

# OSTEOARTRITE NA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS FATORES ETIOLÓGICOS

Osteoarthritis in the temporomandibular joint: a review of the literature on the etiological factors

Patrícia Vitor de Souza<sup>I</sup>,  
Amanda Carolina Flor Soares<sup>I</sup>,  
Daniella Andrade Guimarães<sup>I</sup>,  
Saulo Machado Piccolo<sup>I</sup>,  
Maurício Malheiros Badaró<sup>II</sup>,  
Ana Paula Varela Brown Martins<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Acadêmico(a) do curso de Odontologia do Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil;

<sup>II</sup> Mestre e Doutor em Odontologia (Reabilitação Oral) pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - FORP/USP, Professor Adjunto do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil;

<sup>III</sup> Mestre e Doutora em Clínica Odontológica – área de Prótese Dental – Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP-Unicamp; Professora Adjunta do Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil;

Profa. Dra. Ana Paula Varela Brown Martins  
Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares  
Avenida Dr. Raimundo Monteiro Rezende, 330 – Centro,  
Governador Valadares/ Minas Gerais, Brasil – CEP 35010-177.  
Fone: +55(33) 3301-1000 (1580)  
Email: anapaula.martins@ufjf.edu.br

# RESUMO

A osteoartrite é uma patologia que pode acometer a articulação temporomandibular (ATM), caracterizando-se pela deterioração e abrasão da cartilagem articular, com espessamento e remodelação local do osso subjacente. O propósito deste estudo é realizar uma revisão de literatura com enfoque nos fatores etiológicos da osteoartrite relacionados à ATM. A capacidade adaptativa do indivíduo, que está associada à condição geral de saúde, quando diminuída, contribui para alteração no remodelamento da ATM, mesmo quando as tensões biomecânicas estão dentro da tolerância fisiológica normal. Doenças sistêmicas podem influenciar o metabolismo da fibrocartilagem, afetando a capacidade de adaptação da articulação e provocando distúrbios degenerativos. Os fatores mecânicos (macrotraumas; parafunção; microtraumas) podem causar mudanças estruturais. Os macrotraumas na região condilar, podem causar degeneração da cartilagem articular, e produção de mediadores inflamatórios e de dor. A parafunção produz compressão anormal e forças de cisalhamento capazes de iniciar o deslocamento do disco e alterações degenerativas da eminência condilar e articular. O mecanismo de sobrecarga funcional promove o colapso da lubrificação da articulação, devido à degradação do ácido hialurônico pelos radicais livres. O sexo feminino pode estar predisposto ao remodelamento disfuncional da ATM, e essa preponderância sugere um possível papel dos hormônios sexuais como moduladores de tal resposta. Assim, baseado na literatura, conclui-se a importância do conhecimento dos possíveis fatores etiológicos para a elaboração de um plano de tratamento adequado e individualizado para pacientes.

## PALAVRAS-CHAVE:

OSTEOARTRITE

TRANSTORNOS DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

# ABSTRACT

Osteoarthritis is a pathology that affects the temporomandibular joint (TMJ), characterized by deterioration and abrasion of the articular cartilage, with local thickening and remodeling of the underlying bone. The purpose of this study was to perform a literature review focusing on the etiological factors of the osteoarthritis related to TMJ. The adaptive capacity of the individual, which is associated with their general health condition, which when reduced, contributes to a change in TMJ remodeling, even when biomechanical stresses are within normal physiological tolerance. Systemic diseases may influence the metabolism of fibrocartilage, affecting the adaptive capacity of the TMJ and causing degenerative disorders. Mechanical factors (macrotraumas, parafunction, microtraumas) cause changes in the structure of the joint. In cases of macrotraumas, in the condylar region, they can cause degeneration of the articular cartilage and the production of inflammatory mediators and pain. The parafunction produces abnormal compression and shear forces capable of initiating disc displacement and degenerative changes of the condylar and articular eminence. The mechanism of functional overload promotes the collapse of joint lubrication, due to the degradation of hyaluronic acid by free radicals. The female hormonal influence may be predisposed to the dysfunctional remodeling of TMJ, and this preponderance suggests a possible role of sex hormones (estrogen and prolactin) as modulators of this response. Thus, based on the literature, it is concluded the importance of knowledge of possible etiological factors, for the elaboration of an adequate and individualized treatment for patients.

