

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 Souza¹

Amanda Carolina Flor Soares¹

Daniella Andrade Guimarães¹

Saulo Machado Piccolo¹

Maurício Malheiros Badaró²

Ana Paula Varela Brown Martins¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora - Governador Valadares

² Universidade Federal de Santa Catarina

anapaula.martins@ufjf.edu.br

RESUMO

A osteoartrite é uma patologia articular que acomete a articulação temporomandibular - ATM, caracterizando-se pela deterioração e abrasão da cartilagem articular, com espessamento e remodelação local do osso subjacente. Dessa forma, o propósito desse estudo foi realizar uma revisão de literatura com enfoque nos fatores etiológicos da osteoartrite relacionados à ATM. O primeiro fator é a capacidade adaptativa do indivíduo, que está associada à condição geral de saúde, que 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) causam mudanças estruturais. Nos casos de 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 a degradação do ácido hialurônico pelos radicais livres. A influência hormonal, o sexo feminino pode estar predisposto ao remodelamento disfuncional da ATM, e essa preponderância sugere um possível papel dos hormônios sexuais (estrogênio; prolactina) como moduladores dessa resposta. Assim, baseado na literatura, conclui-se que dentre os fatores etiológicos da osteoartrite, a sobrecarga mecânica é considerada a causa mais comum das alterações degenerativas que provocam mudanças estruturais e funcionais.

Palavras-chave: Osteoartrite. Transtornos da Articulação Temporomandibular. Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a joint 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. Thus, the purpose of this study was to perform a literature review focusing on the etiological factors of the osteoarthritis related to TMJ. The first factor is 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 that among the etiological factors of osteoarthritis, mechanical overload is considered the most common cause of degenerative changes that cause structural and functional changes.

Key words: Osteoarthritis. Temporomandibular Joint Disorders. Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma patologia articular comum que afeta também a articulação temporomandibular (ATM) (Tanaka et al., 2008). Quando os limites fisiológicos do remodelamento são excedidos, alterações degenerativas patológicas se desenvolverão (Milam, 2005). O processo patológico, não-inflamatório, é caracterizado por deterioração e abrasão da cartilagem articular e espessamento e remodelação local do osso subjacente (Zarb e Carlsson, 1999; Schiffman et al., 2014), assim como também da eminência articular (Schiffman et al., 2014). Essas alterações são frequentemente acompanhadas pela superposição de alterações inflamatórias secundárias (Tanaka et al., 2008). Portanto, a osteoartrite pode ser uma via final comum para várias condições articulares, incluindo distúrbios inflamatórios, endócrinos, metabólicos, de desenvolvimento e biomecânicos (Zarb e Carlsson, 1999).

A OA na ATM pode provocar dor, quando as alterações ósseas estão ativas (Wang et al., 2015; Okeson et al., 1989). Além disso, disfunção, má oclusão dentária e redução na qualidade de vida relacionada à saúde podem estar presentes (Wang et al., 2015), levando a uma variedade de deformidades morfológicas e funcionais (Zarb e Carlsson, 1999). A OA pode ser classificada em primária, quando a causa não pode ser determinada, ou secundária, quando a causa real pode ser identificada (Okeson et al., 1989). Em ambos os casos, à medida que ocorre o remodelamento funcional, a condição se torna estável, embora as alterações ósseas ainda permaneçam (Nishioka et al., 2008).

A frequência de OA na ATM, segundo Abrahamsson et al., 2017, foi de 44% para o autorrelato dos sintomas e 67% quando se utilizou a tomografia computadorizada (TC) cone beam para diagnóstico. A OA na ATM apresenta uma alta predominância no sexo feminino (Israel et al., 1998; Manfredini et al., 2010; Zhao et

al., 2011; Kim et al., 2016), e afeta principalmente mulheres após a puberdade e durante os anos reprodutivos (Warren e Fried, 2001; Nekora -Azak, 2004; Kapila et al., 2009). Na idade mais avançada, tem sido sugerido que a idade poderia refletir um acúmulo intrínseco de dano tecidual devido a um declínio gradual nas capacidades celulares de adaptação (Luder, 2002).

