, eficácia mastigatória, e ruído articular autopercebido) ou medições de abertura máxima.	Estas descobertas sugerem que a artrocentese associada injeções de PRP não é superior à artrocentese associada a injeção de HA; assim, a injeção de PRP não deve ser considerada como o tratamento de primeira linha. A artrocentese associada injeção de HA parece ser mais aceitável para os pacientes.
<b>Korkmaz YT et al. (20) -2016</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de injeção única de AH, injeção dupla de AH, e o tratamento com goteira.	51	Deslocament o do disco com redução	Tanto a injeção de HA, como a terapia com goteiras de estabilização melhoraram efetivamente os sinais e sintomas dos pacientes. No entanto, ambos os protocolos de AH parecem ser superiores no que diz respeito à dor, abertura máxima da boca, e melhoria da qualidade de vida. Nenhuma das variáveis diferiu significativamente entre os grupos de injeção de AH simples e dupla	As diferentes terapias melhoraram os sintomas, com vantagem das injeções de AH, simple e dupla em relação com a dor, abertura máxima, qualidade de vida.

Patel P. et al. (21) -2016	Ensaio clínico randomizado	Avaliação da eficácia da artrocentese com e sem injeção de HS na gestão de desordens internas.	30	Desordens internas da ATM	Após 6 meses, a abertura máxima, eficácia da mastigação aumentaram mais no tratamento com HS, e a dor diminui	Embora o ensaio trata dum número limitado de casos e um curto período de seguimento, os resultados iniciais sugeriram que a artrocentese com injeção de HS parece ser superior à artrocentese sem injeção
Li C et al. (22) -2015	Ensaio clínico randomizado	Comparar o efeito da injeção de AH no espaço articular superior e inferior e avaliar as alterações osteoartíticas em pacientes diagnosticados com deslocamento anterior do disco sem redução em associação com a osteoartrite (OA) por CBCT.	126	OA+ deslocamento do disco sem redução	A remodelação condilar e a função da ATM melhoraram na maioria dos pacientes após tratamento. Ao contrário da abertura máxima onde não havia diferença significativa, a remodelação condilar e o movimento da mandíbula foram melhores no protocolo de injeção inferior.	Tanto a injeção de espaço articular superior como inferior de AH são métodos eficazes na AO da ATM. A injeção de AH no espaço articular inferior parece resultar numa melhor remodelação reparadora do côndilo e uma melhoria na função da mandíbula.
Guarda-Nardini L et al. (23) -2015	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de dois protocolos de sessão única, quer adotando o AH de alto (protocolo A) ou médio peso molecular (protocolo B), com o protocolo de referência de cinco sessões de lavagem de ATM + viscosuplementação (protocolo C) na gestão de perturbações degenerativas crónicas da ATM.	30	Perturbações degenerativas crónicas da ATM.	Os doentes do Grupo C tiveram a maior diminuição em níveis de dor. O efeito global do tratamento foi significativamente diferente entre os três protocolos. As comparações mostraram que as diferenças de efeito de tratamento entre as duas intervenções de sessão única foram insignificantes.	O protocolo de cinco sessões de referência provou ser superior aos 6 meses, ao nível da dor, embora não houvesse diferenças entre as duas sessões individuais intervenções.

Ao contrário, o protocolo de cinco sessões foi significativamente superior aos dois protocolos de sessão única.

