

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Evidência científica sobre o uso de ácido hialurónico no
tratamento da disfunção temporo-mandibular**

Ana Lúcia Neves Ferreira

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Evidência científica sobre o uso de ácido hialurónico no
tratamento da disfunção temporo-mandibular**

Ana Lúcia Neves Ferreira

Dissertação orientada pela Dr^a Maria Carlos Real Dias

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2011

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Maria Carlos Dias pela inestimável orientação prestada

Aos meus pais por serem as pessoas que são, por me darem a estabilidade e apoio que
dão e confiarem tanto em mim

À maninha do meu coração por todos os momentos de brincadeira e de orgulho que me
continuas a dar

Ao Tiago por tudo o que vivemos juntos e espero continuar a viver

À minha família por ser tão divertida e me ter dado força à sua maneira

Aos meus primos e primas pelas brincadeiras na infância e bons momentos que me
continuam a dar

Às minhas grandes amigas Mafalda e Soraya que me fizeram crescer como pessoa
durante estes 6 anos de curso e que vão continuar a fazê-lo para o resto da minha vida

Aos restantes amigos pela amizade

RESUMO

O ácido hialurónico, polissacarídeo de elevado peso molecular produzido por células sinoviais, encontra-se presente em elevadas concentrações na cartilagem e fluido sinovial, exercendo, graças às suas propriedades viscoelásticas, um importante papel na lubrificação e manutenção das articulações.

Com esta monografia pretende-se determinar se existe actualmente evidência científica que suporte o uso de ácido hialurónico como forma de tratamento da disfunção temporo-mandibular.

Como tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica até Maio de 2011 nas seguintes bases de dados: *PubMed / MEDLINE*. Dos artigos científicos encontrados durante a pesquisa bibliográfica, seleccionaram-se 20 estudos com relevância científica para o objectivo do presente trabalho.

Conclui-se que a injeção intra-articular de ácido hialurónico em pacientes com disfunção temporo-mandibular poderá levar a uma melhoria nos sinais e sintomas descritos. No entanto, são necessários mais estudos de elevada qualidade que suportem o uso de AH em pacientes com DTM e que permitam estabelecer conclusões efectivas no que diz respeito ao efeito terapêutico desta substância.

Palavras-chave: “Ácido hialurónico”; “disfunção temporo-mandibular”; “articulação temporo-mandibular”.

ABSTRACT

Hyaluronic acid, a high molecular weight polysaccharide produced by synovial cells, is present in high concentrations in cartilage and synovial fluid, exercising, thanks to its viscoelastic properties, an important role in the maintenance and lubrication of the joints.

The aim of this monograph is to determine if there is currently scientific evidence to support the use of hyaluronic acid as a treatment of temporomandibular dysfunction.

As such, a literature search to May 2011 was performed in the following databases: PubMed / MEDLINE. Of all scientific articles found during the literature search, 20 studies were selected with scientific relevance to the aim of the present work.

It is concluded that intra-articular injection of hyaluronic acid in patients with temporomandibular dysfunction can lead to an improvement in signs and symptoms. However, more high quality studies that support the use of hyaluronic acid in patients with temporomandibular dysfunction are absolutely needed in order to establish the true therapeutic effects of this substance.

Keywords: “Hyaluronic acid”; “temporomandibular dysfunction”; “temporomandibular joint”.

ABREVIATURAS

AC: Artrocentese

AH: Ácido Hialurónico

AMAB: Amplitude Máxima de Abertura Bucal

ATM: Articulação Temporo-Mandibular

CO: Corticosteróides

Comp Inf: Compartimento Inferior da ATM

Comp Sup: Compartimento Superior da ATM

DDCR: Deslocamento do Disco Com Redução

DDSR: Deslocamento do Disco Sem Redução

DTM: Disfunção Temporo-Mandibular

EVA: Escala Visual Analógica

PAD: Patologia Articular Degenerativa

SS: Solução Salina

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi elaborada uma revisão da literatura, procurando evidência científica sobre o uso de ácido hialurónico no tratamento da disfunção temporo-mandibular.

A base de dados da *PubMed* (www.pubmed.com) e da *ScienceDirect* (www.sciencedirect.com) foram utilizadas na pesquisa com as seguintes palavras-chave: “ácido hialurónico”; “disfunção temporo-mandibular” e “articulação temporo-mandibular”, separadas ou em combinação. A palavra-chave “ácido hialurónico” foi ainda combinada com as palavras “funções” e “aplicações” e a palavra-chave “disfunção temporo-mandibular” com as palavras “etiologia”, “diagnóstico”, “classificação” e “tratamento”. Alguns dos artigos foram obtidos com a ajuda dos motores de pesquisa disponíveis na biblioteca da FMDUL (“SIBUL” e “b-on”).

Não foi aplicada nenhuma restrição aos níveis de evidência científica, nem a limites temporais, apenas a artigos na língua inglesa e portuguesa. Os vários artigos consultados foram obtidos através das revistas onde foram publicados, sendo a última pesquisa electrónica realizada em Maio de 2011.

ÍNDICE GERAL

Introdução	1
I. Ácido Hialurónico	
1.1. Funções Fisiológicas e Biológicas Celulares.....	4
1.2. Funções nas Articulações.....	6
1.3. Aplicações Clínicas.....	8
II. Disfunção Temporo – Mandibular	
2.1. Etiologia.....	9
2.2. Diagnóstico.....	11
2.3. Classificação.....	12
2.4. Tratamento.....	13
III. O Uso de Ácido Hialurónico no Tratamento da Disfunção Temporo-Mandibular	
3.1. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e um grupo placebo.....	16
3.2. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e um grupo observacional..	19
3.3. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e valores pré-injeção.....	22
3.4. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e corticosteróides.....	23
IV. O Uso de Ácido Hialurónico como Coadjuvante de outros Tratamentos da Disfunção Temporo-Mandibular	25
Conclusão	29
Referências Bibliográficas	31
Anexos	38

INTRODUÇÃO

Em 1934, Karl Meyer e John Palmer isolaram uma substância química do corpo vítreo de bovinos, um novo glicosaminoglicano não sulfatado que adquiriu o nome de ácido hialurónico (AH), também conhecido como hialuronano ou hialuronato de sódio (Yamada T & Kawasaki T, 2005; Bansal J *et al.*, 2010).

Após ser sintetizado, na face interna da membrana plasmática, como um polímero linear, o AH é transportado por glicosiltransferases para a matriz extracelular. Este polissacarídeo, de alto peso molecular, encontra-se presente em todos os tecidos e fluidos corporais de vertebrados (ver anexo 2), como o fluido sinovial e cartilagem das articulações e a matriz extracelular do tecido conjuntivo, encontrando-se neste último em elevadas concentrações (Rahemtulla F, 1992; Laurent T *et al.*, 1996; Alpaslan G & Alpaslan C, 2001; Hepguler S *et al.*, 2002; Yamada T & Kawasaki T, 2005).

A estrutura do AH foi determinada por Meyer e seus colaboradores, em meados dos anos 50. Através de métodos químicos e enzimáticos, este autor identificou o AH como um polissacarídeo linear constituído por unidades alternadas de dissacarídeos de ácido D-glucorónico (GlcUA) e N-acetil-D-glicosamina (GlcNAc), ligados entre si por ligações do tipo β 1-3 e β 1-4 (ver anexo 1). Através da técnica de Kleinschmidt, é possível identificar as várias moléculas de hialuronano como cadeias simples lineares, as quais apresentam em média um comprimento de 10 μ m para M_r 4×10^6 (Laurent T & Fraser J, 1992; Rahemtulla F, 1992; Laurent *et al.*, 1995; Bansal J *et al.*, 2010).

A molécula de AH é estabilizada através de ligações de hidrogénio paralelas ao eixo da sua cadeia, sendo que, em solução, adquire uma configuração em rede e expandida, que só existe graças à rigidez da estrutura dada pelas ligações de hidrogénio. Esta estrutura pode ser comparada a uma “esfera altamente hidratada”, com um volume 1000 vezes maior ao verdadeiro volume do polímero e um raio de aproximadamente 200nm. Grande parte das moléculas de água é mantida na estrutura do polímero que se forma em solução, e não através de ligações químicas com este (Laurent T & Fraser J, 1992; Laurent T *et al.*, 1996).

Com uma semi-vida de aproximadamente 12 horas, parte do AH sintetizada é degradada localmente, a restante é transportada via linfática para os respectivos nódulos linfáticos e uma minoria para a circulação sanguínea, sendo totalmente degradada no fígado (Laurent T & Fraser J, 1992; Laurent *et al.*, 1995).

Durante várias décadas, num período em que a função biológica do AH permanecia como um verdadeiro enigma, o interesse e a pesquisa dedicados a este polissacarídeo eram bastante limitados. Nos últimos 20 anos, com a descoberta das suas propriedades e aplicações clínicas, como agente terapêutico e indicador de doença, a situação foi-se alterando, ampliando-se cada vez mais o seu uso (Laurent T & Fraser J, 1992).

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial a disfunção temporomandibular (DTM) constitui um “termo colectivo para um conjunto de problemas clínicos que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e as estruturas associadas” (Dworkin S *et al.*, 1990; Klasser G & Greene C, 2009).

Apesar da facilidade clínica em identificar um paciente com DTM, tem sido bastante difícil o estabelecimento de uma definição válida e reproduzível. Esta dificuldade prende-se com o facto dos pacientes com DTM constituírem um grupo heterogéneo, subdividido de acordo com os respectivos sinais e sintomas. Um outro factor a ter em conta é que as três condições clínicas mais comuns em pacientes com DTM (limitação dos movimentos mandibulares, sensibilidade da articulação e músculos mastigatórios e presença de sons articulares) também podem estar presentes na população de pacientes sem esta desordem (Clark G *et al.*, 1993; Murakami K & Clark G, 1993).

O conceito de DTM como parte de um vasto grupo de desordens músculo-esqueléticas, ao invés de uma condição do foro dentário, é relativamente recente. Em 1918, Prentiss despertou um grande interesse sobre este assunto ao sugerir que o desenvolvimento de “problemas na ATM” dava-se de acordo com o seguinte processo: “Quando os dentes são extraídos, o côndilo é puxado para cima pela potente musculatura e a pressão no menisco resulta na sua atrofia” (Laskin D, 2008; Klasser G & Greene C, 2009).

Contudo, foi em 1934, com James Bray Costen, que a relação entre DTM e a medicina dentária alcançou um reconhecimento universal, não só pela introdução do tratamento destas desordens na área médico – dentária, como também pela criação de um conceito de diagnóstico completamente diferente (Roda R *et al.*, 2007; Laskin D, 2008; Klasser G & Greene C, 2009).

Em meados dos anos 50, começou a ser colocada em questão a relação entre o desenvolvimento da DTM e a oclusão dentária. Em 1950, Schwartz e seus

colaboradores, demonstraram o efeito dos músculos mastigatórios no desenvolvimento de sintomatologia dolorosa e disfunção, em pacientes com DTM. Apesar de reconhecer a inadequada oclusão dentária como um factor de risco para a DTM, este autor põe em relevo o efeito do *stress* emocional nos hábitos dentários, o qual poderá ser mais importante do que qualquer maloclusão existente. Laskin, em 1969, sugere que a fadiga e o espasmo muscular, produzidos por hábitos orais crónicos, são responsáveis pelos sintomas da DTM (Roda R *et al.*, 2007; Laskin D, 2008).

Estes estudos conduziram-nos para um conceito multifactorial da DTM, sendo a mesma avaliada e tratada actualmente, de uma perspectiva médica que envolve princípios ortopédicos, combinados com uma compreensão biopsicossocial destas desordens (Klasser G & Greene C, 2009).

Actualmente, devido a uma grande dificuldade na criação de uma definição universal de DTM, Laskin defende que “Claramente, a forma mais simples, para evitar a confusão de diagnóstico na literatura, é eliminar o uso do termo desordens temporomandibulares”. Esta afirmação é justificada pelo facto da DTM envolver duas áreas anatómicas distintas, não sendo lógico o seu uso como um termo global que envolve ambas as condições (Laskin D, 2008).

A terapia conservadora constitui o primeiro passo no tratamento da DTM, sendo que, nos casos de ausência de resposta a este tipo de abordagem, torna-se necessária a adopção de medidas alternativas. No passado, o tratamento cirúrgico constituía a principal opção a casos de ausência de resposta à terapia conservadora da DTM. Outros métodos de tratamento foram surgindo como a artroscopia e a artrocentese (Yeung R *et al.*, 2006).