Para o diagnóstico de OA na ATM, a Academia Americana de Dor Orofacial (AAOP) elegeu que o indivíduo precisa enquadrar-se em alguns critérios, considerando 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. Durante o exame clínico, deve-se detectar, durante a palpação, a presença de crepitação em pelo menos 1 dos movimentos de abertura, fechamento, lateralidade direita e esquerda ou protrusão (Schiffman et al., 2014). Quando o diagnóstico necessita ser confirmado, a tomografia computadorizada é considerada como meio mais confiável (Ahmad et al., 2009), apresenta pelo menos um dos seguintes achados: cisto subcondral, esclerose generalizada ou osteófito (Schiffman et al., 2014).

Achatamento e/ou esclerose cortical são considerados achados indeterminados para doença degenerativa articular e pode representar variação normal, idade, remodelação ou precursor para doença articular degenerativa inicial (Schiffman et al., 2014). Um estudo epidemiológico mostrou que o achatamento mínimo do côndilo e / ou eminência foi observado em 35% das ATMs em pessoas assintomáticas, não

apresentando, assim, significado clínico (Brooks et al., 1992).

A presença de crepitação que define clinicamente a OA na ATM pode estar ausente, e sua definição clínica é consistentemente relatada como de baixa sensibilidade ao usar o diagnóstico radiológico como padrão-ouro (Schiffman et al., 2014). Segundo Laheim et al. (2015), os achados radiológicos e os sintomas da ATM são pouco correlacionados.

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

REVISÃO DE LITERATURA

Acredita-se que a ATM esteja em constante estado de remodelação (turnover da matriz celular e extracelular) (Arnett et al., 1996). 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 (Milam et al., 1995; Smartt et al., 2005). Além disso, o remodelamento pode ocorrer na presença de mudanças na capacidade adaptativa do hospedeiro (Milam et al., 1995) ou há aumento de carga na ATM, estimulando a síntese de matrizes extracelulares (Stegenga et al., 1989; Milam et al., 1995).

O estresse mecânico excessivo também pode provocar desequilíbrio na homeostase, mesmo na ausência de fatores predisponentes (Arnett et al., 1996a; Milam et al., 1995).

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 (Nishioka et al., 2008). Todas essas alterações podem levar a uma perda de tecido, aumentando os processos de degradação (catabólicos) e inibindo processos sintéticos (anabólicos) nos tecidos articulares afetados (Nishioka et al., 2008).

Arnett et al. (1996a, b) propuseram uma explicação para a fisiopatologia das alterações degenerativas como uma que resulta do remodelamento articular disfuncional devido a (1) uma 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.

Capacidade Adaptativa

O primeiro fator que pode interferir no início da OA é a capacidade adaptativa do indivíduo, que está associado à sua condição geral de saúde (Takano et al., 1999). O avanço da idade, doença sistêmica e fatores hormonais podem definir a capacidade de adaptação do hospedeiro à ATM (Milam et al., 1995; Takano et al., 1999). A capacidade adaptativa diminuída pode contribuir para alteração no remodelamento da ATM, mesmo quando as tensões biomecânicas estão dentro da tolerância fisiológica normal.

As propriedades físico-químicas do disco podem também estar relacionadas com a idade (Tanaka et al., 2001). Isso implica que 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 (Holmes et al., 1988). 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 (Holmes et al., 1988).

Doença Sistêmica

Doenças sistêmicas também podem influenciar o metabolismo da fibrocartilagem e pode afetar a capacidade adaptativa da ATM, provocando distúrbios degenerativos. Estas doenças podem incluir distúrbios autoimunes, distúrbios endócrinos, distúrbios nutricionais, doenças metabólicas e doenças infecciosas. Fatores hormonais também podem ter uma influência marcante na remodelação do côndilo mandibular (Tanaka et al., 2008).

Sugere-se, também, que pacientes com doenças locais ou sistêmicas que envolvem o sistema imune possam ser suscetíveis à OA da ATM. Isto porque alguns dos leucócitos circulantes são preparados para produzir altos níveis de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento (Nishioka et al., 2008).