## KEYWORDS:

OSTEOARTHRITIS

TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDERS

TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION SYNDROME

# INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma patologia articular comum que pode afetar a articulação temporomandibular (ATM)<sup>1</sup>. Quando os limites fisiológicos do remodelamento são excedidos, alterações degenerativas patológicas se desenvolvem<sup>2</sup>. O processo patológico é caracterizado por deterioração e abrasão da cartilagem articular, espessamento e remodelação local do osso subjacente<sup>3,4</sup>, assim como da eminência articular<sup>3</sup>, levando a uma variedade de deformidades morfológicas e funcionais<sup>4</sup>. A osteoartrite pode ser uma via final comum para várias condições articulares, incluindo distúrbios inflamatórios, endócrinos, metabólicos, de desenvolvimento e biomecânicos<sup>4</sup>.

A OA na ATM pode provocar dor quando as alterações ósseas estão ativas<sup>5</sup>. Além disso, disfunção mecânica e estrutural<sup>6</sup>, má oclusão dentária e redução na qualidade de vida relacionada à saúde podem estar presentes<sup>5</sup>. À medida em que ocorre o remodelamento funcional, a condição se torna estável, embora as alterações ósseas ainda permaneçam<sup>7</sup>.

A frequência de OA na ATM, segundo Abrahamsson et al.<sup>8</sup> (2017), foi de 44% para o autorrelato dos sintomas, e de 67% quando se utilizou a tomografia computadorizada (TC) cone beam para diagnóstico. A OA na ATM apresenta alta predominância no sexo feminino<sup>9</sup>, afeta principalmente mulheres após a puberdade e durante os anos reprodutivos<sup>10</sup>. Na idade mais avançada, tem sido sugerida como reflexo de um acúmulo intrínseco de dano tecidual devido ao declínio gradual nas capacidades celulares de adaptação<sup>11</sup>.

Para o diagnóstico de OA na ATM, a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP) afirma que o indivíduo precisa enquadrar-se em alguns critérios, considerando-se a necessidade de apresentar pelo menos uma das seguintes condições: presença de qualquer ruído articular nos últimos 30 dias, durante movimento mandibular ou função; ou relato de qualquer ruído presente durante o exame. No exame clínico, deve-se detectar, durante a palpação, a presença de crepitação em pelo menos um dos movimentos de abertura, fechamento, lateralidade direita e esquerda ou protrusão<sup>3</sup>. Quando o diagnóstico necessita ser confirmado, a Tomografia Computadorizada é considerada como meio mais confiável<sup>12</sup>, e pode mostrar pelo menos uma das seguintes condições: cisto subcondral, esclerose generalizada ou osteófito<sup>3</sup> (Fig.01). Achatamento e/ou esclerose cortical são considerados achados indeterminados para doença degenerativa articular e podem representar variação normal pela idade, remodelação ou ser precursores para doença articular degenerativa inicial<sup>3</sup>.



Fig. 01. Imagens de exame tomográfico de côndilos acometidos com osteoartrite. A) corte sagital com erosão (o) e osteófito (#). B) corte coronal com erosão (\*) e cisto subcondral (→). C) corte coronal com cisto subcondral (→) e achatamento (—).

Em virtude das severas consequências clínicas da OA e da ampla faixa etária de acometimento, o objetivo desta revisão de literatura é apresentar os fatores etiológicos relacionados à ATM.

## REVISÃO DA LITERATURA

Acredita-se que a ATM esteja em constante estado de remodelação (turnover da matriz celular e extracelular)<sup>13</sup>. O principal objetivo da remodelação é manter relações funcionais e mecânicas entre as superfícies articulares. O remodelamento é uma resposta biológica essencial às demandas funcionais normais, garantindo a homeostase da forma e função articular, e as relações funcionais e oclusais<sup>14</sup>. Além disso, o remodelamento pode ocorrer na presença de mudanças na capacidade adaptativa do hospedeiro<sup>14</sup> ou no aumento de carga (estresse mecânico excessivo) na ATM, que pode provocar desequilíbrio na homeostase<sup>6,14,15</sup>.

Arnett et al.<sup>13,15</sup> (1996) propuseram uma explicação para a fisiopatologia das alterações degenerativas como resultado do remodelamento articular disfuncional devido a (1) capacidade adaptativa diminuída das estruturas articulares da articulação ou (2) estresse físico excessivo ou sustentado às estruturas articulares da ATM que excedem a capacidade adaptativa normal.