Hoje em dia, vários autores dedicam-se ao estudo da bioquímica do fluido sinovial nos vários estadios de DTM, tentando compreender a patogénese desta patologia e se a injeção intra-articular de AH em pacientes com patologia articular, poderá funcionar como uma alternativa conservativa, segura e efectiva aos actuais tratamentos existentes (Yeung R *et al.*, 2006; Francolí J *et al.*, 2010).

I. ÁCIDO HIALURÓNICO

1.1. Funções Fisiológicas e Biológicas Celulares

Apesar de não ser conhecida a principal função fisiológica e biológica do AH nos tecidos e articulações, actualmente são-lhe reconhecidos inúmeros papéis que demonstram a sua importância no organismo:

Regulação de água nos tecidos

A capacidade de resistência ao fluxo de água, juntamente com as suas propriedades osmóticas, faz do AH uma molécula com capacidade de regulação de água nos tecidos (Laurent T & Fraser J, 1992).

A resistência ao fluxo de água deve-se à própria estrutura em rede que a molécula forma em solução, podendo actuar nos tecidos como uma barreira contra rápidas alterações no conteúdo de água. O AH em solução exhibe ainda um comportamento osmótico não – ideal, ou seja, com o aumento da concentração de hialuronano existe um aumento exponencial, e não linear, da pressão osmótica. Assim, ligeiras alterações na concentração levam a alterações significativas na pressão osmótica, fazendo do AH uma excelente substância tampão desta pressão (Laurent *et al.*, 1995; Laurent T *et al.*, 1996).

Lubrificação – Propriedades reológicas

As propriedades reológicas que o AH apresenta em solução levaram a que se desenvolvesse a hipótese sobre o papel deste polissacarídeo na lubrificação das articulações e tecidos. Soluções de AH, como por exemplo o líquido sinovial, exibem um comportamento visco – elástico, sendo essa viscosidade dependente da pressão. Quando em solução as moléculas de hialuronato adquirem uma estrutura “em rede”, a partir deste ponto a viscosidade da solução aumenta rápida e exponencialmente com a concentração da solução, podendo uma solução de 10g/l, com baixa pressão, apresentar uma viscosidade 10^6 vezes maior do que a viscosidade do solvente. Contudo, em situações com elevada pressão, a viscosidade pode diminuir 10^3 vezes. Em relação à elasticidade do sistema verifica-se que existe um aumento da mesma com o aumento do peso molecular e concentração de AH (Laurent T *et al.*, 1996; Takahashi T *et al.*, 2004).

Para além das excelentes propriedades reológicas descritas, o facto das moléculas de AH se encontrarem comumente em superfícies do organismo que

“deslizam umas sobre as outras”, como por exemplo, na superfície de cartilagens e feixes musculares, também levou a que se considerasse a existência de um papel destas moléculas na lubrificação das articulações e tecidos do organismo (Laurent T *et al.*, 1996).

Interacção, transporte e exclusão de moléculas

A capacidade de interacção entre o AH e determinadas macromoléculas, através do seu grupo éster, permite-lhe regular a difusão e transporte de proteínas plasmáticas entre os diferentes espaços intercelulares. Para isto, contribui ainda o facto deste polissacarídeo poder actuar, em solução, como um “crivo” para determinadas substâncias: moléculas de pequenas dimensões passam livremente através da rede e partículas de maiores dimensões ficam imobilizadas, retardando a sua passagem (Laurent *et al.*, 1995).

Para além de regular o transporte de moléculas nos tecidos, a rede de AH também tem a capacidade de excluir um determinado volume de solvente para outras macromoléculas. A quantidade de espaço que é excluído, para uma determinada molécula, será tanto maior quanto maior o tamanho dessa mesma molécula e quanto maior a concentração de ácido hialurónico. Este fenómeno de exclusão molecular influencia a distribuição de proteínas plasmáticas entre os diferentes compartimentos de um tecido, a solubilidade e equilíbrio químico de outras macromoléculas e a estabilidade estrutural de, por exemplo, fibras de colagénio (Laurent T *et al.*, 1996; Takahashi T *et al.*, 2004).

Interacção com a matriz extracelular

A primeira interacção específica entre o AH e uma proteína (hialaderina) foi descoberta por Hardingham e Muir, ao demonstrarem que os proteoglicanos do tecido cartilágneo encontram-se ligados a moléculas de AH, com ligações estabilizadas por proteínas específicas de ligação. Sem estas interacções específicas, tornava-se impossível a retenção de proteoglicanos no tecido cartilágneo. Actualmente são conhecidos diversos proteoglicanos similares, em diferentes tecidos, com o mesmo potencial para formar agregados com as moléculas de AH (Heinegård D & Oldberg Å, 1989; Hardingham T & Fosang A, 1992; Knudson C & Knudson W, 1993).

Para além dos proteoglicanos da matriz celular, também as fibras colagénio tipo VI revelam ter uma grande afinidade para as moléculas de hialuronato, o que por si

também demonstra o papel deste polissacarídeo na manutenção da estrutura da matriz celular (Specks U *et al.*, 1992).

Interacção com a superfície celular

A descoberta de proteínas que se ligam especificamente a moléculas de AH – hialaderinas – levou a que se desenvolvessem vários estudos sobre o papel desta molécula na biologia celular. Em 1985, Underhill e seus colaboradores, isolaram pela primeira vez uma hialaderina, descrevendo a sequência de aminoácidos que a constituía. Mais tarde, com a análise dos receptores CD44 presentes na superfície dos linfócitos, verificou-se que a estrutura destes apresentava homologia com a estrutura dos proteoglicanos da matriz cartilágnea, identificada em 1985 por Underhill. Hoje em dia são identificadas várias variantes de receptores CD44, sendo que apenas algumas apresentam capacidade de ligação a moléculas de AH (Underhill C *et al.*, 1985; Hardingham T & Fosang A, 1992; Knudson C & Knudson W, 1993).

O facto das moléculas de AH terem a capacidade de interagir de diferentes modos com a superfície celular, leva a que actualmente se desenvolvam várias teorias sobre o papel deste polímero na regulação da actividade celular, tais como: proliferação, locomoção e reconhecimento celular, angiogénese, reacções imunitárias e fagocitose celular (Hardingham T & Fosang A, 1992; Knudson C & Knudson W, 1993).

1.2. Funções nas articulações

A molécula de AH representa um dos principais componentes do fluido sinovial. Na cavidade articular desempenha um importante papel de lubrificação, preenchimento da cavidade articular e manutenção da homeostasia, através da eliminação de restos celulares e radicais livres e regulação da actividade celular (Laurent T *et al.*, 1996)

A explicação mais simples para a presença deste polímero nas articulações baseia-se no facto do seu fluxo, através da cavidade articular, permitir o preenchimento da mesma, dando-lhe suporte e viabilizando os seus movimentos. Sendo o volume da cavidade articular determinado pelas condições de pressão intra e extra-articulares, o AH tem também aqui um papel importante na medida em que funciona como um regulador da taxa de fluxo e da pressão osmótica intra-articular (Brown T *et al.*, 1991; Edwards J *et al.*, 1994; McDonald J & Levick J, 1995).

Para além das excelentes propriedades reológicas que fazem do AH uma molécula com capacidade de lubrificação das articulações, este polissacarídeo tem ainda

a capacidade de proteger as articulações contra cargas excessivas. Durante a aplicação de carga nas articulações, ocorre a passagem de água e moléculas de baixo peso, que se encontram na camada de AH, para a matriz cartilágnea. Como resultado, há um aumento na concentração de AH, formando-se uma estrutura em gel com uma espessura micrométrica que protege a superfície cartilágnea contra o desgaste por fricção. Este mecanismo de protecção torna-se muito menos efectivo em situações de patologia articular, na qual a concentração e peso molecular de AH são consideravelmente inferiores aos valores normais (Takahashi T *et al.*, 2004; Meng Q & Long X, 2008).

Desde 1940 que se sabe que as moléculas de AH são degradadas por vários sistemas oxidantes e radiação ionizante, actualmente reconhece-se que, em ambas as situações, a degradação ocorre devido à presença de radicais livres que clivam as cadeias de hialuronano. Através desta reacção as moléculas de AH levam à eliminação de radicais livres presentes na cavidade articular. Para além da eliminação de radicais livres, as moléculas de AH são também responsáveis pela eliminação de detritos celulares e elementos inflamatórios. Quando presentes na cavidade articular, estes elementos ficam retidos mecânica e quimicamente na rede de hialuronato, sendo eliminados concomitantemente com as moléculas de AH. Este facto justifica o rápido *turnover* de AH nas articulações e tecidos do organismo pois quanto maior for, maior será a eliminação de detritos celulares e elementos inflamatórios (Laurent *et al.*, 1995; Shibata T *et al.*, 1998).

Como já foi referido, as moléculas de AH, através de interacções específicas com proteínas da membrana celular – hialaderinas –, têm a capacidade de influenciar a função e actividade celular. Como exemplo temos que a presença de hialuronano na cavidade articular permite, por inibição da angiogénese, a manutenção de cavidades articulares avasculares. A capacidade de influenciar a formação de novos vasos deve-se à existência de receptores no endotélio vascular, os quais se ligam especificamente a moléculas de AH. Esta capacidade está dependente da concentração e peso molecular de hialuronano, pelo que a presença de polímeros de elevado peso molecular e com elevadas concentrações inibem a formação capilar, pelo contrário, na forma de oligossacarídeos estimulam a angiogénese (Knudson C & Knudson W, 1993; Edwards J *et al.*, 1995; Laurent *et al.*, 1995).

1.3. Aplicações Clínicas do Ácido Hialurónico

Tratamento de patologias articulares

O facto da molécula de AH apresentar propriedades reológicas distintas, despertou interesse perante a comunidade científica para as aplicações deste polissacarídeo. Balazs e seus colaboradores, em 1970, utilizaram uma solução de AH como forma de tratamento de cavalos de corrida com artrite, os resultados revelaram uma melhoria nas articulações destes animais. Vários estudos têm sido desenvolvidos para avaliar o efeito de AH em condições de patologia articular os quais revelam uma diminuição nos níveis de dor. A explicação exacta para este fenómeno permanece desconhecida (Strachan K *et al.*,1990).

Procedimentos cirúrgicos oftálmicos

Em 1982, Miller e Stegmann verificaram que soluções viscosas de AH têm potencial protector de tecidos delicados do globo ocular, como o endotélio da córnea, durante cirurgias de colocação de lentes intraoculares artificiais. A molécula de AH tornou-se uma importante e presente solução durante os vários procedimentos cirúrgicos (Higashide T & Sugiyama K, 2008; Takeuchi K *et al.*, 2009).

Cicatrização celular

Após o sucesso obtido pela aplicação de AH em cirurgias oftálmicas, desenvolveram-se várias experimentações em diferentes áreas médicas. Uma das mais interessantes aplicações é o uso deste polissacarídeo em processos de aceleração da cicatrização tecidular. Quando cirurgiões otológicos aplicaram AH no ouvido médio de ratos, verificaram que perfurações na membrana do tímpano cicatrizavam mais rapidamente. O mecanismo que se encontra na base de todo o processo permanece desconhecido, no entanto, supõe-se que esta macromolécula promove a migração epitelial em determinados estadios da cicatrização (Laurent T & Fraser J, 1992).

Marcador de diagnóstico

A descoberta de que a molécula de AH poderá ser facilmente reconhecida em amostras sanguíneas, tornou possível o seu uso como marcador no diagnóstico de determinadas doenças. Sendo o AH eliminado pelo fígado, o estudo dos níveis desta molécula permitiu relacionar as suas concentrações com a presença ou ausência de certas doenças hepáticas. Em casos de transplante de fígado, um aumento nos níveis

séricos de AH constitui um sinal precoce de rejeição de enxertos (Smedsrød B *et al.*, 1990).

Um aumento na libertação de AH para a corrente sanguínea, como acontece em determinadas condições inflamatórias, também poderá levar a níveis séricos de AH acima dos valores normais. Pacientes com artrite reumatóide, apresentam valores mais altos de AH, aproximadamente uma hora após o acordar pois, ao que tudo indica, este polissacarídeo é acumulado nos tecidos durante a noite e libertado através do sistema linfático para a corrente sanguínea aquando da actividade muscular (Laurent T & Fraser J, 1992).