Fatores Mecânicos

Fatores mecânicos também podem causar mudanças na estrutura da ATM. Dentre os fatores mecânicos, pode-se citar os macrotraumas, parafunção (microtraumas) e a sobrecarga funcional (Stegenga et al., 1989; Arnett et al., 1996a, b; Nitzan, 2001; de Leeuw & Klasser, 2018). Apesar da capacidade adaptativa do hospedeiro, a carga mecânica excessiva ou desequilibrada na ATM pode causar sobrecarga dos tecidos articulares, resultando no aparecimento e progressão da osteoartrose da ATM. Os fatores mecânicos podem ocorrer isoladamente ou podem estar interrelacionados,

interdependentes e / ou coexistentes (Tanaka et al., 2008).

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 mecânicas do disco (Arnett et al., 1996b; Nickel et al., 2006) e causa sua fadiga mecânica (Beatty et al., 2001; 2003). As alterações da ATM ocorreram ao longo do tempo após o macrotrauma, levando à reabsorção condilar progressiva e deformação (Arnett et al., 1996b). No entanto, apenas cerca de um terço dos indivíduos com alterações degenerativas da ATM teriam sofrido um trauma anterior na cabeça e pescoço (Laskin, 1994). O mecanismo de reabsorção e deformação condilar secundário ao macrotrauma não é compreendido, mas o clínico deve reconhecer a sua importância etiológica e a avaliação a longo prazo da forma e função da ATM após o macrotrauma (Tanaka et al., 2008).

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 (Gallo et al., 2006). A sobrecarga funcional e aumento da fricção articular podem atuar em conjunto como eventos etiológicos para o desarranjo interno e a osteoartrose da ATM (Tanaka et al., 2008). Milam et al. (1998) propuseram o modelo de alteração articular por lesão mecânica direta e lesão por hipóxia / reperfusão, sugerindo que o estresse oxidativo resulta no acúmulo de radicais livres que lesam os tecidos articulares da ATM. Vários estudos demonstraram a presença de espécies reativas de radicais oxidantes no líquido sinovial de ATMs doentes (Kawai et al., 2000; Takahashi et al., 2003).

Mecanismo de Sobrecarga Funcional

Acredita-se que o fator etiológico da AO mais comum seja a sobrecarga das estruturas articulares (Stegenga et al., 1991; de Bont et al., 1993; Pereira et al., 1994).

Nos condrócitos da cartilagem articular, a carga de tração cíclica aumenta a expressão da metaloproteinase da matriz (MMP) 13 e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e diminui a expressão do inibidor tecidual das metaloproteinases da matriz (TIMP) -1 (Wong et al., 2003). A expressão do VEGF na cartilagem osteoartrítica parece aumentar progressivamente com a sobrecarga mecânica aplicada. Além disso, a indução de VEGF em condrócitos por sobrecarga mecânica tem sido associada à ativação do fator de transcrição 1 induzida por hipóxia (Forsythe et al., 1996; Pufe et al., 2004). Tanaka et al. (2005a) mostraram que a cartilagem condilar na osteoartrose induzida mecanicamente expressou abundante VEGF.

O VEGF, gerado subsequentemente, ativa os condrócitos de maneira autócrina para produzir MMPs e reduzir TIMPs, que estão entre os efetores da remodelação da matriz extracelular (Pufe et al., 2004). 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 de equilíbrio para o aumento da degradação da matriz extracelular resulta na destruição da cartilagem (Pufe et al., 2004). Isto implica que o VEGF é provavelmente induzido em condrócitos por sobrecarga mecânica, facilitando a hipóxia e mediando os processos destrutivos associados à osteoartrose como fator autócrino (Pufe et al., 2004).

Além disso, na cartilagem condilar com osteoartrose da ATM, o número de vasos sanguíneos e osteoclastos está aumentado na área subjacente à camada de células hipertróficas, onde vários condrócitos expressando VEGF são detectados (Tanaka et al., 2005a). Uma vez que o VEGF desempenha um papel importante não apenas no recrutamento de células endoteliais, mas também no recrutamento de osteoclastos (Niida et al., 1999), o VEGF tem função de sobreposição no suporte da reabsorção óssea osteoclástica. Então, o aumento nos osteoclastos estimulados pelo VEGF pode induzir a destruição da cartilagem, facilitando a invasão vascular na cartilagem condilar (Tanaka et al., 2008).

