

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAIS

GIULIA GIACOMINI MALAGUEZ

**EFEITO DOS SULFATOS DE CONDROITINA E DE GLICOSAMINA SOBRE A
PROGRESSÃO DA OSTEOARTRITE QUIMICAMENTE INDUZIDA NA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DE COELHOS: ANÁLISE DOS
NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α) E
QUANTIFICAÇÃO DE COLÁGENO DO DISCO ARTICULAR**

Porto Alegre

2022

GIULIA GIACOMINI MALAGUEZ

**EFEITO DOS SULFATOS DE CONDROITINA E DE GLICOSAMINA SOBRE A
PROGRESSÃO DA OSTEOARTRITE QUIMICAMENTE INDUZIDA NA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DE COELHOS: ANÁLISE DOS
NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α) E
QUANTIFICAÇÃO DE COLÁGENO DO DISCO ARTICULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível mestrado, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de concentração Clínica Odontológica/Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Deise Ponzoni

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Malaguez, Giulia Giacomini

Efeito dos sulfatos de condroitina e de glicosamina sobre a progressão da osteoartrite quimicamente induzida na articulação temporomandibular de coelhos: análise dos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e quantificação de colágeno do disco articular / Giulia Giacomini Malaguez. -- 2022.

54 f.

Orientadora: Deise Ponzoni.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Osteoartrite. 2. Colágeno. 3. TNF-alfa. 4. Articulação Temporomandibular. 5. Sulfato de Condroitina. I. Ponzoni, Deise, orient. II. Título.

GIULIA GIACOMINI MALAGUEZ

**EFEITO DOS SULFATOS DE CONDROITINA E DE GLICOSAMINA SOBRE A
PROGRESSÃO DA OSTEOARTRITE QUIMICAMENTE INDUZIDA NA
ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR DE COELHOS: ANÁLISE DOS
NÍVEIS SÉRICOS DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- α) E
QUANTIFICAÇÃO DE COLÁGENO DO DISCO ARTICULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível mestrado, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de concentração Clínica Odontológica/ Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Porto Alegre, 07 de junho de 2022.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Deise Ponzoni (UFRGS)

Prof^a. Dr^a. Maria Martha Campos (PUCRS)

Prof^a. Dr^a. Márcia Gaiger de Oliveira (UFRGS)

Prof. Dr. Alexandre Silva Quevedo (UFRGS)

Prof. Dr. Renan Cavalheiro Langie (UFCSPA)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por guiar meus passos para os caminhos mais adequados ao meu desenvolvimento.

À minha mãe por todo seu esforço e dedicação de forma incondicional para que eu pudesse percorrer um caminho confortável e sólido. Obrigada por ser um exemplo de generosidade e resiliência, por ensinar-nos alcançar os sonhos através do trabalho. Obrigada por cada madrugada batendo bolo, sovando massa e montando salgados para sustentar nossos estudos. Obrigada por cada café inesperado que me acalentou em meio aos estudos.

À minha irmã Francielli por sempre apoiar minhas escolhas, vibrar com minhas conquistas e ser o equilíbrio da minha vida.

Ao meu companheiro Gustavo por vivenciar ao meu lado cada etapa dessa longa jornada, sempre me apoiando e me sustentando em toda sua tranquilidade e fortaleza.

À minha orientadora Dra. Deise Ponzoni pela oportunidade e pelos ensinamentos ao longo dessa caminhada. Obrigada por ser um exemplo de ética, dedicação e cuidado na docência e em nossa profissão.

Ao colega Dr. Felipe Artuzi, por permitir continuar seu trabalho e por me auxiliar durante os experimentos laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Alexandre Silva Quevedo por contribuir nesta dissertação e me auxiliar nas análises estatísticas.

Agradeço ainda aos pesquisadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dra. Emily Pillar e Dr. Hugo Bock por me orientar nos experimentos laboratoriais desta dissertação.

À pesquisadora Dra. Bibiana Matte, pela disposição em nos ensinar novos métodos de análise para nosso estudo.

Agradeço à UFRGS por me proporcionar uma formação de qualidade ao lado de grandes professores, pesquisadores e dentistas.