II. DISFUNÇÃO TEMPORO-MANDIBULAR

2.1. Etiologia

Ao longo dos últimos anos, tem sido sugerida uma variedade de teorias para a causa de dor e disfunção no sistema temporomandibular. A etiologia da DTM apresenta-se actualmente como um conceito pouco claro, complexo e multifactorial, existindo assim um conjunto de factores biomecânicos, neuromusculares, biopsicossociais e neurobiológicos que poderão estar na base desta desordem (Buescher J, 2007).

Os factores que contribuem para a DTM podem classificar-se em: factores predisponentes – os que aumentam o risco de DTM; factores desencadeantes ou iniciantes – os que induzem o início da DTM e factores perpetuantes – os que interferem com a cura ou aumento da progressão da DTM (Okeson J, 2000).

Uma das teorias para etiologia da DTM, e que mais impacto causou ao longo destes anos, é a presença de um inadequado esquema oclusal. Alterações na oclusão dentária, como maloclusões segundo a classificação de Angle, mordida cruzada, mordida aberta, interferências oclusais, excessivo overbite ou overjet, apinhamento dentário, discrepâncias na linha média ou ausências dentárias, foram identificadas em vários estudos como factores predisponentes, desencadeantes ou perpetuantes. Contudo, a associação e contribuição de factores oclusais para o desenvolvimento da DTM tem sido, e continua a ser, alvo de intensa discussão entre a comunidade científica. Tome-se como exemplo o facto de existir uma percentagem de pacientes com alterações na oclusão dentária e que não desenvolvem DTM, enquanto pacientes que apresentam uma

oclusão ideal podem, e muitas vezes desenvolvem, DTM (Clark G, 1991; Roda R *et al.*, 2007; Klasser G & Greene C, 2009; Oral K *et al.*, 2009).

Num artigo sobre a etiologia e prevenção da DTM, Tallents, em 1991, refere que “como dentistas focamo-nos nas relações oclusais, no entanto, ainda não foi estabelecida nenhuma relação causa – efeito directa”. Assim como este autor, também Clark, num artigo de 1991, salienta a negligência por parte da classe médica dentária, ao ignorar as várias lacunas na teoria oclusal para o desenvolvimento da DTM, evidenciando a necessidade de pesquisa e reconhecimento de outros factores para a sua etiologia (Clark G, 1991; Tallents R, 1991).

O papel do macrotrauma na etiologia da DTM é controverso. O movimento de chicote (efeito *Whiplash*) poderá ser considerado um factor de risco para o desenvolvimento da DTM, por levar a alterações e danos internos na ATM. No entanto, a falta de estudos conclusivos não permite determinar se a ocorrência de traumas agudos, como o *Whiplash*, são factores desencadeantes de DTM crónica (Roda R *et al.*, 2007; Oral K *et al.*, 2009).

A presença de hábitos parafuncionais, como o bruxismo e o hábito de mastigar pastilha elástica, tem sido relacionada com o desenvolvimento de microtrauma na ATM e hiperactividade dos músculos mastigatórios, podendo actuar como factor activante e/ou perpetuante da DTM. No entanto, a presença destes hábitos também é comum em pacientes assintomáticos, permanecendo a sua relação causa – efeito com a DTM dubitativa (Roda R *et al.*, 2007; Buescher J, 2007).

A relação entre hiper mobilidade articular e DTM também foi avaliada por vários estudos. Kavuncu e seus colaboradores, em 2006, avaliaram o risco de DTM em pacientes com hiper mobilidade sistémica e local da ATM. Os autores concluíram que ambas as situações poderão ter um papel na etiologia da DTM. Estes resultados contrastam com outros anteriormente publicados, por Conti e seus colaboradores, que não revelaram uma associação positiva entre desordens articulares e hiper mobilidade sistémica (LeResche L, 1997; Conti P, 2000; Roda R *et al.*, 2007; Oral K *et al.*, 2009).

Em 1969, Daniel Laskin propôs a teoria psicofisiológica para o desenvolvimento de dor miofascial, na qual o componente *stress* é definido como o factor causal major. De acordo com esta teoria, a existência de *stress* induz uma hiperactividade muscular, que leva a uma consequente fadiga dos músculos. A fadiga irá causar espasmos musculares, que têm como consequências: contractura muscular, desarmonia oclusal, alterações internas do disco articular e artrite degenerativa. Estes factores poderão levar

a uma alteração no padrão oclusal durante a mastigação, a qual constitui uma consequência, e não causa, de DTM. Hoje em dia, a associação entre depressão e *stress* e os diferentes sintomas físicos de DTM é amplamente reconhecido (Sipilä K *et al.*, 2001; Steed P & Wexler G, 2001; Yap A *et al.*, 2002; Yap A *et al.*, 2003).

Diferentes sintomas de DTM, especialmente a dor, também são vistos como factores causais e intensificadores no desenvolvimento de depressões e doenças psíquicas (Ferrando M, 2004; Roda R *et al.*, 2007; Oral K *et al.*, 2009).

Assim, para além da oclusão, são propostos e discutidos outros factores etiológicos para o desenvolvimento da DTM (ver anexo 3), conduzindo-nos assim para o actual conceito multifactorial da etiologia da DTM, onde não impera nenhum agente etiológico singular, pois a DTM, como se sabe, é um conceito que engloba várias desordens (Clark G, 1991; LeResche L, 1997; Oral K *et al.*, 2009).

2.2. Diagnóstico

O diagnóstico clínico de DTM tem-se baseado tradicionalmente nos dados recolhidos da história clínica e exame físico do paciente. Os sinais e sintomas mais comumente associados a DTM, e muitas vezes referidos como “*the classical triad*” são: (1) dor e sensibilidade na/em volta da ATM e nos músculos mastigatórios; (2) diminuição na amplitude dos movimentos mandibulares e (3) sons articulares. Uma variedade de outros sinais e sintomas como *tinnitus*, dor de cabeça, dor e rigidez nos músculos da região cervical e alteração no padrão de deglutição, também poderão estar presentes. Estes sinais e sintomas clínicos são avaliados por profissionais treinados, através de exames de rotina. No entanto, o conceito global de DTM como um termo que abarca diferentes doenças com processos fisiopatológicos distintos dificulta um correcto exame e diagnóstico do clínico sobre o estado patológico específico dos tecidos (Dworkin S & LeResche L, 1992; Clark G *et al.*, 1993; Feteih R, 2006; Gonçalves D *et al.*, 2010).

Ao longo dos anos, têm sido publicados vários estudos com o objectivo de determinar a prevalência de sinais e sintomas de DTM, em diferentes populações. Em 1993, Kanter e seus colaboradores, num estudo sobre a prevalência de sinais e sintomas de DTM numa amostra populacional de 6577 habitantes holandeses verificou que 21,5% percepcionava algum tipo de disfunção e 44,4% apresentava sinais e sintomas de DTM, através de um exame clínico que incluía: sons articulares e desvios e

sintomatologia dolorosa durante os movimentos mandibulares (Kanter R *et al.*, 1993; Bonjardim L *et al.*, 2005; Oliveira A *et al.*, 2006).

Goulet & Clark (1990) demonstraram que a diminuição na amplitude máxima de abertura bucal isenta de dor, com uma régua graduada em mm, constituía um sinal preditivo de DTM. No entanto, a presença de sons articulares não revelou por si só um sinal de DTM, pois encontrava-se presente com elevada frequência em indivíduos do grupo controlo. Este estudo também demonstrou que a sensibilidade à palpação dos músculos mastigatórios e, em menor grau, da ATM poderá ser avaliada reproduzivelmente se o examinador estiver devidamente calibrado para aplicar uma pressão *standard* num local de palpação *standard*. Finalmente revelaram ainda que a sensibilidade à palpação dos músculos mastigatórios poderá ser usada como método de diagnóstico de pacientes com e sem DTM, apresentando uma precisão de aproximadamente 80% (Murakami K & Clark, 1993).

Após um correcto exame clínico, que permite a distinção geral entre os diferentes grupos e subgrupos de DTM, poderá proceder-se a um diagnóstico mais exacto do tipo de patologia intra e extra-articular relativa a um determinado paciente com DTM. Neste sentido, a obtenção de imagens por ressonância magnética dos tecidos articulares, a inspecção directa por artroscopia e a análise química do líquido articular aspirado, constituem métodos bastante promissores para a definição das patologias intra-articulares (Dworkin S *et al.*, 1990; Murakami K & Clark, 1993; Buescher J, 2007).

2.3. Classificação

Em 1982, Welden E. Bell desenvolveu um sistema de classificação da DTM, que revelou ter grande utilidade clínica, como nenhum outro sistema criado até à data (Ver anexo 4). No entanto, o sistema apresentado por Bell demonstrava ter algumas falhas, pelo que nunca foi considerado como um “*gold standard*” para a DTM e seus subgrupos (Clark G *et al.*, 1993; Roda R *et al.*, 2007).

Em 1995, a *American Academy of Orofacial Pain* (AAOP) publicou um sistema de classificação (ver anexo 5), no qual a DTM se encontra dividida em duas principais categorias com base na origem anatómica da desordem: desordens articulares e desordens dos músculos mastigatórios (Buescher J, 2007).

Com base na classificação desenvolvida por Edmond L. Truelove e seus colaboradores (ver anexo 6), que contemplava o estabelecimento de critérios de diagnóstico para cada uma das diferentes categorias clínicas, Samuel Dworkin e Linda LeResche propuseram, um novo sistema de classificação conhecido como *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD)*. Os critérios de diagnóstico propostos poderão ser utilizados tanto para pesquisa clínica como em trabalhos epidemiológicos. O principal objectivo dos autores era maximizar a efectividade e minimizar a variabilidade dos métodos empregues no exame e parecer clínico. Este sistema compreende dois eixos de classificação: eixo I – aspectos clínicos da DTM –, o qual abrange três grupos (grupo I: alterações musculares; grupo II: alterações discais e grupo III: artralgia, artrite e artrose) e eixo II – dor e condição psicológica do paciente –. Os critérios de classificação do eixo II incluem a avaliação do grau de incapacidade e intensidade da dor, da existência e grau de depressão e das limitações relacionadas com a função mandibular (Dworkin S *et al.*, 1990; Dworkin S & LeResche L, 1992; Clark G *et al.*, 1993; Roda R *et al.*, 2007).

Este sistema de classificação representa uma contribuição bastante relevante, visto que pela primeira vez são incluídos factores psicológicos nos critérios de diagnóstico, os quais são avaliados por métodos fidedignos e reproduzíveis (Roda R *et al.*, 2007).

2.4. Tratamento

A DTM inclui, por definição, uma variedade de condições associadas a sintomatologia dolorosa e disfunção da ATM e músculos mastigatórios. Cerca de 20% da população encontra-se afectada, dos quais 10% a 20% procuram tratamento. Para a maioria dos pacientes a sintomatologia associada à DTM aumenta com o decorrer do tempo, independentemente da presença ou não de tratamento (Medlicott M & Harris S, 2006; Buescher J, 2007).

As recomendações para o tratamento de DTM variam desde tratamentos reversíveis, como fisioterapia, a tratamentos irreversíveis e invasivos, como restaurações dentárias e cirurgia articular. Numa abordagem inicial, deverão ser sempre recomendadas terapias reversíveis, conservadoras e não invasivas. Através dos resultados obtidos na primeira fase de tratamento, o clínico irá determinar a necessidade de tratamentos mais agressivos e irreversíveis. Intervenções invasivas que alterem a

anatomia e invadam a integridade do espaço articular, apresentam elevado risco de dano na ATM, devendo, por isso, ser evitadas (Truelove E *et al.*, 2006; Buescher J, 2007).

Sendo assim, a realização de tratamentos não invasivos e de auto-cuidado constituem uma boa opção (ver anexo 8), a qual deverá ser sempre considerada, antes de qualquer tipo de terapia mais invasiva e permanente, como cirurgia e tratamento ortodôntico (Buescher J, 2007).

Medidas Comportamentais e de Auto-conhecimento

Independentemente dos restantes tratamentos administrados deverão ser sempre encorajadas terapias comportamentais e de auto-conhecimento a todos os pacientes. O fornecimento de alguns exercícios mandibulares simples, instruções comportamentais e de relaxamento muscular, são passos bastante importantes no tratamento de grande parte dos pacientes com sintomatologia recente ou intermitente. Os resultados provenientes deste tipo de intervenções revelam uma diminuição de dor relatada pelo paciente e à palpação e melhorias na amplitude de movimento e função articular (Truelove E *et al.*, 2006; Buescher J, 2007).