Os mecanismos moleculares exatos da doença degenerativa da ATM não são completamente conhecidos. São sugeridos três mecanismos: lesão mecânica direta, lesão por hipóxia e perfusão, e inflamação neurogênica<sup>7</sup>. Todas essas alterações podem levar a perda de tecido, aumentando os processos de degradação (catabólicos) e inibindo processos sintéticos (anabólicos) nos tecidos articulares afetados<sup>7</sup>.

Os sinais clínicos da doença degenerativa da ATM aumentam com a idade da população<sup>16</sup>, independente do sexo<sup>2</sup>. Isso pode ser justificado pela redução da capacidade de síntese dos tecidos articulares com o aumento da idade<sup>17</sup>.

A capacidade adaptativa das estruturas articulares do indivíduo está associada à sua condição geral de saúde<sup>18</sup>. A remodelação inadequada pode ser decorrente da redução da adaptabilidade da ATM, sobrecarga excessiva ou prolongada da ATM<sup>1</sup>. O avanço da idade, doenças sistêmicas e fatores hormonais podem definir a capacidade de adaptação do hospedeiro à ATM. A capacidade adaptativa diminuída pode contribuir para alteração no remodelamento da ATM, mesmo quando as tensões biomecânicas estão dentro da tolerância fisiológica normal<sup>14,18</sup>.

O envelhecimento provoca a diminuição da densidade celular nos tecidos articulares da ATM e perda progressiva da matriz cartilaginosa. Em indivíduos idosos, as matrizes fibrocartilaginosas dos côndilos mandibulares e do osso temporal são gradualmente substituídas por tecido fibroso e acredita-se que eles sejam menos adaptados para lidar com cargas mecânicas<sup>2</sup>. Com o avanço da idade, o disco se torna mais rígido e frágil por natureza, reduzindo sua capacidade de lidar com sobrecarga. O peso molecular do ácido hialurônico na cartilagem articular humana diminui de 2000 a 300 kDa entre as idades de 2,5 e 86 anos<sup>19</sup>. O ácido hialurônico na cartilagem articular é essencial para manter sua viscosidade, e qualquer diminuição no peso molecular pode levar à redução de sua propriedade bio-hematológica na cartilagem<sup>19</sup>.

Doenças sistêmicas também podem influenciar o metabolismo da fibrocartilagem e afetar a capacidade adaptativa da ATM, provocando distúrbios degenerativos. Essas doenças podem incluir distúrbios autoimunes, endócrinos, nutricionais, doenças metabólicas e doenças infecciosas<sup>1</sup>. Além disso, assim como em joelhos<sup>20</sup>, a baixa densidade mineral óssea e remodelação óssea anormal podem ser sugeridos como fatores para o início de AO em ATM<sup>21</sup>.

Sugere-se, também, que pacientes com doenças que envolvem o sistema imune possam ser suscetíveis à OA da ATM. Isso porque alguns dos leucócitos circulantes são preparados para produzir altos níveis de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento<sup>7</sup>.

O dano à cartilagem semelhante à OA nas ATMs de camundongos artríticos é provavelmente devido aos efeitos de fatores sistêmicos, como citocinas circulantes, liberadas de articulações inflamadas. A produção persistente dessas citocinas pró-inflamatórias parecia ser necessária para degradação consistente da cartilagem da ATM. As concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias diminuem, em uma fase tardia, os proteoglicanos de cartilagem (várias semanas após o início da doença). Portanto, é possível que o processo de degradação da cartilagem da ATM diminua após o “burn-out” da inflamação das articulações. Como esses animais apresentam resposta nociceptiva nos membros artríticos, resta determinar se há uso excessivo da ATM relacionado à nocicepção (por exemplo, aumento da mastigação) que pode contribuir para o dano da cartilagem nessa articulação. Assim, há evidências de degradação da matriz da cartilagem nas ATMs de camundongos com artrite inflamatória autoimune e sugere-se que as citocinas pró-inflamatórias sistêmicas possam estar envolvidas na patologia da ATM<sup>22</sup>. Sugestão também defendida por Slade et al<sup>23</sup> (2011), que afirmam que, além das proteínas locais no líquido sinovial, que podem desempenhar um papel na interlocução entre os diferentes tecidos articulares, os níveis circulantes de proteínas pró-inflamatórias e processos sistêmicos podem contribuir para a fisiopatologia da distúrbios da ATM.