RESUMO

Objetivo: a osteoartrite (OA) da articulação temporomandibular (ATM) é uma patologia caracterizada pela degradação progressiva dos componentes da matriz extracelular do disco e das cartilagens articulares, levando a dor, rigidez e perda da função articular. Os sulfatos de condroitina e glicosamina (SCG) são alternativas terapêuticas ao tratamento da OA, sendo considerados drogas sintomáticas de ação lenta. Por outro lado, também tem sido investigado seu efeito como substâncias modificadoras de estrutura, podendo prevenir, retardar ou reverter os processos degenerativos. Diferente de outras articulações, como joelho e quadril, a ATM apresenta uma fibrocartilagem composta por células mesenquimais e por isso sugere-se que o efeito dos SCG associados à suas características apresente efeitos preventivos e reversivos na OA-ATM. O objetivo do presente estudo foi investigar a ação dos SCG sobre a progressão da osteoartrite quimicamente induzida em ATM de coelhos, avaliando os níveis séricos de TNF- α e de colágeno nos discos articulares. **Materiais e Métodos:** a amostra de trinta e seis coelhos machos foi dividida em 3 grupos: controle (GC), osteoartrite (GO) e tratamento (GT). A doença foi induzida por injeção intra-articular de monoiodoacetato de sódio (10mg/ml) no grupo GO e GT bilateralmente. Após 10 dias, os animais GT receberam injeção subcutânea de sulfatos de condroitina e glicosamina (7,5mg/Kg) e os GO e GC receberam soro fisiológico (50 μ l). Os tempos de eutanásia foram subdivididos em 40 e 100 dias. Para a quantificação de colágeno foram realizadas análises bioquímicas pelo Ensaio de colágeno solúvel Sircol™ (Biocolor, Reino Unido) e análise histológica de seções coradas pela técnica de *Picrosirius Red*. Para a quantificação dos níveis séricos de TNF- α , as amostras de sangue foram coletadas previamente ao tempo de eutanásia e analisadas pelo Ensaio imunoenzimático ELISA Rabbit TNF- α (MyBioSource). **Resultados:** o GT apresentou um aumento da área de colágeno do disco articular quando comparado ao GC e ao GO. O aumento na concentração de colágeno nos discos, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os níveis de TNF- α pós tratamento foram significativamente menores no GT em relação ao GO. **Conclusões:** Os resultados indicam que o tratamento com SCG retardou a degeneração colágena e reduziu os níveis de TNF- α , indicando um efeito preventivo na progressão da OA.

Palavras-chave: Osteoartrite; Colágeno; TNF- α ; Articulação Temporomandibular; Sulfato de Condroitina; Sulfato de Glicosamina.

ABSTRACT

Objective: osteoarthritis (OA) of the temporomandibular joint (TMJ) is a pathology characterized by the progressive degradation of the extracellular matrix components of the disc and articular cartilage, leading to pain, stiffness and loss of joint function. Chondroitin and glucosamine sulfates (SCG) are therapeutic alternatives to the treatment of OA, being considered symptomatic slow-acting drugs. On the other hand, their effect as structure-modifying substances, which can prevent, delay or reverse degenerative processes, has also been investigated. Unlike other joints, such as the knee and hip, the TMJ has a fibrocartilage composed of mesenchymal cells and therefore it is suggested that the effect of the SCG associated with its characteristics has preventive and reversive effects on OA-TMJ. The aim of the present study was to investigate the action of SCG on the progression of chemically induced osteoarthritis in the TMJ of rabbits, evaluating the serum levels of TNF- α and collagen in the articular discs. **Materials and Methods:** the sample of thirty-six male rabbits was divided into 3 groups: control (GC), osteoarthritis (GO) and treatment (GT). The disease was induced by intra-articular injection of sodium monoiodoacetate (10mg/ml) in the GO and GT groups bilaterally. After 10 days, the GT animals received subcutaneous injection of chondroitin sulfates and glucosamine (7.5mg/Kg) and the GO and GC received saline solution (50 μ l). Euthanasia times were subdivided into 40 and 100 days. For collagen quantification, biochemical analyzes were performed using the Sircol™ Soluble Collagen Assay (Biocolor, UK) and histological analysis of sections stained using the *Picrosirius Red* technique. For the quantification of serum levels of TNF- α , blood samples were collected prior to the time of euthanasia and analyzed by the ELISA Rabbit TNF- α enzyme immunoassay (MyBioSource). **Results:** the GT showed an increase in the collagen area of the articular disc when compared to the GC and the GO. The increase collagen concentration in the discs did not show a statistically significant difference between the groups. Post-treatment TNF- α levels were significantly lower in GT compared to GO. **Conclusions:** The results indicate that SCG treatment delayed collagen degeneration and reduced TNF- α levels, indicating a preventive effect on OA progression.