Fisioterapia

Um conjunto de técnicas fisioterapeutas como modalidades electrofísicas, exercícios terapêuticos e terapia manual, apresentam potencial de tratamento da DTM. Terapias electrofísicas incluem o tratamento com ultrassons, aplicação de calor, laser e estimulação nervosa eléctrica transcutânea (TENS). Os exercícios terapêuticos são realizados com o objectivo de aumentar a capacidade e coordenação muscular, diminuir a tensão muscular e aumentar a amplitude dos movimentos na região dos músculos mastigatórios e cervicais. As técnicas de terapia manual são comumente usadas para reduzir os níveis de dor e restaurar a mobilidade local, através de exercícios de alongamento e fortalecimento muscular. A acupunctura, como terapia alternativa, também poderá ser incluída neste tipo de tratamento. Actualmente não são reconhecidos os mecanismos exactos que estão na base desta modalidade, pensasse que poderão actuar como estimulantes para a produção de endorfinas, serotonina e acetilcolina ou como estimulantes nocivos levando a uma diminuição da dor local (Hillier C, 1985; McNeely M *et al.*, 2006; Medlicott M & Harris S, 2006).

Medicação

A administração de fármacos, similares aos usados para outras desordens músculo-esqueléticas, constitui uma opção de tratamento. A administração de paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides encontra-se indicada em casos de dor

aguda ou crónica. Em situações de espasmo muscular e bruxismo crónico, poderá estar indicada a administração de relaxantes musculares e, no caso de insucesso de terapias conservativas para relaxamento muscular, benzodiazepinas. A toma de antidepressivos tricíclicos também poderá estar recomendada em situações de sintomatologia dolorosa, principalmente se estiver relacionada com bruxismo nocturno (Zarb G & Carlsson G, 1979; Buescher J, 2007).

Injecções intra-articulares

A injeção intra-articular de anestésicos locais ou corticosteróides na ATM poderá ser usada como tratamento de patologias inflamatórias articulares. Este tratamento só deverá ser usado em exacerbações severas agudas ou quando o tratamento conservador se revelou insuficiente. A aplicação de anestésicos locais e toxina botulínica (*botox*) poderão ser usados em pontos gatilho e no tratamento de bruxismo crónico (Buescher J, 2007).

Terapia Oclusal

Apesar da teoria oclusal para o desenvolvimento de DTM continuar a ser um tema contraditório e pouco claro, a terapia oclusal reversível, através de aparelhos de interposição e a terapia oclusal permanente, através de ajustes oclusais, têm sido as principais formas de tratamento de DTM ao longo dos anos. Existem dois tipos de aparelhos de interposição: aparelhos oclusais e não-occlusais. Os aparelhos oclusais, também designados por aparelhos mio-relaxantes, levam a um relacionamento oclusal ideal entre a arcada superior e inferior e colocam os côndilos em relação com o disco articular numa posição músculo-esquelética estável. Os aparelhos não-occlusais colocam a mandíbula numa posição aberta, reduzem a tensão muscular e evitam os potenciais efeitos nefastos produzidos pelo *clenching* ou apertamento dentário. A terapia oclusal irreversível ou permanente pode ser realizada através de tratamento ortodôntico ou desgaste e ajustes dentários na espessura do esmalte (Henrikson T & Nilner M, 2003; Conti P *et al.*, 2006; Truelove E *et al.*, 2006; Buescher J, 2007).

Num estudo de 2004, a Cochrane Collaboration efectuou uma revisão sobre o tratamento de DTM através de ajustes oclusais permanentes e terapia com aparelhos de interposição. Concluiu que não existe evidência científica suficiente que suporte o uso, ou que seja contra o uso, de qualquer uma das terapias. Outros estudos têm sido realizados sobre estes tratamentos e que comparam os aparelhos oclusais com os não oclusais, não revelando diferenças significativas nos resultados a longo prazo. Assim, a terapia oclusal, reversível ou irreversível, como forma de tratamento primário de DTM,

continua por esclarecer, apesar de constituir uma forma de tratamento apropriada para este tipo de desordens (Wassell R *et al.*, 2006; Al-Ani M, 2004).

III. O USO DE ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO DA DTM

O uso de AH no tratamento de patologias articulares, como por exemplo na DTM, constitui uma das áreas de aplicação desta substância. A presença de AH no fluido sinovial contribui, em grande parte, para que este apresente excelentes propriedades reológicas, as quais vão estar assim dependentes da concentração e peso molecular de hialuronano nas articulações. Takahashi e seus colaboradores, em 2004, demonstraram que existe uma diminuição no peso molecular de AH do fluido sinovial de pacientes com DTM, a qual estará relacionada com possíveis reacções de despolimerização das cadeias de AH ou com uma inadequada biossíntese desta substância. Foi colocada ainda a hipótese de que a progressão da DTM estaria potenciada com a fragmentação de AH pois isto levaria a uma diminuição nas propriedades viscoelásticas e lubrificantes desta molécula, aumentando assim o *stress* mecânico gerado sobre os tecidos articulares. Para além deste, vários estudos revelam que em situações de patologia articular existe degradação e alteração das propriedades de AH, salientando-se um possível papel deste na fisiopatologia da doença articular (Axelsson S *et al.*, 1992; Murakami K *et al.*, 1998; Shibata *et al.*, 1998; Takahashi T *et al.*, 2004).

Sendo assim, foram desenvolvidos inúmeros estudos com o objectivo de determinar se a injeção intra-articular AH de elevado peso molecular poderá ser eficaz no tratamento de pacientes com DTM (ver anexo 8).

3.1. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e um grupo placebo

Em 1993, Bertolami e seus colaboradores, num ensaio clínico controlado, randomizado e duplamente cego, avaliaram a eficácia de AH no tratamento de determinadas desordens da ATM – deslocamento do disco com redução (DDCR); deslocamento do disco sem redução (DDSR) e patologia articular degenerativa (PAD). A amostra apresentava um total de 121 pacientes, dos quais 80 receberam injeção intra-articular de AH (grupo experimental): 35 com DDCR; 8 com DDSR e 37 com PAD e 41 injeção intra-articular de solução fisiológica salina (grupo controlo): 15 com DDCR; 6 com DDSR e 20 com PAD. A selecção dos pacientes foi feita com base nos seguintes critérios de inclusão: (1) idade mínima de 21 anos; (2) diagnóstico confirmado

de DDCR, ou DDSR, ou PAD; (3) disfunção severa estabelecida com base na escala de Helkimo e (4) ausência de resposta a tratamentos não invasivos prévios durante pelo menos 2 meses. Como forma de medição do grau de disfunção articular, antes e durante o tratamento, os autores usaram 2 índices propostos por Helkimo: (1) índice de anamnese, para descrição da percepção do paciente sobre o seu problema clínico e eficácia do tratamento e (2) índice clínico de disfunção, para determinar a condição funcional da ATM. A avaliação clínica após o tratamento foi realizada semanalmente durante o primeiro mês e mensalmente até aos 6 meses após as injeções. Obtiveram-se os seguintes resultados: (1) o grupo de pacientes tratados com AH com DDCR revela uma melhoria consistente e estatisticamente significativa na sintomatologia, quando comparado com o grupo placebo, sugerindo a eficácia de AH no tratamento desta desordem; (2) em pacientes com DDSR e tratados com AH, registou-se uma melhoria na sintomatologia em comparação com os valores pré-tratamento e durante o primeiro mês, após o tratamento com AH, em comparação com o grupo controlo. No entanto, após este período, o número de pacientes tornou-se insuficiente para se poder tirar conclusões significativas sobre a eficácia de AH e (3) em pacientes com PAD não se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos, experimental e controlo, sendo que, em ambos, também os resultados na sintomatologia melhoraram após o tratamento (Bertolami C *et al.*, 1993).

Num ensaio clínico controlado, randomizado e duplamente cego, Hepguler e seus colaboradores, em 2002, compararam a eficácia de injeções intra – articulares de AH com injeções intra-articulares de uma solução fisiológica salina placebo, em pacientes com DDCR. O total da amostra consistia em 38 pacientes com diagnóstico confirmado de DDCR, com idade superior a 21 anos e ausência de resposta a tratamentos não invasivos prévios durante pelo menos 2 meses. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos e sujeitos a duas injeções intra-articulares de AH (grupo experimental, n=19) e solução fisiológica salina placebo (grupo controlo, n=19), com intervalo entre ambas de uma semana. A avaliação clínica foi realizada antes da 1ª injeção e ao 1º e 6º mês após a última injeção. As medições da intensidade de sons e dor articular, foram realizadas através da escala visual analógica (EVA) e índice clínico de disfunção de Helkimo modificado e a intensidade da vibração da articulação durante a abertura e encerramento mandibular através de dois pequenos acelerómetros. No grupo experimental, todos os parâmetros clínicos avaliados, melhoraram significativamente no 1º e 6º mês, em comparação com os valores iniciais antes do

tratamento com AH. Por sua vez, no grupo controlo, tais medições não revelaram alterações significativas, excepto no que diz respeito à intensidade de dor, que melhorou no 1º e 6º mês. Segundo os autores, a injeção intra-articular de AH na ATM constitui um tratamento efectivo em pacientes diagnosticados com DDCR (Hepguler S *et al.*, 2002).

Em 2010, Tang e seus colaboradores, num ensaio clínico randomizado e duplamente cego, investigaram o efeito da injeção intra-articular de AH nos principais componentes do sistema activador do plasminogénio do fluido sinovial de ATM's com osteoartrite. Quarenta pacientes diagnosticados com osteoartrite na ATM, e com história de tratamento conservador sem sucesso, foram aleatoriamente divididos em 2 grupos (20 pacientes em cada grupo): o grupo AH, submetido a um ciclo de 5 injeções semanais de 1ml de AH, no compartimento superior da ATM e o grupo SS, o qual foi submetido a 5 injeções intra-articulares de uma solução salina fisiológica. Adicionalmente foram obtidas 20 amostras de fluido sinovial de voluntários sem sintomas de DTM. A recolha de fluido sinovial dos pacientes saudáveis e com osteoartrite foi realizada na fase pré-tratamento e uma semana após a última injeção, apenas nos pacientes com osteoartrite. Os níveis dos componentes do sistema activador do plasminogénio (uPA – uroquinase activadora do plasminogénio; uPAR – receptor da UPA e o PAI-1 – inibidor do activador do plasminogénio) foram avaliados, assim com a intensidade de dor articular relatada pelos pacientes, através da EVA. Obtiveram-se os seguintes resultados: níveis significativamente maiores na concentração dos componentes do sistema activador do plasminogénio, assim como na actividade de uPA, no fluido sinovial dos pacientes com osteoartrite comparativamente aos indivíduos saudáveis; diminuição significativa na actividade de uPA e nos níveis de uPA, uPAR e PAI-1, apenas nos pacientes submetidos a injeção de AH e uma correlação positiva entre a redução da intensidade de dor pela EVA e as alterações nos níveis de uPA e uPAR e actividade de uPA. Os autores concluem que os efeitos do AH nos componentes do sistema activador do plasminogénio revelam uma nova visão sobre um possível mecanismo a partir do qual o AH diminui os níveis de dor articular em pacientes com osteoartrite da ATM (Tang Y *et al.*, 2010).

3.2. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e um grupo observacional

Sato e seus colaboradores, em 1997, injectaram AH no compartimento superior da ATM de pacientes com DDSR. O objectivo era determinar se este poderia constituir um tratamento alternativo em pacientes com DDSR. Os critérios usados para inclusão dos 76 pacientes em estudo foram: (1) dor constante ou frequente na ATM ou amplitude máxima de abertura bucal (AMAB) de menos de 35 mm, no início do tratamento; (2) sem história de tratamento prévio da ATM e (3) disponibilidade para observação clínica dos sinais e sintomas durante um período de 6 meses, após o início do estudo. Dos 76 pacientes que faziam parte do estudo, 26 (grupo experimental) foram submetidos a uma lavagem inicial do compartimento superior da ATM com 1 ml de 1% de xilocaína, seguida de injeção de 1 ml de AH, depois de aspiração do líquido sinovial. Este procedimento foi realizado uma vez por semana, durante 5 semanas. O grupo controlo era constituído por 50 pacientes, que durante os 6 meses de estudo, foram submetidos apenas a observação clínica sem qualquer tipo de tratamento. No início do estudo e aos 3 e 6 meses de *follow-up*, foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: AMAB, medida com uma régua graduada em mm; sons articulares e sensibilidade da ATM e músculos mastigatórios, medidos por palpação. Obtiveram-se os seguintes resultados: aos 3 e 6 meses de *follow-up* a frequência de pacientes com sensibilidade na ATM, no grupo experimental, era significativamente menor em comparação com o grupo controlo; apesar de não existirem diferenças significativas nos valores de AMAB entre os dois grupos, a frequência de pacientes com AMAB de 35mm, ou mais, sem sensibilidade na ATM, revelou ser significativamente superior no grupo experimental aos 6 meses de *follow-up*; a frequência de pacientes com resolução clínica de sucesso, aos 6 meses de *follow-up*, também se verificou ser significativamente maior no grupo experimental. Qualquer outro parâmetro clínico avaliado não revelou diferença significativa entre grupos. Os autores concluem que o uso de AH parece ser um tratamento útil em pacientes com DDSR da ATM, apesar de reconhecerem a necessidade de estudos com períodos de *follow-up* maiores (Sato S *et al.*, 1997).