<b>Gencer Z. et al. (24) -2014</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia das injeções intra-articulares de três produtos diferentes, agentes com propriedades anti-inflamatórias bem conhecidas, (AH, tenoxicam, betametazon) sobre problemas da ATM	100	Problemas da ATM	O grupo AH produziu resultados de dor significativamente melhores quando comparado a outros grupos. O efeito de alívio da dor AH não diminuiu significativamente entre os valores da 1ª a 6ª semana	O AH produziu melhores resultados no alívio da dor quando comparado com os outros agentes anti-inflamatórios estudados. A principal desvantagem do AH é o seu custo relativamente mais elevado.
<b>Su N et al. (25) -2014</b>	Estudo observacional prospectivo	Avaliar as alterações na qualidade de vida relacionadas com a saúde oral em pacientes com OA da ATM que foram submetidos a cinco artrocenteses semanais com injeções de AH com cloridrato de glucosamina oral durante três meses. (T0, T1, T2, T3)	211	OA da ATM.	Foram observadas alterações significativas nos resultados durante o acompanhamento. As pontuações foram significativamente reduzidas em T1, T2, e T3 em comparação com T0.	A OA da ATM tem um efeito negativo na qualidade de vida do paciente. Os resultados da qualidade de vida foram melhorados em relação ao normal (T0) tanto a curto como a longo prazo, após a terapia.
<b>Emes Y et al. (26) -2014</b>	Estudo retrospectivo	Comparar os efeitos da injeção de Tenoxicam intra-articular e da artrocentese associada a AH em pacientes nos quais uma artrocentese associada a viscosuplementação anterior não conseguiu aliviar a dor e restaurar a função.	18	Distúrbios da ATM após uma artrocentese + viscosuplementação sem efeitos	Grupo A: injeção de Tenoxicam sem artrocentese. Grupo B: artrocentese associada a AH. Os resultados mostram que há poucos benefícios na utilização de métodos relativamente conservadores (tratamentos A e B) uma vez que uma artrocentese	Devem ser considerados procedimentos mais invasivos e dispendiosos tais como injeções repetidas, artroscopia e cirurgia aberta da articulação para os pacientes que não beneficiam de artrocentese previa.

juntamente previa com a viscosuplementação não conseguiu aliviar a dor dos pacientes

<b>Guarda-Nardini L et al. (27) -2012</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de 2 protocolos de tratamento: uma artrocentese imediatamente seguida de injeções de uma de 2 drogas diferentes de AH de peso molecular diferente para gerir os sintomas em pacientes com doença inflamatória-degenerativa da ATM.	40	OA e distúrbios da ATM	No final do período de seguimento, todas as variáveis melhoraram em ambos os grupos de pacientes. Uma comparação entre grupos mostrou que as diferenças não eram significativas para nenhuma das variáveis.	Eficácia positiva semelhante foi demonstrada para 2 protocolos de tratamento.
<b>Guarda-Nardini L et al. (28) -2012</b>	Estudo clínico comparativo randomizado	O objetivo do estudo era comparar a eficácia de cinco artrocenteses semanais de duas agulhas + injeções de AH com a eficácia do mesmo protocolo realizado com uma técnica de agulhas únicas em doentes com perturbações inflamatório-degenerativas da articulação temporomandibular.	80	OA da ATM	Ambos os grupos de tratamento registaram melhorias significativas com respeito pelos níveis de base em quase todas as variáveis de resultado. A taxa de melhoria não foi significativamente diferente entre os protocolos de tratamento em nenhuma das variáveis de resultado.	A investigação não corroborou a existência de diferenças significativas na eficácia do tratamento das doenças inflamatórias degenerativas da ATM entre um ciclo de cinco injeções semanais de artrocentese + AH e as técnicas clássicas de duas agulhas ou de agulha única.
<b>Manfredini D et al. (29) -2012</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de seis protocolos de tratamento que proporcionam artrocentese da ATM com ou sem medicamentos	72	OA da ATM	Após 3 meses, foi registada uma melhoria em relação aos valores médios de base em todos os cinco grupos de tratamento. Nenhuma	O protocolo que prevê cinco sessões de artrocentese com duas agulhas associado a AH de baixo peso molecular permitiu alcançar

adicionais para gerir os sintomas em pacientes com doença inflamatória degenerativa da ATM.

diferenças significativas emergiram entre grupos em qualquer variável de resultado. a maior melhoria em quase todas as variáveis de resultado. Os resultados sugerem que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento.

<b>Morey-Mas M-A et al. (30) -2010</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a dor pós-operatória e a função temporo mandibular na artroscopia associada a HS com artroscopia (lavagem de Ringer) em pacientes nos estádios III e IV de Wilkes.	40	Distúrbios da ATM (Wilkes III e IV)	A analgesia pós-operatória foi estatisticamente significativa no grupo de tratamento em relação ao grupo de controlo nas visitas dos dias 14 e 84. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos na abertura interincisal máxima.	Uma injeção intra-articular de HS após lise e lavagem artroscópica é eficaz na redução da dor em pacientes com disfunção da ATM, melhorando a recuperação pós-cirúrgica. O efeito analgésico do tratamento com HS é mantido a longo prazo.
<b>Aktas I et al. (31) -2010</b>	Ensaio clínico	Este estudo analisa os indicadores de prognóstico numa artrocentese bem-sucedida com e sem injeção de HS para o tratamento do deslocamento do disco sem redução, utilizando resultados clínicos e radiológicos.	29	Distúrbios da ATM	O grupo artrocentese e o grupo artrocentese associada a HS tiveram aproximadamente a mesma taxa de sucesso (83% no total).	Os resultados sugerem que é suficiente utilizar apenas a artrocentese em pacientes sem alterações degenerativas pré-operatórias e artrocentese com HS em pacientes com alterações degenerativas nas suas IRM pré-operatórias. Mas porque existem algumas diferenças significativas entre os dois grupos (nos distúrbios preexistentes da ATM) que impediram os autores de os