Keywords: Osteoarthritis; Collagen; TNF- α ; Temporomandibular Joint; Chondroitin Sulfate; Glucosamine Sulfate.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (ATM).....	8
1.1.1 Anatomia e Fisiologia	8
1.1.2 Disco articular	9
1.1.3 Colágeno	9
1.1.4 TNF-α	10
1.2 OSTEOARTRITE	11
1.2.1 Indução de osteoartrite em modelo animal	12
1.3 TRATAMENTO: SULFATO DE CONDRITINA E GLICOSAMINA	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 GERAL	17
2.2 ESPECÍFICOS.....	17
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

1.1 ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (ATM)

1.1.1 Anatomia e Fisiologia

A articulação temporomandibular (ATM) é uma articulação sinovial do crânio, responsável pelos movimentos da mandíbula. É composta pela fossa mandibular do osso temporal e pelo côndilo mandibular. Entre essas estruturas ósseas encontra-se o disco articular, um tecido conjuntivo fibroso denso, e ainda os ligamentos e numerosos músculos associados à essas estruturas (FLETCHER; PIECUCH; LIEBLICH, 2004; IBI, 2019). Uma cápsula circunda todos esses componentes e, desse modo, criam uma cavidade articular na qual é revestida em sua face interna por uma membrana sinovial que secreta o líquido sinovial, preenchendo esse espaço (FLETCHER; PIECUCH; LIEBLICH, 2004; NANCI, 2013). É a partir do fluido sinovial, que as estruturas internas articulares não vascularizadas recebem os suplementos metabólicos e nutricionais necessários. Além disso, o fluido sinovial atua como lubrificante para os movimentos mandibulares (FLETCHER; PIECUCH; LIEBLICH, 2004).

O côndilo é a superfície articulante da mandíbula sobre a fossa mandibular do osso temporal, que por sua vez está limitada anteriormente pela eminência articular e posteriormente pelo processo retrodiscal. Durante a abertura máxima, a amplitude de movimento consiste na rotação do côndilo na fossa mandibular, também chamada de fossa glenoide, e na translação ântero-posterior sobre a eminência articular. A mandíbula também pode ser transladada lateralmente e anteroposteriormente, como em retrusão e protrusão durante a mastigação. Por realizar movimentos de dobradiça e deslize, a ATM é considerada uma articulação gínglimoartroidal (NANCI, 2013; ACRI *et al.*, 2019). O crescimento do processo condilar ocorre em uma ampla gama de direções anterossuperior para posterior, resultando em crescimento e morfologia mandibular altamente diversificados (MIZOGUCHI; TORIYA; NAKAO, 2013).

Durante o desenvolvimento da ATM, enquanto a cartilagem vem sendo completamente reabsorvida pelos osteoclastos e substituída por mineralização, uma cartilagem articular permanece na cabeça do côndilo (BI *et al.*, 2020). A cartilagem condilar, que é chamada como cartilagem secundária, difere de outras cartilagens primárias pela sua organização histológica; pelo seu modo de proliferação, diferenciação e calcificação; e pela resposta a fatores ambientais (por exemplo, estresse biomecânico, hormônios e fatores de crescimento). Essas características se devem à particularidade de as superfícies da ATM serem cobertas por uma fibrocartilagem, diferente de outras articulações, como joelho e quadril, onde as superfícies são cobertas pela típica cartilagem hialina. A fibrocartilagem é formada por células mesenquimais, que se

diferenciam em condrócitos, e por tecido conjuntivo fibroso composto principalmente de glicosaminoglicanos e colágeno tipo I, por esse motivo têm se investigado sua capacidade regenerativa e modulatória de fatores de crescimento no reparo de cartilagem e tecido ósseo subcondral em lesões na ATM. É um tecido único e interessante entre os tecidos cartilagosos do corpo humano (ACRI *et al.*, 2019; ARTUZI *et al.*, 2020; MIZOGUCHI; TORIYA; NAKAO, 2013).