Com uma amostra total de 21 pacientes com DDSR e durante um *follow-up* médio de 17,8 meses, Sato e seus colaboradores, desenvolveram, em 1999, um estudo que tinha o objectivo de examinar a posição e morfologia do disco articular em pacientes com DDSR da ATM após injeção intra-articular de AH. Como grupo

controle, avaliaram, por ressonância magnética, a posição e morfologia do disco articular de 30 ATM's de 15 indivíduos sem sintomatologia passada ou presente de DTM. O grupo experimental era constituído por 21 pacientes, dos quais 22 ATM's foram avaliadas por ressonância magnética, após injeção semanal de AH no compartimento superior da ATM, durante 5 semanas. Como resultados houve uma melhoria nos sintomas clínicos avaliados e AMAB, durante o período de *follow-up*, apesar do deslocamento anterior e deformidade do disco articular se manter durante este período. Através dos resultados obtidos, os autores concluem que a injeção intra-articular de AH na ATM de pacientes com DDSR, constitui um tratamento que não altera a posição e morfologia do disco articular da ATM, apesar de melhorar os sinais e sintomas clínicos de DTM (Sato S *et al.*, 1999).

Sato e seus colaboradores, em 2001, num estudo retrospectivo de coorte, examinaram o efeito a longo prazo da injeção intra-articular de AH em pacientes com DDSR da ATM. Cento e trinta e seis pacientes diagnosticados com DDSR da ATM foram divididos em dois grupos: o grupo experimental, constituído por 60 pacientes submetidos a uma injeção semanal, durante 5 semanas, de AH na cavidade articular superior da ATM e o grupo controle, constituído por 76 pacientes sem qualquer tipo de tratamento, apenas em observação durante o estudo. Para fazer parte do estudo todos os pacientes teriam que apresentar: (1) dor frequente ou persistente na ATM e/ou (2) AMAB menor do que 35 mm na consulta avaliação inicial e (3) ausência de tratamento prévio na ATM. Na consulta inicial, e mensalmente durante os 2 anos de *follow-up*, foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: AMAB e movimentos de lateralidade e protrusão, com uma régua graduada em mm e sons articulares, dor na ATM e sensibilidade nos músculos mastigatórios, por palpação. É importante salientar que as variáveis idade, AMAB na consulta inicial, ângulo de inclinação posterior da eminência articular e alterações degenerativas ósseas do côndilo articular, foram avaliadas considerando o seu potencial de influência nos resultados clínicos. Para um *follow-up* de 2 anos, os resultados obtidos no grupo experimental (82,3% de resolução clínica) foram significativamente melhores em comparação com o grupo controle (64,7% de resolução clínica). Conclui-se neste estudo, que as 4 variáveis avaliadas não determinam os resultados obtidos, sendo a injeção intra-articular de AH na ATM o factor responsável pelos mesmos (Sato S *et al.*, 2001).

Nesse mesmo ano, Sato e seus colaboradores, num estudo retrospectivo de coorte, examinaram o efeito da injeção intra-articular de AH na ATM e de

determinadas variáveis nos resultados clínicos de pacientes com DDSR da ATM. Na consulta de avaliação inicial e aos 12 meses de *follow-up* foram registados e avaliados os seguintes parâmetros clínicos: sexo, idade, AMAB, sintomatologia dolorosa associada à ATM, sons articulares, sensibilidade nos músculos mastigatórios, duração do bloqueio articular (intervalo de tempo desde a limitação de abertura bucal sem estalido articular até à consulta inicial de avaliação), relações oclusais de intercuspidação (overjet, overbite, mordida aberta anterior e mordida cruzada), ângulo de inclinação posterior da eminência articular e alterações degenerativas ósseas do côndilo articular. Dos 121 pacientes diagnosticados com DDSR da ATM, 59 constituíram o grupo experimental sujeito a uma injeção intra-articular de AH durante 5 semanas e 62 o grupo controlo, ausente de qualquer tipo de tratamento. Após a correcção de possíveis efeitos das variáveis clínicas sobre os resultados do estudo, verificou-se que a injeção intra-articular de AH na cavidade articular da ATM conduz a resultados clínicos significativamente melhores (81% de resolução clínica favorável) em comparação com o grupo controlo (61% de resolução clínica favorável). Pacientes com bloqueio articular durante menos de 3 meses, AMAB superior ou igual a 30 mm e com um ângulo de inclinação posterior da eminência articular superior ou igual a 45° na consulta de avaliação inicial, apresentavam uma probabilidade superior de obter resultados mais favoráveis (Sato S *et al.*, 2001).

Em 2002, Sato e seus colaboradores, desenvolveram um estudo, com um *follow-up* médio de 19 meses, que avaliava as propriedades electromiográficas do movimento de mastigação antes e depois do tratamento de pacientes com DDSR da ATM. Vinte pacientes diagnosticados com DDSR da ATM, foram submetidos a uma injeção semanal, durante 5 semanas, de AH (grupo experimental). Vinte e três indivíduos, sem qualquer tipo de sinal ou sintoma, passado ou presente, de DTM, constituíram o grupo controlo. A injeção intra-articular de AH resultou num aumento da AMAB, distância de protrusão e excursão lateral para o lado afectado e não afectado e diminuição do número de pacientes com queixa de dor articular e muscular. De acordo com a avaliação electromiográfica, a injeção intra-articular de AH, levou a que os valores de duração de contracção, de latência e ciclo de tempo durante o movimento de mastigação, se tornassem próximos aos registados no grupo controlo (Sato S *et al.*, 2002).

3.3. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e valores pré-injeção

Yeung e seus colaboradores, em 2006, desenvolveram um estudo com o objectivo de avaliar o efeito terapêutico a curto prazo da injeção intra-articular de AH em pacientes com diagnóstico confirmado, por ressonância magnética, de DDSR da ATM. Vinte e sete pacientes com DDSR, com sintomatologia dolorosa à mastigação, sons articulares, limitação da abertura bucal e sem resposta ao tratamento conservador, foram submetidos a 2 injeções intra-articulares de AH (2 ml, com 2 semanas de intervalo entre ambas) na cavidade articular superior da ATM afectada. Na consulta inicial, na 1ª e 2ª semana (antes da 2ª injeção), na 3ª e 4ª semana e ao 3º e 6º mês de *follow-up* foram avaliados os seguintes parâmetros: AMAB, movimentos de excursão lateral da mandíbula, dor articular em repouso e à mastigação e a presença de estalidos e sons articulares na ATM afectada. Obteve-se uma diminuição estatisticamente significativa na intensidade de dor articular e prevalência de estalidos articulares, em comparação com os valores pré-operatórios. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de AMAB, movimentos de excursão lateral da mandíbula e sons articulares na ATM afectada. Os autores concluíram que a administração intra-articular de AH revela ser um método terapêutico seguro e efectivo no tratamento de pacientes com DDSR da ATM (Yeung R *et al.*, 2006).

Em 2009, num estudo controlado e randomizado, Long e seus colaboradores, compararam os resultados clínicos obtidos após a injeção intra-articular de AH no compartimento superior e inferior da ATM de pacientes com DDSR. Cento e vinte pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos experimentais: (1) 3 injeções de AH no compartimento superior da ATM e (2) 3 injeções de AH no compartimento inferior da ATM. Cada injeção foi administrada com 14 dias de intervalo, e a severidade dos sintomas avaliada numa fase pré-tratamento e aos 3 e 6 meses de *follow-up* após a última injeção. Do total da amostra apenas 50 pacientes do grupo (1) e 54 do grupo (2) sujeitaram-se a uma nova avaliação aos 3 e 6 meses de *follow-up*. Os parâmetros clínicos usados para avaliação foram: (1) AMAB, medida com uma régua graduada em mm; (2) intensidade de dor muscular e articular, medida através da EVA e (3) grau de disfunção articular, medido através do índice clínico de disfunção de Helkimo modificado. Este estudo revela que a injeção de AH no compartimento superior e inferior da ATM, como forma de tratamento de DDSR da ATM, conduz a

uma melhoria significativa nos valores de AMAB, EVA e índice de Helkimo para um *follow-up* de 3 e 6 meses (Long X *et al.*, 2009).

3.4. Comparação entre a injeção intra-articular de AH e corticosteróides

Num ensaio clínico controlado, randomizado e duplamente cego, Kopp e seus colaboradores, em 1991, avaliaram o efeito a curto prazo (*follow-up* de 4 semanas) da injeção intra-articular de AH na ATM de pacientes com diagnóstico confirmado de artrite reumatóide e compararam esses resultados com os obtidos pela administração de solução salina e corticosteróides (CO). Os 41 pacientes diagnosticados com artrite reumatóide foram aleatoriamente divididos em 3 grupos e submetidos a duas injeções intra-articulares, com 2 semanas de intervalo entre ambas, de AH (n=14), CO (n=14) e solução salina (n=13). Recorrendo a um exame clínico de rotina, a um questionário de resposta múltipla, à EVA e ao índice clínico de disfunção de Helkimo foi examinado um conjunto de parâmetros clínicos (AMAB, presença de dor durante os movimentos mandibulares, desvio/deflexão da mandíbula durante a abertura bucal, sensibilidade à palpação da ATM e músculos mastigatórios, presença de estalidos e crepitação da ATM e de tumefacção dos tecidos moles em redor da ATM) e avaliado o grau e severidade de dor e disfunção articular na consulta inicial pré-tratamento e 4 semanas após a última injeção. Os sintomas relatados na consulta de *follow-up*, quando comparados com os descritos na consulta pré-tratamento, melhoraram em 10 dos 14 pacientes tratados com AH, 13 dos 14 tratados com CO e em 9 dos 13 pacientes do grupo placebo. De acordo com a EVA verificou-se uma redução média de sintomas de 11 mm no grupo AH, 34 mm no grupo CO e 8 mm no grupo placebo, por sua vez, segundo o índice clínico de disfunção de Helkimo houve uma diminuição média de 5 unidades no grupo tratado com AH e placebo e de 6 unidades no grupo tratado com CO. Os valores de AMAB aumentaram significativamente nos grupos tratados com AH e CO, e o número de pacientes com sensibilidade à palpação lateral e posterior da ATM e de regiões musculares com sensibilidade diminuíram nos 3 grupos de estudo. Os autores concluíram que a administração intra-articular de AH na ATM de pacientes com artrite reumatóide crónica, conduz a uma melhoria nos sintomas e sinais clínicos desta patologia na ATM, apesar dos melhores resultados verificados pela administração de CO (Kopp S *et al.*, 1991).

Já em 1985, Kopp e seus colaboradores, tinham realizado um ensaio clínico controlado, randomizado e duplamente cego comparando o efeito a curto prazo (*follow-*

up de 4 semanas) da injeção intra-articular de AH com a de CO. A amostra consistia num total de 33 pacientes com dor localizada na ATM, durante um período mínimo de 6 meses, sensibilidade à palpação da ATM e ausência de resposta a tratamentos não invasivos prévios. Os 33 pacientes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos experimentais: o grupo AH (n=18), o qual foi submetido a 2 injeções de AH no compartimento superior da ATM, com 2 semanas de intervalo entre ambas, e o grupo CO (n=15), submetidos a 2 injeções intra-articulares de CO. Na primeira (1ª injeção), segunda (2ª injeção, após 2 semanas) e terceira consulta (4 semanas após a 2ª injeção) foram examinados e avaliados os sinais e sintomas clínicos de DTM, através de um exame clínico de rotina, de um questionário de resposta múltipla, da EVA e do índice clínico de disfunção de Helkimo. Dos 18 pacientes que constituíam o grupo AH, 13 apresentaram melhoria significativa nos sintomas de DTM, sendo que no grupo CO apenas 9 dos 15 referiram diminuição nos sintomas. Segunda a EVA houve uma diminuição significativa de 30% no grupo AH e 40% no grupo CO, em relação ao índice clínico de disfunção de Helkimo em ambos os grupos houve uma melhoria nos resultados em 13 pacientes. Na avaliação da sensibilidade à palpação da ATM, verificou-se uma redução significativa nos 2 grupos, enquanto a sensibilidade à palpação dos músculos mastigatórios apenas diminuiu significativamente no grupo CO. Os autores não encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos experimentais no que diz respeito aos seus efeitos nos sinais e sintomas clínicos de DTM (Kopp S *et al.*, 1985).