A sobrecarga também causa o colapso da lubrificação da articulação, como resultado da degradação do ácido hialurônico pelos radicais livres (Nitzan, 2001). Com a sobrecarga, o aumento da pressão intra-articular, quando excede a pressão de perfusão capilar, causa hipóxia temporária, que é corrigida pela reoxigenação na cessação da degradação pela sobrecarga. Foi relatado que esse ciclo de hipoxia-reperfusão libera espécies de radicais oxidativas reativas não enzimaticamente (Grootveld et al., 1991). Entre outros efeitos das espécies reativas de radicais oxidativos nas articulações sinoviais estão a inibição da biossíntese e degradação do ácido hialurônico, ambos causando acentuada redução na viscosidade do líquido sinovial (Grootveld et al., 1991).

É provável que ocorra degradação do ácido hialurônico nas articulações patológicas devido à despolimerização da cadeia do ácido hialurônico pela presença de espécies reativas de radicais livres oxidantes (McNeil et al., 1985; Kawai et al., 2000) ou à biossíntese anormal do ácido hialurônico pelas células sinoviais tipo B

(Vuorio et al., 1982). Os radicais livres rapidamente despolimerizam o ácido hialurônico *in vitro*, o que pode implicar na degradação do ácido hialurônico *in vivo*. Além disso, a degradação do ácido hialurônico pode levar à destruição da cartilagem em termos da expressão aumentada de MMPs (Ohno-Nakahara et al., 2004). Como nem fluidos sinoviais saudáveis nem inflamatórios contêm atividade de hialuronidase, presume-se que espécies reativas de radicais oxidativos causem despolimerização do ácido hialurônico (McNeil et al., 1985).

Várias citocinas pró-inflamatórias foram detectadas no líquido sinovial obtido de pessoas com desarranjo interno da ATM e osteoartrite (Kubota et al., 1998; Hamada et al., 2006). Destas citocinas, o fator de necrose tumoral e interleucina-1 e -6, produzidas principalmente por macrófagos estimulados, desempenham papéis cruciais na patogênese da artrite reumatoide e da osteoartrite, no que diz respeito à aceleração e progressão da degradação da cartilagem, pois promovem a reabsorção óssea através da diferenciação e ativação de osteoclastos (Boyle et al., 2003).

A inflamação neurogênica tem sido citada como uma possível mediadora da alteração morfológica condilar (Kido et al., 1993). A tração ou compressão de terminais nervosos periféricos na articulação pode evocar a liberação de neuropeptídeos (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [CGRP]) nos tecidos circundantes. Esses neuropeptídeos causam hipotensão local, levando ao extravasamento de plasma e à migração de leucócitos dos capilares. Essas células migratórias iniciam uma reação inflamatória, tipificada pela síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 [IL-1], fator de necrose tumoral [TNF]) (Basbaum & Levine, 1991;

Laurenzi et al., 1990; Lotz et al., 1988; Said, 1990; Yaksh, 1988; Cavagnaro et al., 1989; Jonakait & Schotland, 1990; Eskay & Eide, 1992). 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.

As prostaglandinas, como a PGE₂, podem sensibilizar os terminais nervosos periféricos da região, levando a uma contínua liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios. Os neuropeptídeos atraem as células progenitoras de osteoclastos e osteoblastos para a área afetada, sustentando, assim, o processo inflamatório. As citocinas inflamatórias podem aumentar a síntese desses neuropeptídeos em um mecanismo de retroalimentação positiva (Cavagnaro et al., 1989; Jonakait & Schotland, 1990; Eskay & Eide, 1992). Portanto, o processo inflamatório produzido pela estimulação de terminais nervosos periféricos na ATM pode levar a um ciclo de autoperpetuação (Nishioka et al., 2008; Takahashi et al., 1998).

Influência Hormonal

O sexo feminino pode estar predisposto ao remodelamento disfuncional da ATM, e essa preponderância sugere um possível papel dos hormônios sexuais (isto é, estrogênio, prolactina) como moduladores dessa resposta (Arnett et al., 1990).

Wang et al (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. Descobriram que E2 agravou OA na TMJ induzida por IAM em ratos OVX. E2 potencializou histopatologicamente e radiograficamente a degradação da cartilagem e 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. Este estudo revelou os efeitos prejudiciais do estrogênio na degradação da cartilagem e na erosão do osso subcondral e na esclerose da OA na TMJ induzida por IAM em ratos. Kapila et al (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.