1.1.2 Disco articular

O disco articular é uma lâmina fibrocartilaginosa situada entre o côndilo mandibular e a fossa mandibular do osso temporal. Macroscopicamente, a morfologia do disco varia mais anteroposteriormente que mediolateralmente, sendo a zona intermediária mais fina que a região anterior e posterior, formando uma concavidade central que facilita os movimentos através da eminência articular e da fossa glenoide (BEEK *et al.*, 2001).

A função do disco articular da ATM é absorver as cargas de impacto exercidas pelos ossos articulares durante atividades diárias como mastigar, falar e bocejar. Portanto, 3 tipos de forças são gerados sobre o disco articular: tensão, compressão e cisalhamento.

O disco temporomandibular humano é composto por 2 principais componentes: uma matriz extracelular sólida (MEC), ocupada predominantemente por uma rede colágena altamente organizada, e uma esparsa quantidade de glicosaminoglicanos (GAGs); e por água contendo fluido intersticial móvel. Em contraste de outras articulações, 70-80% do peso seco dos discos de ATM consiste de colágeno tipo I, enquanto GAGs constituem somente 0,6-10% disso. As fibras de colágeno estão diretamente relacionadas à propriedade de resistência a tração, enquanto os GAGs às propriedades mecânicas de compressão (ACRI *et al.*, 2019; ARTUZI *et al.*, 2020; BEEK *et al.*, 2001; FAZAELI *et al.*, 2016a; TANAKA *et al.*, 2003).

1.1.3 Colágeno

O colágeno é formado por 3 cadeias peptídicas que se ligam uma a outra em uma estrutura de tríplice hélice. Esse reticulado de fibras colágenas promove uma estrutura e tensão resilientes (NATIELLA *et al.*, 2009). Por ser um dos principais componentes dos discos da ATM, o colágeno contribui para a estruturação e função do disco (CUI *et al.*, 2019).

A contribuição das fibras colágenas para as propriedades mecânicas do disco pode ser explicada sob diferentes perspectivas. Beek *et al.*, sugerem que quando o disco é carregado com compressão, as fibras de colágeno orientadas anteroposteriormente direcionam o fluxo do

fluido intersticial em direção as bandas anteriores e posterior onde está preso por fibras orientadas mediolateralmente. Portanto, o arranjo regional das fibras de colágeno pode atuar como um caminho para o fluxo do fluido induzido por compressão de uma forma eficaz e funcional, com isso distribuindo força e reduzindo a concentração do estresse na região diretamente carregada (BEEK *et al.*, 2001; FAZAELI *et al.*, 2016). Cui *et al.* (2019), observaram a influência da degradação e desorganização das fibras colágenas de discos inflamados na diminuição do módulo de elasticidade. Esse módulo representa a capacidade de resistir ao estresse externo, e a sua redução resultaria em deterioração das propriedades nanomecânicas das fibras colágenas (CUI *et al.*, 2019). Fazaeli *et al.* (2016), observaram alterações das propriedades mecânicas nos discos de ATM de porcinos que tiveram sua rede colágena perturbada, salientando que a organização das fibras colágenas no disco articular é tão importante quanto a sua composição bioquímica (FAZAELI *et al.*, 2016).

Devido a sua singular composição e ao arranjo estrutural da matriz extracelular proteica, o disco desempenha um papel crucial como um agente congruente, absorvedor e distribuidor de estresse no complexo cinemático mandibular (FAZAELI *et al.*, 2019). A presença de uma inflamação persistente deteriora as estruturas de colágeno, alterando as propriedades nanomecânicas de discos temporomandibulares (CUI *et al.*, 2019). Além disso, a distorção da arquitetura do disco por degeneração afeta fortemente a funcionalidade e resulta em dor em grande parte da população.