Dois anos mais tarde, em 1987, Kopp e seus colaboradores, num estudo similar ao realizado em 1985, compararam o efeito a longo prazo da injeção intra-articular de AH e CO no compartimento superior da ATM, desta vez com um *follow-up* alargado de 24 meses. Os critérios de inclusão, a técnica usada para injeção dos medicamentos e os métodos e parâmetros para examinação e avaliação dos sinais e sintomas de DTM, foram idênticos aos usados no estudo de 1985. Inicialmente a amostra apresentava um total de 33 pacientes, no entanto, com o decorrer do estudo apenas 23 pacientes se mantiveram até aos 2 anos de *follow-up*. Foram aleatoriamente formados 2 grupos: o grupo AH (n=13) e o grupo CO (n=10). Cada paciente foi submetido a 2 injeções intra-articulares de AH ou CO (visita 1 e 2), com 2 semanas de intervalo. Quatro semanas após a última injeção os pacientes eram novamente examinados e, caso não houvesse uma evolução positiva na sintomatologia, era-lhes apresentada a hipótese de injeção do medicamento alternativo (visita 3). O procedimento com a medicação alternativa foi

novamente repetido para esses pacientes (visita 4, 5 e 6). O *follow-up* foi realizado um ano (visita 7) e 2 anos (visita 8) após a visita 6. Obteve-se uma melhoria significativa em todos os parâmetros avaliados nos 2 grupos, excepto no grupo AH, no qual não houve alteração significativa na AMAB e crepitações e no grupo CO, no qual não houve alteração significativa na sensibilidade à palpação dos músculos mastigatórios e crepitações. A única diferença estatisticamente significativa encontrada entre os dois grupos foi nos valores de disfunção subjectivos no 1º ano de *follow-up*, os quais se apresentavam reduzidos apenas no grupo CO (Kopp S *et al.*, 1987).

Num ensaio clínico randomizado, cego e prospectivo, Møystad e seus colaboradores, em 2008, compararam e avaliaram, através de exames de tomografia computadorizada, as alterações ósseas na ATM de pacientes com osteoartrite após injeção intra-articular de AH ou CO. Usaram os seguintes critérios de inclusão: pacientes com idade mínima de 20 anos; dor subjectiva na ATM em repouso ou em função durante um período de mais de um ano; movimentos mandibulares limitados e evidência radiográfica de osteoartrite da ATM, como erosão, achatamento, esclerose e/ou osteofitos, do côndilo e/ou fossa articular. Quarenta pacientes preenchem os critérios de inclusão, sendo o total da amostra aleatoriamente dividida em 2 grupos: o grupo AH (n=20), submetido a 2 injeções intra-articulares de AH na ATM com sintomatologia mais dolorosa e o grupo CO (n=20) submetido a tratamento com CO. Dos 17 pacientes do grupo AH presentes aos 6 meses de *follow-up*: 6 apresentaram progressão das alterações ósseas, 5 regressão e 6 não sofreram alterações; dos 19 pacientes do grupo CO avaliados após os 6 meses de *follow-up*: 7 revelaram progressão nas alterações ósseas; 4 regressão e 8 não sofreram alterações. Os autores concluíram que o tratamento de osteoartrite da ATM com AH ou CO poderá resultar tanto na progressão, como na regressão ou não alteração dos defeitos ósseos existentes, não existindo diferença significativa entre os 2 grupos (Møystad A *et al.*, 2008).

IV. O USO DE ÁCIDO HIALURÓNICO COMO COADJUVANTE DE OUTROS TRATAMENTOS DA DTM

O procedimento cirúrgico de artroscopia da ATM apresenta um potencial de dano iatrogénico das estruturas intracapsulares durante a introdução dos instrumentos e manipulação dos tecidos. Em 1989, Joseph McCain e seus colaboradores, realizaram um estudo clínico controlado, randomizado e cego, com o objectivo de determinar a

segurança e eficácia do uso de uma solução viscoelástica de AH na artroscopia da ATM. Dos 33 pacientes incluídos no estudo, 22 foram submetidos a artroscopia de ambas as ATM's, deste modo foram realizados 55 procedimentos cirúrgicos. O total da amostra foi aleatoriamente dividido em 2 grupos: grupo experimental (n=33), submetido a artroscopia com solução viscoelástica de AH e o grupo controlo (n=22) submetido a artroscopia apenas com solução salina de Ringer. Na consulta inicial e 1,4 e 8 semanas após a cirurgia foram avaliados e registados os seguintes parâmetros: dor muscular e articular à palpação; amplitude do movimento vertical e lateral da mandíbula; presença de sons articulares; restrições alimentares; medicação tomada pelo paciente; uso de aparelhos intra-orais e qualquer tipo de achado radiográfico anormal. Foram avaliados, pelos cirurgiões que realizaram as artroscopias, vários parâmetros clínicos que determinaram a eficácia dos dois métodos: eficácia dos instrumentos, qualidade e visualização da imagem artroscópica e o de detritos, de hemorragia intracapsular e desbridamento tecidual. O uso de AH obteve resultados significativamente melhores na avaliação sobre a eficácia deste método comparativamente ao grupo controlo. Os parâmetros clínicos avaliados melhoraram em 19 ATM's (63%) do grupo AH e em 15 ATM's (81%) do grupo controlo. Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos nos valores de abertura bucal, amplitude de movimentos e sensibilidade à palpação muscular e articular. Não foi registado complicações a curto e longo prazo do uso de AH. Destes resultados, obteve-se que o uso de AH durante a realização de artroscopias da ATM constitui um método completamente seguro e eficiente (McCain J *et al.*, 1989).

Num ensaio clínico controlado, randomizado e cego, Alpaslan & Alpaslan, em 2001, avaliaram a eficácia da artrocentese da ATM com e sem a injeção concomitante de AH em pacientes com DTM. Foram examinadas 41 articulações, de 31 pacientes com DTM – 19 ATM's com DDCR e 22 ATM's com *closed lock*. A amostra foi aleatoriamente dividida em dois grupos: (1) grupo submetido a artrocentese e uma injeção intra-articular adicional de AH e (2) grupo onde apenas foi realizada artrocentese. Ambos os grupos apresentavam pacientes com diagnóstico confirmado de DDCR e *closed lock*. No início do estudo, imediatamente após artrocentese e no 1º dia e 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 9º, 12º, 18º e 24º mês de *follow-up*, foram avaliados e registados os seguintes parâmetros clínicos: AMAB; movimentos de lateralidade mandibular; intensidade de dor articular; função mandibular e sons articulares. Obtiveram-se os seguintes resultados: (1) aumento nos valores de AMAB, movimentos mandibulares e função mandibular em ambos os grupos, no entanto, apenas o grupo submetido a

injecção de AH obteve aumento estatisticamente significativo; os pacientes com *closed lock* tiveram um aumento significativamente maior do que os que apresentavam DDCR para os valores de AMAB e movimento mandibulares; (2) a intensidade de dor diminuiu significativamente apenas no grupo 1, entre os 2 e 24 meses de *follow-up*; (3) os sons articulares diminuíram significativamente apenas no grupo submetido a artrocentese e AH. Os autores concluíram que a realização de artrocentese com injecção intra-articular de AH aparenta ser um método superior comparativamente à realização de artrocentese sem AH, especialmente em pacientes com *closed lock* (Alpaslan G & Alpaslan C, 2001).

Num outro estudo realizado no ano 2000, Alpaslan e seus colaboradores, avaliaram os valores de nitritos, nitratos e ácido tiobarbitúrico em 25 pacientes com DTM, dos quais 10 foram submetidos a artrocentese e 15 a uma injecção adicional de AH após artrocentese. Foram avaliados em todos os pacientes os seguintes parâmetros clínicos: AMAB; movimentos de lateralidade mandibular; intensidade de dor articular; função mandibular e sons articulares. Quinze dias após o procedimento cirúrgico, todos os pacientes, incluindo os que só foram submetidos a artrocentese, receberam uma injecção intra-articular de AH. As amostras de fluido sinovial foram obtidas na 1ª consulta após artrocentese e 15 dias mais tarde após injecção intra-articular de AH. Em ambos os grupos verificou-se uma melhoria nos sinais e sintomas clínicos avaliados, no entanto, os níveis de nitritos, nitratos e ácido tiobarbitúrico apenas diminuíram significativamente com a injecção de AH após artrocentese (Alpaslan C *et al.*, 2000).

Em 2007, Guarda-Nardini e seus colaboradores, realizaram um estudo observacional prospectivo que avaliava a eficácia da injecção intra-articular de AH após artrocentese, como forma de tratamento de ATM's com osteoartrite. Vinte e cinco pacientes foram diagnosticados com osteoartrite e submetidos a um ciclo de 5 artrocenteses com injecção concomitante de 1 ml de AH. Numa fase pré-tratamento, nas 5 semanas de tratamento e durante o período de *follow-up* (1ª semana, 1º, 3º e 6º mês e 1 ano após o último tratamento), um conjunto de 6 parâmetros clínicos foi avaliado: dor em repouso e à mastigação; eficácia mastigatória; AMAB assistida e não assistida; limitações funcionais durante os movimentos mandibulares; eficácia subjectiva e tolerabilidade do tratamento. A análise dos resultados revela progresso em todos os parâmetros clínicos avaliados durante o período de *follow-up*. As melhorias registadas comparativamente aos valores pré-tratamento mantiveram-se de forma significativa até

ao fim do *follow-up*, particularmente para os valores de eficiência mastigatória e dor à mastigação (Nardini L *et al.*, 2007).

Num estudo anterior, em 2002, Guarda-Nardini e seus colaboradores, já tinham realizado uma avaliação bastante semelhante ao estudo de 2007. Dez pacientes (15 ATM's) com PAD foram submetidos a um ciclo de 5 artrocenteses com injeção intra-articular de AH. Os mesmos parâmetros clínicos foram avaliados, no entanto, durante um *follow-up* mais reduzido de 6 meses (1,3 e 6 meses). Através de uma análise estatística dos resultados obtidos verificou-se uma melhoria significativa em todos os parâmetros clínicos avaliados, durante o período de *follow-up*. Os autores concluem que a artrocentese concomitantemente com a injeção de AH constitui um método válido no tratamento de patologias articulares degenerativas da ATM (Nardini L *et al.*, 2002).

Num ensaio clínico aberto com uma amostra total de 76 pacientes com osteoartrite da ATM, Manfredini e seus colaboradores avaliaram, em 2009, os resultados do tratamento destes pacientes com artrocentese e injeção intra-articular conjunta de AH. Este estudo usou o mesmo método de tratamento e avaliou 5 dos 6 parâmetros (excepto a tolerabilidade ao tratamento) avaliados por Guarda-Nardini, nos seus estudos de 2002 e 2007. Verificou-se uma marcada melhoria para todos os parâmetros clínicos, durante a fase de tratamento e período de *follow-up* (Manfredini D *et al.*, 2009).

Num estudo de 2003, a Cochrane Collaboration realizou uma revisão literária sobre o uso do AH no tratamento da DTM, concluindo que existe uma melhoria a longo prazo nos sinais e sintomas de DTM, sendo no entanto necessária a realização de mais estudos científicos de elevada qualidade e validade (Shi Z *et al.*, 2003).

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A molécula de AH constitui o principal componente natural do fluido sinovial e, apesar de apresentar uma grande importância na lubrificação articular, o mecanismo através do qual a molécula de AH induz melhorias em pacientes com patologia articular não se encontra completamente esclarecido.

São vários os estudos encontrados na literatura sobre o uso de AH no tratamento da DTM, sendo esta molécula comparada a grupos placebo, a CO e associada a outros tipos de tratamentos como a artroscopia e artrocentese.

Dos estudos que estabelecem comparação entre a injeção intra-articular de AH e grupo placebo ou observacionais salientam-se quatro estudos de grande qualidade: o de Kopp (1991), o de Bertolami (1993), o de Hepguler (2002) e o de Tang (2010). Todos os estudos revelam uma melhoria nos sinais e sintomas de DTM analisados, sendo recomendada a aplicação de AH em pacientes com DDCR e DDSR.