Fatores mecânicos também podem causar mudanças na estrutura da ATM. Dentre os fatores mecânicos, podem-se citar os macrotraumas, parafunção (microtraumas) e a sobrecarga funcional<sup>6,13,15</sup>. Independentemente da capacidade adaptativa do hospedeiro, a carga mecânica excessiva nos tecidos articulares pode resultar no aparecimento e progressão da osteoartrose da ATM. Os fatores mecânicos podem ocorrer isoladamente ou estar interrelacionados, interdependentes e / ou coexistentes<sup>1</sup>.

O macrotrauma na região condilar pode causar degeneração da cartilagem articular e produção de mediadores inflamatórios e de dor. Foi relatado que o trauma altera as propriedades do disco<sup>15</sup> e causa sua fadiga mecânica<sup>24</sup>. As alterações da ATM após o macrotrauma podem resultar em reabsorção condilar e deformação progressivas<sup>15</sup>. O mecanismo de reabsorção e deformação condilar secundário ao macrotrauma não é compreendido, mas o clínico deve reconhecer sua importância etiológica e proceder com uma avaliação, a longo prazo, da forma e função da ATM após o macrotrauma<sup>1</sup>.

A parafunção pode produzir compressão anormal e forças de cisalhamento capazes de iniciar o deslocamento do disco e alterações degenerativas da eminência condilar e articular<sup>25</sup>. A sobrecarga funcional e o aumento da fricção articular podem atuar em conjunto com eventos etiológicos para o desarranjo interno e a osteoartrose da ATM<sup>1</sup>. Milam et al.<sup>26</sup> (1998) propuseram o modelo de alteração articular por lesão mecânica direta e lesão por hipóxia / perfusão, sugerindo que o estresse oxidativo resulta no acúmulo de radicais livres que lesam os tecidos articulares da ATM. Foi demonstrada a presença de espécies reativas de radicais oxidantes no líquido sinovial de ATM afetadas<sup>27</sup>.

Acredita-se que o fator etiológico da AO mais comum seja a sobrecarga das estruturas articulares. Nos condrócitos da cartilagem articular, a sobrecarga mecânica aumenta a expressão da metaloproteinase da matriz (MMP) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e diminui a expressão do inibidor tecidual das metaloproteinasas da matriz-1 (TIMP-1)<sup>28</sup>. A expressão do VEGF na cartilagem osteoartrítica parece aumentar progressivamente com a sobrecarga mecânica aplicada. O VEGF ativa os condrócitos a produzir MMPs e reduzir TIMPs, responsáveis pela remodelação da matriz extracelular<sup>29</sup>. A redução de TIMPs e a indução de MMPs resultam em um desequilíbrio no turnover dos componentes da matriz extracelular, colágenos e proteoglicanos, que são degradados mais rapidamente do que são formados. A perda

equilíbrio para o aumento da degradação da matriz extracelular resulta na destruição da cartilagem<sup>29</sup>.

Além disso, na cartilagem condilar com osteoartrite da ATM, o número de vasos sanguíneos e osteoclastos está aumentado na área subjacente à camada de células hipertróficas, onde vários condrócitos expressando fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são detectados<sup>30</sup>. Então, o aumento nos osteoclastos estimulados pelo VEGF pode induzir a destruição da cartilagem, facilitando a invasão vascular na cartilagem condilar<sup>1</sup>.

Várias citocinas pró-inflamatórias foram detectadas no líquido sinovial obtido de pessoas com desarranjo interno da ATM e osteoartrite. Dessas citocinas, o fator de necrose tumoral e interleucina -1 e -6, produzidas principalmente por macrófagos estimulados, são responsáveis pela aceleração e progressão da degradação da cartilagem, por promoverem a reabsorção óssea através da diferenciação e ativação de osteoclastos<sup>31</sup> (Boyle et al., 2003).