Por fim, como visto a osteoartrite possui caráter multifatorial, estando relacionada com uma gama de fatores que predisõem o desenvolvimento da doença. A familiarização do profissional, cirurgião dentista, com os agentes causais é imprescindível para otimização da capacidade de diagnosticar, planejar e tratar o indivíduo acometido pela enfermidade.

CONCLUSÃO

De acordo com a literatura revisada, doenças sistêmicas, processos de envelhecimento, fatores hormonais e comportamentais e a sobrecarga mecânica representam os principais grupos de fatores etiológicos da osteoartrite na ATM. Desses, a sobrecarga mecânica é considerada como o fator mais comumente

responsável por alterações degenerativas que provocam mudanças estruturais e funcionais.

REFERÊNCIAS

1. 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 May;25(5):654-657.
2. 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: 844-860.
3. Arnett GW, Tamborello JA. Progressive Class II development- female idiopathic condylar resorption. In: West RA, ed. **Oral Maxillofacial Clinics of North America**; 1990:699-716.
4. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L (a). Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part I. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. 1996; 110:8-15.
5. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L (b). Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part II. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. 1996; 110:117-127.
6. Basbaum AI, Levine JD. The contribution of the nervous system to inflammation and inflammatory disease. **Can J Physiol Pharmacol**. 1991;69:647-651.
7. Beatty MW, Bruno MJ, Iwasaki LR, Nickel JC. Strain rate dependent orthotropic properties of pristine and impulsively loaded porcine temporomandibular joint disk. **J Biomed Mater Res**. 2001; 57:25-34.
8. 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.
9. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**. 2003; 423:337-342.
10. Brooks SL, Westesson PL, Eriksson L, Hansson LG, Barsotti JB. Prevalence of osseous changes in the temporomandibular joint of asymptomatic persons without internal derangement. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1992; 73:118-122.
11. de Bont LG, Stenaga B. Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthrosis. **J Oral Maxillofac Surg**. 1993;22:71-74.
12. Cavagnaro J, Lewis RM. Bidirectional regulatory circuit between the immune and neuroendocrine systems. **Year Immunol**. 1989;4:241-252.
13. 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;130:2252-2258.
14. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. **Mol Cell Biol**. 1996; 16:4604-4613.
15. Gallo LM, Chiaravalloti G, Iwasaki LR, Nickel JC, Palla S. Mechanical work during stress-field translation in the human TMJ. **J Dent Res**. 2006; 85:1006-1010.

16. Grootveld M, Henderson EB, Farrell A, Blake DR, Parkes HG, Haycock P. Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. **Biochem J.** 1991; 273:459-467.
17. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, et al. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006; 102:596-601.
18. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. **Biochem J.** 1988 Mar 1;250(2):435-41.
19. Israel HA, Diamond B, Saed-Nejad F, Ratcliffe A. Osteoarthritis and synovitis as major pathoses of the temporomandibular joint: comparison of clinical diagnosis with arthroscopic morphology. **J Oral Maxillofac Surg.** 1998; 56:1023-1027.
20. Jonakait GM, Schotland S. Conditioned medium from activated splenocytes increases substance P in synthetic ganglia. **J Neurosci Res.** 1990;26:24-30.
21. 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.
22. Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. **J Dent Res.** 2000; 79:1489-1495.
23. Kido MA, Kiyoshima T, Kondo T, et al. Distribution of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in rat temporomandibular joint. **J Dent Res.** 1993;72:592-598.
24. 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: 337-42.
25. Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami K-I. Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. **J Oral Maxillofac Surg.** 1998; 56:192-198.
26. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. **Dentomaxillofac Radiol** 2015; 44: 20140235.
27. Laskin DM. Etiology and pathogenesis of internal derangement of the temporomandibular joint (current controversies in surgery for internal derangements of the temporomandibular joint). **Oral Maxillofac Surg Clin NA.** 1994; 6:217-222.
28. Laurenzi MA, Persson MA, Dalsgaard CJ, et al. The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. **Scand J Immunol.** 1990;31:529-533.
29. de Leeuw, Reny / Klasser, Gary D. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. 6th Ed. 2018. **Quintessence Publishing**, USA. p. 336.
30. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human