Quando comparado o efeito da injeção intra-articular de AH com a de CO em pacientes com DTM, obtém-se resultados positivos e semelhantes nos sinais, sintomas e condições gerais da desordem a curto e longo-prazo. Salientam-se os estudos de elevada qualidade desenvolvidos por Kopp e seus colaboradores, em 1985 e 1991. De entre os estudos avaliados apenas o de Møystad (2008) não revelou melhorias nos sinais e sintomas de DTM, concluindo este autor que o tratamento de osteoartrite da ATM com AH ou CO poderá resultar tanto na progressão, como na regressão ou não alteração dos defeitos ósseos existentes.

Em relação aos seis estudos encontrados na literatura sobre o uso de AH associado a procedimentos cirúrgicos de artroscopia e artrocentese, salientam-se dois estudos com relevância e elevada qualidade científica: o de McCain, em 1989 e o de Alpaslan, em 2001. O estudo de McCain conclui que, apesar de não existir melhorias significativas na sintomatologia avaliada comparativamente ao grupo placebo, os benefícios que advém do uso de AH durante a técnica cirúrgica de artroscopia tornam indicado a associação entre estas duas técnicas. Por outro lado, Alpaslan demonstrou que a realização de artrocentese associada à injeção intra-articular de AH revela ser um método superior comparativamente à realização de artrocentese sem AH. Os restantes estudos revelam um progresso positivo dos sinais e sintomas de DTM, ao realizar-se como tratamento a técnica cirúrgica de artrocentese e injeção concomitante de AH.

O mecanismo exacto pelo qual a molécula de AH induz uma melhoria nos sinais e sintomas de DTM permanece por esclarecer. No entanto, são propostas algumas teorias tendo por base as suas propriedades e efeito na ATM: acção mecânica – pela lubrificação da articulação, aumento da viscosidade do fluido sinovial e diminuição do *stress* mecânico sobre a ATM que leva a uma interrupção do ciclo de obstrução e/ou trauma em situações de patologia articular e acção metabólica – pela lubrificação da cartilagem e porção avascular do disco articular; protecção da superfície cartilágnea contra o desgaste e diminuição dos níveis de mediadores inflamatórios, presentes em situações de sintomatologia dolorosa (Sato S *et al.*, 1997; Hepguler S *et al.*, 2002; Takahashi T *et al.*, 2004; Francolí J *et al.*, 2010).

O estudo desenvolvido por Tang e seus colaboradores, em 2010, é um exemplo da possível acção metabólica do AH em patologia articular. A injeção intra-articular de AH em pacientes com osteoartrite levou à diminuição dos valores dos principais componentes do sistema activador do plasminogénio, os quais estão envolvidos na patogénese de reabsorção da cartilagem e osso da ATM.

Sendo assim conclui-se que a injeção intra-articular de AH em pacientes com DTM poderá conduzir a uma melhoria nos sinais e sintomas clínicos desta desordem. No entanto, são necessários mais estudos com validade e reprodutibilidade, com um adequado tamanho de amostras e variáveis de estudo concisas e objectivas, incluindo a qualidade de vida, pois só assim se poderá chegar a conclusões firmes sobre o verdadeiro efeito terapêutico desta substância nas diferentes condições clínicas de DTM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Ani M, Davies S, Gray R, Sloan P, Glenny A. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; 1(CD002778).
2. Alpaslan G, Alpaslan C. Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59:613-8.
3. Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan G, Güner B, Yis M, Erbaş D. Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89:686-90.
4. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. Glycosaminoglycans in normal and osteoarthrotic human temporomandibular joint disks. *Acta Odontol Scand*. 1992; 50: 113-19.
5. Bansal J, Kedige S, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res*. 2010; 21(4): 575-8.
6. Bertolami C, Gay T, Clark G, Rendell J, Shetty V, Liu C, Swann D. Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51:232-42.
7. Bonjardim L, Gavião M, Pereira L, Castelo P, Garcia R. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res*. 2005; 19(2):93-8.
8. Brown T, Laurent U, Fraser J. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Experimental Physiology*. 1991; 76:125-134.
9. Buescher J. Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*. 2007 Nov; 76(10):1477-82.
10. Clark G. Etiologic theory and the prevention of temporomandibular disorders. *Adv Dent Res*. 1991 Dec; 5:60-6.
11. Clark G, Delcanho R, Goulet J. The utility and validity of current diagnostic procedures for defining temporomandibular disorder patients. *Adv Dent Res*. 1993 Aug; 7(2):97-112.

12. Conti P, Miranda J, Araujo C. Relationship between systematic joint laxity, TMJ hypertranslation, and intra-articular disorders. *The journal of craniomandibular practice*. 2000 Jul; 18(3):192-7.
13. Conti P, Santos C, Kogawa E, Conti A, Araujo C. The treatment of painful temporomandibular joint with oral splints. A randomized clinical trial. *JADA*. 2006 Aug; 137:1108-14.
14. Dworkin S, LeResche L, Korff M. Diagnostic studies of temporomandibular disorders: Challenges from an epidemiologic perspective. *Anesth Prog* 1990; 37:141-54.
15. Dworkin S, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examination and specifications, critique. *Journal of craniomandibular disorders: facial & oral pain*. 1992; 6(4):301-55.
16. Edwards J, Levick R, Schumacher R, Simkin P, Henderson B. Second international meeting on synovium. Cell biology, physiology and pathology. *Annals of the rheumatic diseases*. 1995; 54:389-91.
17. Edwards J, Wilkinson L, Jones H, Soothill P, Henderson K, Worrall J, Pitsillides A. The formation of human synovial joint cavities: a possible role for hyaluronan and CD44 in altered interzone cohesion. *J Anat*. 1994; 185: 355-67.
18. Feteih R. Signs and symptoms of temporomandibular disorders and oral parafunctions in urban Saudi Arabian adolescents: a research report. *Head & Face Medicine*. 2006 Aug; 2:25-31.
19. Ferrando M, Andreu Y, Galdón M, Durá E, Poveda R, Bagán J. Psychological variables and temporomandibular disorders: Distress, coping, and personality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98:153-60.
20. Francolí J, Delgado E, 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 Jul; 15(4):e644-8.
21. Gonçalves D, Fabbro A, Campos J, Bigal M, Speciali J. Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. *Journal of orofacial pain*. 2010; 24(3):270-8.
22. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103:e14-e22.

23. Guarda-Nardini L, Tito R, Staffieri A, Beltrame A. Treatment of patients with arthrosis of the temporomandibular joint by infiltration of sodium hyaluronate: a preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002; 259:279-84.
24. Hardingham T, Fosang A. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J.* 1992; 6:861-70.
25. Heinegård D, Oldberg Å. Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *FASEB J.* 1989; 3:2042-51.
26. Henrikson T, Nilner M. Temporomandibular disorders, occlusion and orthodontic treatment. *Journal of orthodontics.* 2003; 30:129-37.
27. Hepguler S, Akkoc Y, Pehlivant M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, Ozpinar B. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2002; 29:80-6.
28. Higashide T, Sugiyama K. Use of viscoelastic substance in ophthalmic surgery – focus on sodium hyaluronate. *Clinical Ophthalmology.* 2008; 2(1): 21-30.
29. Hiller C. Temporomandibular joint dysfunction: a dental overview. *Can Fam Physician.* 1985; 31:549-55.
30. Kanter R, Truin G, Burgersdijk R, Hof M, Battistuzzi P, Kalsbeek H, Kayser A. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res.* 1993 Nov; 72(11):1509-18.
31. Klasser G, Greene C. The changing field of temporomandibular disorders: What dentists need to know. *JCDA.* 2009 Feb; 75(1):49-53.
32. Knudson C, Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J.* 1993; 7:1233-41.
33. Kopp S, Akerman S, Nilner M. Short-term effects of intra-articular sodium hyaluronate, glucocorticoid, and saline injections on rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain.* 1991; 5:231-8.
34. Kopp S, Carlsson G, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45:929-35.
35. Kopp S, Wenneberg B, Haraldson T, Carlsson G. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on

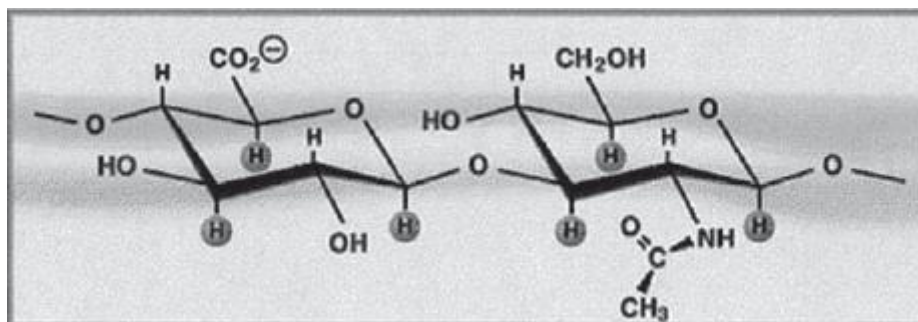
- temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43:429-35.
36. Laskin D. Temporomandibular disorders. A term past its time? *JADA.* 2008 Fev; 139:124-8.
 37. Laurent T, Fraser J. Hyaluronan. *The FASEB Journal.* 1992; 6: 2397-404.
 38. Laurent T, Laurent U, Fraser J. Functions of hyaluronan. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1995; 54: 429-32.
 39. Laurent T, Laurent U, Fraser J. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunology and Cell Biology.* 1996; 74:A1-A7.
 40. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997; 8(3):291-305.
 41. Long X, Chen G, Cheng A, Cheng Y, Deng M, Cai H, Meng Q. 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* 2009; 67:357-61.
 42. Manfredini D, Bonnini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint osteoarthritis: na open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2009; 38:827-34.
 43. McCain J, Balazs E, Rua H. Preliminary studies on the use of a viscoelastic solution in arthroscopic surgery of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47:1161-8.
 44. McDonald J, Levick J. Effect of intra-articular hyaluronan on pressure-flow relation across synovium in anaesthetized rabbits. *Journal of physiology.* 1995; 485(1):179-93.
 45. McNeely M, Olivo S, Magee D. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Physical Therapy.* 2006 May; 86(5):710-25.
 46. Medlicott M, Harris S. A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Physical Therapy.* 2006 Jul; 86(7):955-73.

47. Meng Q, Long X. A hypothetical biological synovial fluid for treatment of temporomandibular joint disease. *Medical Hypotheses*. 2008; 70:835-37.
48. Møystad A, Knutsen B, Bjørnland T. Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105: e53-e60.
49. Murakami K, Clark. Diagnosis of intracapsular pathology associated with temporomandibular joint disorders. *Adv Dent Res*. 1993 Aug; 7(2):120-126.
50. Murakami K, Shibata T, Kubota E, Maeda H. Intra-articular levels of prostaglandin E₂, hyaluronic acid, and chondroitin-4 and -6 sulfates in the temporomandibular joint synovial fluid of patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56: 199-203.
51. Okeson J. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 4ª ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2000.
52. Oliveira A, Dias E, Contato R, Berzin F. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorder in Brazilian college students. *Braz Oral Res*. 2006; 20(1):3-7.
53. Oral K, Küçük B, Ebeoğlu B, Dinçer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. *AĞRI*. 2009; 21(3):89-94.
54. Rahemtulla F. Proteoglycans of Oral Tissues. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1992; 3(1/2): 135-62.
55. Roda R, Bagán J, Fernández J, Bazán S, Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E292-8.
56. Sato S, Goto S, Kasahara T, Kawamura H, Motegi K. Effect of pumping with injection of sodium hyaluronate and the others factors related to outcome in patients with non-reducing disk displacement of the temporomandibular joint. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2001; 30:194-8.
57. Sato S, Nasu F, Motegi K. Analysis of post-treatment electromyographs in patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2002; 29:1126-30.
58. Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, Kawamura H, Motegi K. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the