A inflamação neurogênica tem sido citada como possível mediadora da alteração morfológica condilar<sup>32</sup>. A tração ou compressão de terminais nervosos periféricos na articulação pode estimular a liberação de neuropeptídeos (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [CGRP]), nos tecidos circundantes. Esses neuropeptídeos provocam o extravasamento de plasma e a migração de leucócitos dos capilares. Essas células migratórias iniciam a reação inflamatória, tipificada pela síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 [IL-1], fator de necrose tumoral [TNF])<sup>33</sup>. Estas citocinas podem, por sua vez, estimular a produção, liberação e/ou ativação da enzima que degrada a matriz, bem como ativar tanto a fosfolipase A2 como a ciclooxigenase, levando à produção de prostaglandinas e leucotrienos<sup>33</sup>.

As prostaglandinas, como a PGE2, podem sensibilizar os terminais nervosos periféricos da região, levando à contínua liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios. Os neuropeptídeos atraem as células progenitoras de osteoclastos e osteoblastos para a área afetada, mantendo, assim, o processo inflamatório. As citocinas inflamatórias podem aumentar a síntese desses neuropeptídeos em um mecanismo de retroalimentação positiva<sup>33</sup>. Portanto, o processo inflamatório produzido pela estimulação de terminais nervosos periféricos na ATM pode levar a um ciclo de autoperpetuação<sup>7</sup>.

O sexo feminino pode estar predisposto ao remodelamento disfuncional da ATM, e essa predileção sugere um possível papel dos hormônios sexuais como moduladores dessa resposta. O estrogênio pode afetar adversamente a capacidade adaptativa dos tecidos articulares da ATM, por meio da inibição da síntese de fibrocartilagem e do aumento da degradação da matriz extracelular<sup>14</sup>. Kapila et al.<sup>10</sup> (2009) evidenciaram que o estrogênio induz metaloproteinases da matriz no disco da ATM, o que sugere que o estrogênio pode contribuir seletivamente para as doenças da ATM.

Receptores de estrogênio estão presentes em ATM apenas de mulheres<sup>34</sup>. Acredita-se que os estrogênios são capazes de modular uma variedade de respostas celulares na ATM, que provavelmente governam a suscetibilidade de um indivíduo à doença e à dor<sup>2</sup>.

Wang et al.<sup>35</sup> (2013) examinaram os efeitos do estrogênio na OA na TMJ induzida por iodoacetato monossódico (IAM). Ratas foram distribuídas aleatoriamente e igualmente em 5 grupos: ratos controle, ovariectomizados e ovariectomizados tratados, respectivamente, com 17β-estradiol (E2) nas doses de 0 µg, 20 µg e 80 µg / dia. Eles descobriram que E2 agravou OA na TMJ induzida por IAM em ratos OVX. E2 potencializou, histopatologicamente e radiograficamente, a degradação da cartilagem, a erosão do osso subcondral e a esclerose da OA na TMJ induzida por IAM. Além disso, E2 potencializou a expressão dos genes pró-apoptóticos na família de receptores de morte na cartilagem condilar. O antagonista do receptor de estrogênio ICI 182780 bloqueou parcialmente os efeitos de E2 na OA da TMJ e na expressão dos genes pró-apoptóticos, demonstrando que o E2 agrava a AO na TMJ em um modelo animal. Esse estudo revelou os efeitos prejudiciais do estrogênio na degradação da cartilagem, na erosão do osso subcondral e na esclerose da OA na TMJ induzida por IAM em ratos.

## CONCLUSÃO

De acordo com a literatura revisada, doenças sistêmicas, processos de envelhecimento, fatores hormonais, comportamentais e a sobrecarga mecânica representam os principais grupos de fatores etiológicos da osteoartrite na ATM. A familiarização do profissional, cirurgião-dentista, com os agentes causais é imprescindível para a otimização da capacidade de diagnosticar, planejar e tratar o indivíduo acometido pela enfermidade.