- monocytes. **Science**. 1988; 241:1218-1221.
31. Luder HU. Factors affecting degeneration in human temporomandibular joints as assessed histologically. **Eur J Oral Sci**. 2002;110:106-13.
 32. Manfredini D, Piccotti F, Ferronato G, Guarda-Nardini L. Age peaks of different RDC/TMD diagnoses in a patient population. **J Dent**. 2010;38:392-399.
 33. McNeil JD, Wiebkin OW, Betts WH, Cleland LG. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals. **Ann Rheum Dis**. 1985; 44:780-789.
 34. Milam SB, Schmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. **J Oral Maxillofac Surg**. 1995;53:1448-1454.
 35. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. **J Oral Maxillofac Surg**. 1998; 56:214-223.
 36. Milam SB. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. **Odontology** 2005; 93:7-15.
 37. Nekora-Azak A. Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: a literature review. **J Prosthet Dent**. 2004; 91(5):491-3.
 38. Nickel JC, Iwasaki LR, Beatty MW, Moss MA, Marx DB. Static and dynamic loading effects on temporomandibular joint disc tractional forces. **J Dent Res**. 2006; 85:809-813.
 39. Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. **J Exp Med**. 1999; 190:293-298.
 40. Nishioka M, Ioi H, Matsumoto R, Goto TK, Nakata S, Nakasima A, Counts AL, Davidovitch Z. TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis and immune system factors in a Japanese sample. **Angle Orthod**. 2008 Sep;78(5):793-8.
 41. Nitzan DW. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. **J Oral Maxillofac Surg**. 2001; 59:36-45.
 42. Ohno-Nakahara M, Honda K, Tanimoto K, Tanaka N, Doi T, Suzuki A, et al. Induction of CD44 and MMP expression by hyaluronidase treatment of articular chondrocytes. **J Biochem**. 2004; 135:567-575.
 43. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th ed. St Louis, **Mo: Mosby**; 1998.
 44. Pereira FJ Jr, Lundh H, Westesson PL. Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups: an autopsy investigation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1994;78:279-287.
 45. 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; 202:367-374.
 46. Said SI. Neuropeptides as modulators of injury and inflammation. **Life Sci**. 1990;47:19-21.
 47. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. **J Oral Facial Pain Headache**. 2014 Winter;28(1):6-27.

48. Smartt JM Jr, Low DW, Bartlett SP. The pediatric mandible: I. A primer on growth and development. **Plast Reconstr Surg**. 2005; 116:14e-23e.
49. Stegenga B, DeBont LGM, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. **J Oral Maxillofac Surg**. 1989; 47:249-256.
50. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, et al. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. **J Oral Maxillofac Surg**. 1991;49:1079-1088.
51. Takahashi T, Kondou T, Fukuda M, et al. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 1998;85:135-141.
52. 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; 95:174-181.
53. 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; 67:269-276.
54. Tanaka E, Sasaki A, Tahmina K, Yamaguchi K, Mori Y, Tanne K. Mechanical properties of human articular disk and its influence on TMJ loading studied with the finite element method. **J Oral Rehabil**. 2001; 28:273-279.
55. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, Takata T, Hanaoka K, Iwabe T, et al. (a). Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. **Histochem Cell Biol**. 2005; 123:275-281.
56. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. **J Dent Res**. 2008 Apr;87(4):296-307.
57. Vuorio E, Einola S, Hakkarainen S, Penttinen R. Synthesis of underpolymerised hyaluronic acid by fibroblasts cultured from rheumatoid and non-rheumatoid synovitis. **Rheumatol Int**. 1982; 2:97-102.
58. Wang XD, Kou XX, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, Zhou YH, Gan YH. Estrogen aggravates iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis. **J Dent Res**. 2013 Oct;92(10):918-24.
59. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. **J Dent Res** 2015; 94: 666-673.
60. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. **Cells Tissues Organs**. 2001; 169:187-192.
61. Wong M, Siegrist M, Goodwin K. Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes. **Bone**. 2003; 33:685-693.
62. Yaksh TL. Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. **Brain Res**. 1988; 458:319-324.
63. Zarb GA, Carlsson GE. Temporomandibular disorders: osteoarthritis. **J Orofac Pain**. 1999; 13:295-306.
64. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC. Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in

adolescents and young adults. **Oral Surg
Oral Med Oral Pathol Oral Radiol
Endod.** 2011;111: e27-34.