*Tabela 2 : Artigos da pesquisa*

comparar estatisticamente, não podem chegar a essa conclusão sem outros ensaios clínicos.

## 6 Discussão

### 6.1 Associação a artrocentese

Os estudos de Ylmaz O *et al.*, Ozdamar SM *et al.*, Patel P. *et al.*, Morey-Mas M-A *et al.*, e Aktas I *et al.*, todos mostraram que a artrocentese associada a uma injeção prévia de AH ou HS permite obter melhores resultados que a artrocentese sozinha. (12) (17) (21) (30) (31) Ao contrário, Castaño-Joaqui OG *et al.*, Bergstrang *et al.*, Yapici-Yavuz G. *et al.*, chegaram à conclusão de não existem diferenças significativas ao nível de alívio de sintomas. (9) (11) (15) Manfredini D *et al.* também não conseguiram mostrar uma diferença significativa com a artrocentese sem injeção, mesmo se um dos grupos com injeção de AH mostrou uma melhor tendência na redução dos sintomas. (29) Este resultado explica-se mais pelo protocolo particular de 5 sessões semanais de artrocentese que a injeção de AH.

### 6.2 Adição de medicamentos por via oral a injeção de AH

Alguns autores tentaram de constatar a eficácia da injeção de AH quando esta é associada a outra medicação por via oral.

Cen X *et al.* e Yang W *et al.*, associaram suplementos de glucosamina oral após artrocenteses, e durante os 3 meses consecutivos. A curto prazo não registaram nenhuma diferença significativa na sintomatologia. A longo prazo, conseguiram observar diminuição da dor e um aumento abertura bucal máxima. (14) (16)

Já Cömert Kılıç S avaliou a associação da injeção de AH com cloridrato de glucosamina oral durante 3 meses pós-cirurgia, não encontrando vantagens significativas, mesmo ao longo prazo. Ele experimentou também a Sulfato de condroitina que tem a capacidade de manter viscosidade da articulação, estimular a reparação da cartilagem e sintetizar colagénio, e o Metilsulfonilmetano que apresenta efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. A adição destes fármacos ao tratamento de base também não mostrou nenhuma vantagem significativa. (8)

Num estudo prospetivo, Su N *et al.* avaliaram a capacidade da viscosuplementação com glucosamina oral de aliviar os sintomas, e melhorar a qualidade de vida oral, com a injeção de 5 punções semanais no espaço supra e infra discal. A curto e longo prazo, a qualidade de vida oral

relatada pelos pacientes, conseguiu atingir níveis equiparados à população geral quando comparado o estado inicial. Concluíram que o tratamento funciona com sucesso, apesar de apresentar uma limitação, não apresentar comparação com grupo controle. (25)

### 6.3 Comparação a outros produtos injetáveis

#### 6.3.1 Tenoxicam e corticosteroides

Num ensaio clínico, Gencer Z. *et al.* comparam 3 produtos injetáveis diferentes, todos com propriedades anti-inflamatórias, o AH, a Betametasona e o Tenoxicam, com um grupo controle. Os resultados mostraram uma vantagem significativo do AH na gestão da dor entre a primeira e a sexta semana pós-injeção. A única desvantagem encontrada pelos autores, foi o preço elevado do AH. (24)

Emes Y *et al.* comparam a artrocentese e injeção de Tenoxicam com a artrocentese e injeção de AH, num caso de dor persistente após a falha dum tratamento prévio com artrocentese e viscosuplementação. Eles verificaram que a nova artrocentese com viscosuplementação de AH ou Tenoxicam não conseguiu aliviar a dor e restaurar a função. Os resultados não foram relevantes, um método mais invasivo pode então ser justificado nestes casos. (26)