# REFERÊNCIAS

1. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res*. 2008; 87(4):296-307.
2. Milam SB. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. *Odontology*. 2005; 93(1):7-15.
3. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014; 28(1):6-27.
4. Zarb GA, Carlsson GE. Temporomandibular disorders: osteoarthritis. *J Orofac Pain*. 1999; 13(4):295-306.
5. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2015; 94(5): 666-673.
6. Stegenga B, DeBont LGM, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 47(3):249-256.
7. Nishioka M, Ioi H, Matsumoto R, Goto TK, Nakata S, Nakasima A, et al. TMJ osteoarthritis/osteoarthritis and immune system factors in a Japanese sample. *Angle Orthod*. 2008; 78(5):793-8.
8. Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ, Kvien TK, Larheim TA, Haugen IK. Frequency of temporomandibular joint osteoarthritis and related symptoms in a hand osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(5):654-657.
9. Kim K, Wojczynska A, Lee JY. The incidence of osteoarthritic change on computed tomography of Korean temporomandibular disorder patients diagnosed by RDC/TMD: a retrospective study. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(5): 337-42.
10. Kapila S, Wang W, Uston K. Matrix metalloproteinase induction by relaxin causes cartilage matrix degradation in target synovial joints. *Ann NY Acad Sci*. 2009; 1160:322-328.
11. Luder HU. Factors affecting degeneration in human temporomandibular joints as assessed histologically. *Eur J Oral Sci*. 2002; 110(2):106-13.
12. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, Truelove EL, et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(6): 844-860.
13. aArnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion—idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996; 110(1):8-15.
14. Milam SB, Schmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 53(12):1448-1454.
15. bArnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion—idiopathic condylar resorption. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996; 110(2):117-127.
16. Agerberg G, Bergenholz A. Craniomandibular disorders in adult populations of West Bothnia, Sweden. *Acta Odontol Scand*. 1989;47:129-40.
17. Haskin CL, Milam SB, Cameron IL. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6:248-77.
18. Takano Y, Moriwake Y, Tohno Y, Minami T, Tohno S, Utsumi M, et al. Age-related changes of elements in the human articular disk of the temporomandibular joint. *Biol Trace Elem Res*. 1999; 67(3):269-276.
19. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988; 250(2):435-41.
20. Xie L, Lin AS, Kundu K, Levenston ME, Murthy N, Guldberg RE. Quantitative imaging of cartilage and bone morphology, reactive oxygen species, and vascularization in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1899e1908.
21. Jiao K, Niu L, Li Q, Ren G, Zhao C, Liu Y, Tay FR, Wang M.  $\alpha_2$ -adrenergic signal transduction plays a detrimental role in subchondral bone loss of temporomandibular joint in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2015; 5: 12593.
22. Ghassemi-Nejad S, Kobjezda T, Rauch TA, Matesz C, Giant TT, Mikecz K. Osteoarthritis-like damage of cartilage in the temporomandibular joints in mice with autoimmune inflammatory arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Apr;19(4):458-65.
23. Slade GD, Conrad MS, Diatchenko L, Rashid NU, Zhong S, Smith S, Rhodes J, Medvedev A, Makarov S, Maixner W, Nackley AG. Cytokine biomarkers and chronic pain: association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. *Pain*. 2011 Dec; 152(12):2802-12.
24. Beatty MW, Nickel JC, Iwasaki LR, Leiker M. Mechanical response of the porcine temporomandibular joint disc to an impact event and repeated tensile loading. *J Orofac Pain*. 2003; 17:160-166.
25. Gallo LM, Chiaravalloti G, Iwasaki LR, Nickel JC, Palla S. Mechanical work during stress-field translation in the human TMJ. *J Dent Res*. 2006; 85(11):1006-1010.
26. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 56(2):214-223.
27. Takahashi T, Homma H, Nagai H, Seki H, Kondoh T, Yamazaki Y, et al. Specific expression of inducible nitric oxide synthase in the synovium of the diseased temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(2):174-181.
28. Wong M, Siegrist M, Goodwin K. Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes. *Bone*. 2003; 33(4):685-693.
29. Pufe T, Harde V, Peterson W, Goldring MB, Tillmann B, Mentlein R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *J Pathol*. 2004; 202(3):367-374.
30. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol*. 2005; 123(3):275-281.
31. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423(6937):337-42.
32. Kido MA, Kiyoshima T, Kondo T, Ayasaka N, Moroi R, Terada Y et al. Distribution of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in rat temporomandibular joint. *J Dent Res*. 1993; 72(3):592-598.
33. Eskay RL, Eiden LE. Interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha differentially regulate enkephalin, vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, and substance P biosynthesis in chromaffin cells. *Endocrinology*. 1992;130 (4):2252-2258.
34. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51:1096.
- Wang XD, Kou XX, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, et al. Estrogen aggravates iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis. *J Dent Res*. 2013; 92(10):918-24.

Recebido em: 08 jul. 2019  
Aprovado em: 14 dez. 2020