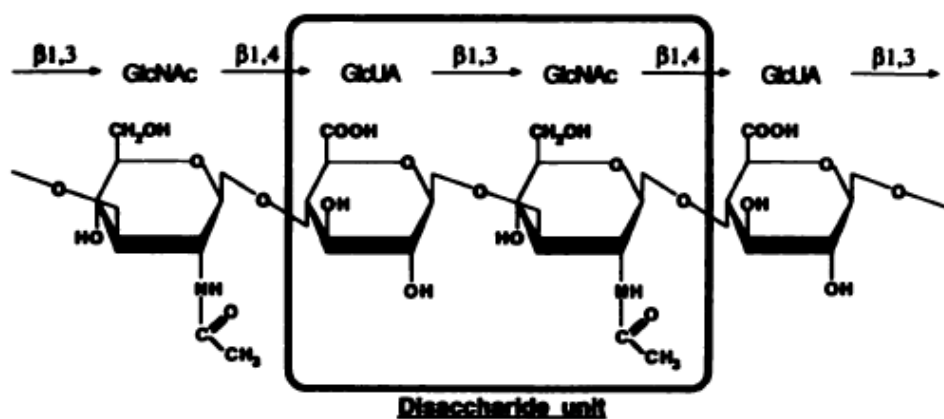
- temporomandibular joint: two-years follow-up. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2001; 29:89-93.
59. Sato S, Ohta M, Ohki H, Kawamura H, Motegi K. Effect of lavage with injection of sodium hyaluronate for patients with nonreducing disk displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 84:241-4.
60. Sato S, Sakamoto M, Kawamura H, Motegi K. Disc position and morphology in patients with nonreducing disk displacement treated by injection of sodium hyaluronate. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1999; 28:253-7.
61. Shi Z, Guo C, Awad M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2003; 1(CD002970).
62. Shibata T, Murakami K, Kubota E, Maeda H. Glycosaminoglycan components in temporomandibular joint synovial fluid as markers of joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56: 209-13.
63. Sipilä K, Veijola J, Jokelainen J, Järvelin M, Oikarinen K, Raustia A, Joukamaa M. Association of symptoms of TMD and orofacial pain with alexithymia: An epidemiological study of the northern Finland 1966 birth cohort. *The journal of craniomandibular practice*. 2001 Oct; 19(4):246-51.
64. Smedsrød B, Pertoft H, Gustafson S, Laurent T. Scavenger functions of the liver endothelial cell. *Biochem J*. 1990; 266:313-27.
65. Specks U, Mayer U, Nischt R, Spissinger T, Mann K, Timpl R, Engel J, Chu M. Structure of recombinant N-terminal globule of type VI collagen $\alpha 3$ chain and its binding to heparin and hyaluronan. *The EMBO journal*. 1992; 11(12):4281-90.
66. Steed P, Wexler G. Temporomandibular disorders-traumatic etiology vs. nontraumatic etiology: a clinical and methodological inquiry into symptomatology and treatment outcomes. *The journal of craniomandibular practice*. 2001 Jul; 19(3):188-94.
67. Strachan K, Smith P, Gardner L. Hyaluronate in rheumatology and orthopaedics. Is there a role? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1990; 49: 949-52.
68. Takahashi T, Tominaga K, Takano H, Ariyoshi W, Habu M, Fukuda J, Maeda H. A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33: 224-9.

69. Takeuchi K, Nakazawa M, Yamazaki H, Miyagawa Y, Ito T, Ishikawa F, Metoki T. Solid Hyaluronic Acid Film and the Prevention of Postoperative Fibrous Scar Formation in Experimental Animal Eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(4): 460-4.
70. Tallents R. Etiologic theory and prevention of temporomandibular joint disorders: reaction paper. *Adv Dent Res*. 1991 Dec; 5:67-8.
71. Tang Y, Zhu G, Hu L, Zheng M, Zhang J, Shi Z, Liang X. Effects of intra-articular administration of sodium hyaluronate on plasminogen activator system in temporomandibular joints with osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109:541-47.
72. Truelove E, Huggins K, Mancl L, Dworkin S. The efficacy of traditional, low-cost and nonsplint therapies for temporomandibular disorder. A randomized controlled trial. *JADA*. 2006 Aug; 137:1099-107.
73. Underhill C, Thurn A, Lacy B. Characterization and identification of the hyaluronate binding site from membranes of SV-3T3 cells. *The journal of biological chemistry*. 1985 jul; 260(13):8128-33.
74. Wassel R, Adams N, Kelly P. The treatment of temporomandibular disorders with stabilizing splints in general dental practice. One year follow-up. *JADA*. 2006 Aug; 137: 1089-97.
75. Yamada T, Kawasaki T. Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2005; 99(6): 521-28.
76. Yap A, Dworkin S, Chua E, List T, Tan K, Tan H. Prevalence temporomandibular disorder subtypes, psychologic distress, and psychosocial dysfunction in Asian patients. *Journal of orofacial pain*. 2003; 17(1):21-8.
77. Yap A, Tan K, Prosthodont C, Chua E, Tan H. Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *The journal of prosthetic dentistry*. 2002 nov; 88:479-84.
78. Yeung R, Chow R, Samman N, Chiu K. Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102:453-61.
79. Zarb G & Carlsson G. Temporomandibular joint. *Function and Dysfunction*. Mosby. 1979; 385-387.

ANEXOS



Anexo 1a – adaptado de: Yamada T, Kawasaki T. Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2005; 99(6): 521-28.



Anexo 1b – adaptado de: Laurent T, Fraser J. Hyaluronan. *The FASEB Journal*. 1992; 6: 2397-404.

Imagens esquemáticas representativas da estrutura química da molécula de ácido hialurónico.

O polímero é construído a partir de unidades alternadas de dissacarídeos de ácido D-glucorónico (GlcUA) e N-acetil-D-glicosamina (GlcNAc), ligados entre si por ligações do tipo β 1-3 e β 1-4.

Tissue or fluid	Concentration, mg/l
Rooster comb	7500
Human umbilical cord	4100
Human synovial fluid	1420-3600
Bovine nasal cartilage	1200
Human vitreous body	140-338
Human dermis	200
Rabbit brain	65
Rabbit muscle	27
Human thoracic lymph	8.5-18
Human urine	0.1-0.5
Human serum	0.01-0.1

Anexo 2 – adaptado de: Laurent T, Fraser J. Hyaluronan. *The FASEB Journal*. 1992; 6: 2397-404.

Tabela representativa da concentração de ácido hialurónico nos diferentes tecidos e fluidos.

As moléculas de ácido hialurónico encontram-se presentes em todos os tecidos e fluidos corporais de vertebrados, sendo o tecido conjuntivo aquele que apresenta concentrações mais altas e o soro sanguíneo, concentrações mais baixas.

Occlusal factors
Parafuction (bruxism)
Trauma
Hypermobility
Stress
Personality
Age
Gender
Heredity
Systemic diseases

Anexo 3 – adaptado de: Oral K, Küçük B, Ebeoğlu B, Dinçer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. *AGRI*. 2009; 21(3):89-94.

Tabela representativa dos possíveis factores etiológicos para o desenvolvimento da DTM.

Conceito multifactorial da etiologia da DTM, onde não impera nenhum agente etiológico singular, pois a DTM, como se sabe, é um conceito que engloba várias desordens.

Acute Muscle Disorders:
—Splinting
—Spasm
—Myositis
Disc Interference Disorders:
—Class I interferences
—Class II interferences
—Class III interferences
—Class IV interferences
—Spontaneous anterior interferences
Inflammatory Disorders:
—Synovitis
—Capsulitis
—Inflammatory arthritis
Chronic Mandibular Hypomobilities:
—Contracture
—Capsular fibrosis
—Ankylosis
Growth Disorders:
—Aberration of development
—Acquired structural changes
—Neoplasia

Anexo 4 – adaptado de: Clark G, Delcanho R, Goulet J. The utility and validity of current diagnostic procedures for defining temporomandibular disorder patients. *Adv Dent Res.* 1993 Aug; 7(2):97-112.

Tabela representativa da classificação da DTM proposta por Bell (1982).

Classificação foi adoptada em 1982 durante uma conferência determinada pelo presidente da *American Dental Association*.

Articular disorders of the TMJ

Ankylosis

Congenital or developmental disorders

Aplasia, hyperplasia, or hypoplasia of the cranial bones or mandible

Neoplasia of the TMJ or associated structures

Disk derangement disorders

Articular disk displacement with or without reduction

Fracture of the condylar process

Inflammatory disorders

Synovitis, capsulitis, polyarthritides including the TMJ

Osteoarthritis

TMJ dislocation

Masticatory muscle disorders

Local myalgia (unclassified)

Myofascial pain

Myofibrotic contracture

Myositis

Myospasm

Neoplasia

Anexo 5 – adaptado de: Buescher J. Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*. 2007 Nov; 76(10):1477-82.

Tabela representativa do sistema classificação da DTM proposto pela *American Academy of Orofacial Pain (1995)*.

Em 1995, a *American Academy of Orofacial Pain (AAOP)* publicou um sistema de classificação, no qual a DTM se encontra dividida em duas principais categorias com base na origem anatômica da desordem: desordens articulares e desordens dos músculos mastigatórios.

<p>Group I: Muscle disorders I.a. Myofascial pain I.b. Myofascial pain with limitations in aperture</p> <p>Group II: Disc displacement II.a. Disc displacement with reduction II.b. Disc displacement without reduction and no limitations in aperture II.c. Disc displacement without reduction and with limitations in aperture</p> <p>Group III: Arthralgia, arthritis, arthrosis III.a. Arthralgia III.b. Osteoarthritis of the TMJ III.c. Osteoarthrosis of the TMJ</p>

Anexo 6 – adaptado de: Roda R, Bagán J, Fernández J, Bazán S, Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:E292-8.

Tabela representativa do sistema classificação da DTM proposto por Dworkin e LeResche (1992) – Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD). Axis I

Este sistema compreende dois eixos de classificação: eixo I – aspectos clínicos da DTM e eixo II – dor e condição psicológica do paciente. Pela primeira vez são incluídos factores psicológicos nos critérios de diagnóstico, os quais são avaliados por métodos fidedignos e reprodutíveis.

Alternative therapies	Physical therapy modalities
Acupressure	Biofeedback
Acupuncture	Iontophoresis
Hypnosis	Phonophoresis
Massage	Superficial or deep heat
Dental procedures	Therapeutic exercise
Temporary occlusal therapy	Lateral jaw movement
Medical interventions	Protrusive jaw movement
Intra-articular corticosteroid or anesthetic injection	Resisted closing
Myofascial trigger-point injection	Resisted opening
Pharmacologic treatment	Tongue-up exercise
Acetaminophen	Transcutaneous electrical nerve stimulation
Anxiolytics	Psychological interventions
Benzodiazepines	Cognitive behavior therapy
Muscle relaxants	Relaxation techniques
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Stress management
Tricyclic antidepressants	

Anexo 7 – adaptado de: Buescher J. Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*. 2007 Nov; 76(10):1477-82.

Tabela representativa dos tratamentos não invasivos disponíveis para o tratamento da DTM

A realização de tratamentos não invasivos e de auto-cuidado constituem uma boa opção, a qual deverá ser sempre considerada, antes de qualquer tipo de terapia mais invasiva e permanente.

Autores	Ano	Nível de evidência científica	Tamanho da amostra	Injeção	Dose/ Tempo	Resultados
Bertolami <i>et al.</i>	1993	1	80 41	AH SS	1 única injeção, de acordo com o volume articular disponível	DDCR: AH > SS DDSR: AH > SS (1º mês <i>follow-up</i>) PAD: AH = SS
Hepguler <i>et al.</i>	2002	1	19 19	AH SS	0,5 ml semanalmente, durante 2 semanas	AH > SS
Tang <i>et al.</i>	2010	1	20 20	AH SS	1ml semanalmente, durante 5 semanas	AH > SS
Sato <i>et al.</i>	2001 2001 1997	2	60 + 76 26 + 50	Anestesia+ drenagem+AH Controlo	1 ml semanalmente, durante 5 semanas	AH > Controlo
Kopp <i>et al.</i>	1991	1	14+14+13	AH + CO + SS	2 × 0,7 ml, com 2 semanas de intervalo	CO > AH
Kopp <i>et al.</i>	1985	1	18+15	AH + CO	2 × 0,5 ml, com 2 semanas de intervalo	AH = CO
Møystad <i>et al.</i>	2008	1	17 19	AH CO	2 injeções, com 2 semanas de intervalo	AH = CO
McCain <i>et al.</i>	1989	1	33* 22*	AH Controlo	3 ml + SS abundante	Artroscopia com AH > SS
Alpaslan G & Alpaslan C	2001	1	26* 15*	AC + AH AC	3,5ml anestesia + 200/300ml SS + 1ml AH 3,5ml anestesia + 200/300ml SS	AC com AH > sem AH

* Amostra representada pelo número de ATM's

Anexo 8 – adaptado de: Francolí J, Delgado E, 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):e644-8.

Tabela representativa dos estudos mais relevantes comparando os diferentes tratamentos: Ácido Hialurónico (AH), Corticosteróides (CO) e Solução Salina (SS) placebo