Yapici-Yavuz G. *et al.* chegaram à conclusão de que, após uma artrocentese, o HS, o Metilprednisolona, e o Tenoxicam, são tão eficazes no tratamento da disfunção da ATM com deslocamento do disco como sem redução.(15)

Por fim, Manfredini D *et al.* verificaram que a injeção de AH e a injeção de corticosteroides (triamcinolone), não apresentam diferenças estatisticamente significativas na redução dos sintomas. (29)

#### 6.3.2 Plasma

Cömert Kılıç S *et al.*, compararam a artrocentese associada com a injeção de AH e de PRP, e concluirão que os produtos não apresentam diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à dor, eficácia mastigatória, ruído articular, abertura máxima da boca. (19) Sousa BM *et al.* concluíram que, com uso de goteira oclusal, o HS e a Betametazona apresentam melhores resultados a curto prazo ao nível da dor e abertura máxima da boca, do que o PRP, que só se

mostrou mais eficaz a longo prazo nos mesmos parâmetros. (10) Kutuk S *et al.* demonstraram que o PRP consegue resolver os problemas de perda de função, a perda de força, a dor, e os estalidos, melhor que o AH e os corticosteroides. (13) Fernández-Ferro M *et al.* compararam o AH com o plasma rico em fatores de crescimento (PRFC) após uma cirurgia artroscópica, o plasma teve um melhor efeito na redução dor que o AH 18 meses após operação, não apresentando qualquer melhoria a nível da abertura máxima. (18)

### 6.3.3 Goteira oclusal

No estudo de Sousa BM *et al.*, o uso da goteira oclusal sozinha é comparado com a sua associação a 3 produtos injetáveis. Mesmo se a goteira sozinha consegue reduzir a dor e aumentar a abertura máxima da boca, a associação com HS, Betametasona ou PRP consegue melhores resultados nestas variáveis. (10)

## 6.4 Técnica de injeção

Diferentes técnicas e tipos de injeção de AH.

### 6.4.1 Agulha dupla

A técnica das duas agulhas refere-se a uma técnica que usa uma agulha de influxo de solução fisiológica, e uma de saída, ao contrário da técnica de uma agulha refere que a mesma agulha é usada para a injeção de soro e para a aspiração. (27)

Manfredini D *et al.* comparam 6 protocolos de tratamento diferentes, uma sessão de artrocentese simples com 2 agulhas (grupo A), uma sessão de artrocentese 2 agulhas com corticosteroides triamcinolone (grupo B), uma sessão de artrocentese 2 agulhas com AH de baixo peso molecular (grupo C), uma sessão de artrocentese 2 agulhas com AH de alto peso molecular (grupo D), cinco sessões semanais de artrocentese 2 agulhas com AH de baixo peso molecular (grupo E), cinco sessões semanais de artrocentese 1 agulha com AH de baixo peso molecular (grupo F). Os resultados não mostraram nenhuma diferença estatística significativa entre qualquer tratamento, mesmo o grupo E mostrou uma melhor tendência na redução dos sintomas. (29)

Guarda-Nardini L *et al.* avaliaram a diferença entre a técnica de artrocentese de agulha única e a técnica de agulha dupla, técnica historicamente mais clássica. Após cinco artrocenteses

semanais com injeção de AH, os resultados não mostraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas de artrocentese. (27)

#### 6.4.2 injeção dupla

Korkmaz YT *et al* compararam a injeção única com a injeção dupla de AH (uma segunda injeção um mês depois da primeira), não encontrando diferenças significativas em nenhuma das variáveis estudadas. (20)

#### 6.4.3 locais de injeção

Li C *et al*, compararam a injeção intra-articular de AH no espaço articular superior com a injeção da mesma no inferior), e concluíram que ambas conseguem tratar a OA da ATM sem redução, contudo a técnica de injeção no espaço articular inferior permitiu uma remodelação reparadora do côndilo, e conseqüentemente uma melhoria na função mandibular. (22)

#### 6.4.4 Tipo de AH

Guarda-Nardini L *et al* avaliaram a diferença de efeito entre o AH de baixo e medio peso molecular, após uma artrocentese. Nenhuma diferença foi observada entre os AH de diferentes pesos moleculares. (28) Manfredini D *et al* e Guarda-Nardini L *et al* em 2015, corroboram esta conclusão. (29) (23)

Guarda-Nardini L *et al*, avaliaram a eficácia de 5 artrocenteses semanais com injeção de AH de peso molecular medio, quando comparado com dois grupos de artrocentese com injeção de AH de peso molecular medio e baixo. Entre estes dois grupos de artrocentese única, o peso molecular não apresentou diferenças estatisticamente significativas. As 5 artrocenteses semanais em contraste, conseguiram obter resultados gerais significativamente superiores aos dois primeiros grupos, com diminuição da dor. Estes resultados demonstram que os benefícios são independentemente do peso molecular, contudo os autores não fizeram uma comparação com 5 artrocenteses associada a injeção de AH de peso molecular baixo. (27)

## 7 Conclusão

A eficácia da injeção intra-articular de AH foi provada muitas vezes em outras articulações do corpo, e os seus efeitos, mesmo se ainda não são totalmente explicados, são visíveis. A sua utilidade na associação a uma artrocentese prévia parece ficar duvidosa na leitura dos diferentes artigos desta revisão, contudo metade mostrou uma melhoria da sintomatologia e a outra metade não apresentou qualquer efeito. Múltiplas sessões de artrocentese parecem ter um efeito similar ou superior que uma artrocentese única com viscosuplementação com AH segundo um artigo. As evoluções na sua produção e a progressiva diminuição do seu preço podem tornar as condições da sua utilização em complemento da artroscopia favoráveis, e a balança de benefícios do AH parece justificada.

A prescrição de um fármaco oral adicional com efeito anti-inflamatório, a glucosamina, em complemento da artrocentese e AH não mostrou nenhum efeito ao curto prazo, mas melhores medidas de abertura máxima e dor ao longo prazo. O uso deste fármaco pode então apresentar benefícios sem requer a procedimentos invasivos. A glucosamina foi o único fármaco com um efeito positivo dos artigos da revisão.

Quando comparado a produtos alternativos de injeção intra-articular, os resultados dos artigos não são conclusivos, exceto para um estudo de 2014, o Tenoxicam e alguns outros corticosteroides tiveram resultados iguais à injeção de AH. Outro produto que atrai o interesse, o PRP parece ter melhores resultados ao longo prazo ou melhores resultados gerais segundo dois artigos recentes, quando um outro artigo não mostra nenhuma diferença com o AH e os corticosteroides. O PRCF mostrou melhores resultados que o AH, mas um único estudo não é suficiente para tirar conclusões. Para estes produtos alternativos, outros ensaios clínicos ficam necessários para orientar decisões médicas.

Ao nível das diferentes formas de injeção, que seja a injeção de AH única ou dupla, o peso molecular médio ou baixo, e a artrocentese de agulha única ou dupla, não mostra nenhuma diferença nos sintomas. A injeção de AH no espaço articular infra discal mostra melhores resultados ao nível da remodelação reparadora do cômulo e da recuperação da função

mandibular, pelo menos na AO da ATM sem redução. Uma multiplicação das artrocenteses antes da injeção de AH parece mostrar ótimos resultados.

O uso do AH ou PRP após múltiplas artrocenteses com complemento de glucosamina parece ser o gold-standard do tratamento de distúrbios internos da ATM. Na impossibilidade de cumprir a estes procedimentos, a artrocentese, a injeção de AH sozinha, ou a combinação de artrocentese e viscosuplementação com AH, podem chegar a resultados satisfatórios no tratamento dos sintomas dos vários distúrbios internos da ATM. Outros produtos estão investigados para substituir ao AH, com o PRP ou PRCF, mas tem de ser avaliados com mais estudos para confirmar a eficácia.

## 8 Referências bibliográficas

1. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. Cephalalgia [Internet]. 2017;37(7):692–704.
2. Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML. Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. J Oral Rehabil [Internet]. 2018;45(9):720–9.
3. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]. 2011;112(4):453–62.
4. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. Clin Dermatol [Internet]. 2008;26(2):123–59.
5. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. Adv Food Nutr Res [Internet]. 2014;72:137–76.
6. Jahn S, Seror J, Klein J. Lubrication of articular cartilage. Annu Rev Biomed Eng
7. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. Front Vet Sci [Internet]. 2019;6:192.
8. Cömert Kılıç S. Does glucosamine, chondroitin sulfate, and methylsulfonylmethane supplementation improve the outcome of temporomandibular joint osteoarthritis management with arthrocentesis plus intraarticular hyaluronic acid injection. A randomized clinical trial. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. 2021;49(8):711–8.
9. Castaño-Joaqui OG, Cano-Sánchez J, Campo-Trapero J, Muñoz-Guerra MF. TMJ arthroscopy with hyaluronic acid: A 12-month randomized clinical trial. Oral Dis [Internet]. 2021;27(2):301–11.
10. Sousa BMD, López-Valverde N, López-Valverde A, Caramelo F, Fraile JF, Payo JH, et al. Different treatments in patients with temporomandibular joint disorders: A comparative randomized study. Medicina (Kaunas) [Internet]. 2020;56(3):113.
11. Bergstrand S, Ingstad HK, Møystad A, Bjørnland T. Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. J Oral Sci [Internet]. 2019;61(1):82–8.
12. Yilmaz O, Korkmaz YT, Tuzuner T. Comparison of treatment efficacy between hyaluronic acid and arthrocentesis plus hyaluronic acid in internal derangements of temporomandibular joint. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. 2019;47(11):1720–7.
13. Gokçe Kutuk S, Gökçe G, Arslan M, Özkan Y, Kütük M, Kursat Arıkan O. Clinical and radiological comparison of effects of platelet-rich plasma, hyaluronic acid, and corticosteroid injections on temporomandibular joint osteoarthritis. J Craniofac Surg [Internet]. 2019;30(4):1144–8.
14. Cen X, Liu Y, Wang S, Yang X, Shi Z, Liang X. Glucosamine oral administration as an adjunct to hyaluronic acid injection in treating temporomandibular joint osteoarthritis. Oral Dis [Internet]. 2018;24(3):404–11.
15. Yapici-Yavuz G, Simsek-Kaya G, Ogul H. A comparison of the effects of Methylprednisolone Acetate, Sodium Hyaluronate and Tenoxicam in the treatment of non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2018;0–0.

16. Yang W, Liu W, Miao C, Sun H, Li L, Li C. Oral glucosamine hydrochloride combined with hyaluronate sodium intra-articular injection for temporomandibular joint osteoarthritis: A double-blind randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(10):2066–73.
17. Ozdamar SM, Alev B, Yarat A. The impact of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection in the prognosis and synovial fluid myeloperoxidase levels of patients with painful symptomatic internal derangement of temporomandibular joint: a randomised controlled clinical trial. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2017;44(2):73–80.
18. Fernández-Ferro M, Fernández-Sanromán J, Blanco-Carrión A, Costas-López A, López-Betancourt A, Arenaz-Bua J, et al. Comparison of intra-articular injection of plasma rich in growth factors versus hyaluronic acid following arthroscopy in the treatment of temporomandibular dysfunction: A randomised prospective study. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2017;45(4):449–54.
19. Cömert Kiliç S, Güngörmüş M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(12):1538–44.
20. Korkmaz YT, Altıntaş 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.
21. Patel P, Idrees F, Newaskar V, Agrawal D. Sodium hyaluronate: an effective adjunct in temporomandibular joint arthrocentesis. *Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;20(4):405–10.
22. 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.
23. 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* [Internet]. 2015;42(7):521–8.
24. Gencer ZK, Özkiriş M, Okur A, Korkmaz M, Saydam L. A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2014;42(7):1117–21.
25. Su N, Yang X, Liu Y, Huang Y, Shi Z. Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2014;42(6):846–51.
26. Emes Y, Arpınar IŞ, Oncü B, Aybar B, Aktaş I, Al Badri N, et al. The next step in the treatment of persistent temporomandibular joint pain following arthrocentesis: a retrospective study of 18 cases. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2014;42(5):e65-9.
27. 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* [Internet]. 2012;41(4):506–13.

28. 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.
29. Manfredini D, Rancitelli D, Ferronato G, Guarda-Nardini L. Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: comparison of six treatment protocols: COMPARISON OF SIX TREATMENT PROTOCOLS. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2012;39(4):245–51.
30. Morey-Mas M-A, Caubet-Biayna J, Varela-Sende L, Iriarte-Ortabe J-I. Sodium hyaluronate improves outcomes after arthroscopic lysis and lavage in patients with Wilkes stage III and IV disease. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(5):1069–74.
31. 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.