1.1.4 TNF- α

O disco da articulação temporomandibular humano é amplamente avascular e por esse motivo o fluido sinovial exerce um importante papel para nutrição da matriz extracelular e para a lubrificação dos movimentos articulares (NATIELLA *et al.*, 2009; NICKEL *et al.*, 2018). Múltiplas citocinas e fatores de crescimento estão presentes no fluido sinovial e são importantes fatores regulatórios para o sistema imune e metabólico da articulação. Em doenças ou lesões inflamatórias articulares, o equilíbrio das citocinas no fluido sinovial é alterado, favorecendo o aumento de citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL)-1 β , IL-2, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α (KRISTENSEN *et al.*, 2014). Essas citocinas participam dos processos inflamatórios, induzindo a síntese e a liberação de proteases, que podem causar depleção de colágeno e de proteoglicanos, levando a degradação da cartilagem observada em osteoartrites (ARTUZI *et al.*, 2020).

Acredita-se que o TNF- α desempenhe um papel como “regulador mestre” no processo de degradação da ATM, uma vez que induz os condrócitos e as células sinoviais a produzir

outros tipos de citocinas inflamatórias, estimulando a produção de prostaglandinas (PGE2) e enzimas degradantes, como a matriz metaloproteinase (MMP) e a collagenase (FERNANDES; MARTEL-PELLETIER; PELLETIER, 2002; WANG *et al.*, 2021).

Os efeitos do TNF- α tem sido observados na apoptose de condrócitos, na migração de neutrófilos, na dor neuropática e inflamatória da ATM e na inflamação e degeneração da cartilagem e do osso da ATM. Portanto, o bloqueio da produção de TNF- α e de seus efeitos são alternativas para futuras terapias de desordens temporomandibulares, tornando-a alvo principal das estratégias terapêuticas atuais (LIAO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021).

1.2 OSTEOARTRITE

A osteoartrite é um desequilíbrio entre os processos anabólicos e catabólicos predominantemente controlados por condrócitos. É uma patologia que envolve toda articulação, sendo caracterizada pela degradação progressiva dos componentes da MEC da cartilagem articular, associada a fatores inflamatórios secundários (DIJKGRAAF *et al.*, 1995^a). Os principais conceitos relatados a etiopatogenia da osteoartrite estão relacionados à biomecânica da ATM, havendo uma sobrecarga funcional da cartilagem ou uma oclusão instável que excederia sua capacidade adaptativa; falha no sistema de remodelamento interno causado por uma injúria de origem inflamatória, imunológica ou biomecânica, liberando quantidades aumentadas de enzimas proteolíticas; e fatores extracartilaginosos como redução na quantidade e qualidade do líquido sinovial, alterações na membrana sinovial e no tecido ósseo subcondral. Como consequência desses processos ocorre a inflamação sinovial, a degradação da cartilagem, a remodelação óssea e a formação de osteófitos, levando a dor, rigidez, inchaço e perda da função articular normal (DE SOUZA *et al.*, 2012; KOLASINSKI *et al.*, 2020).

A osteoartrite na articulação temporomandibular pode causar dor crônica com inflamação severa e desconforto ao mastigar ou falar, reduzindo severamente a qualidade de vida dos pacientes afetados. As principais características patológicas da osteoartrite em articulação temporomandibular são a degeneração da cartilagem e a esclerose óssea subcondral (ARTUZI *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2019).

Proteases, citocinas, fatores de crescimento e metabólitos do ácido araquidônico estão diretamente envolvidos nos processos de desordens temporomandibulares. As proteases exercem um importante papel tanto na manutenção do *turnover* tecidual quanto na degradação dos componentes da MEC da cartilagem articular no processo osteoartrítico (DIJKGRAAF *et al.*, 1995^b).

As proteases podem ser encontradas na região intra ou extracelular e em lisossomos. As principais proteases envolvidas na osteoartrite de ATM são as colagenase e a matriz metaloproteinase-1 e 2. As citocinas e os fatores de crescimento são polipeptídeos solúveis capazes de regular o crescimento, a diferenciação e as atividades metabólicas celulares. A detecção do TNF- α , das IL-1 β , IL-6, IL-8, interferon (INF)- γ e outras citocinas, têm sido reportadas no fluido sinovial de pacientes com osteoartrite e são estudadas por induzirem a síntese de proteases, resultando no aumento das taxas de degradação da matriz extracelular e na redução da síntese de proteoglicanos (DIJKGRAAF *et al.*, 1995b; KIM *et al.*, 2012).

Os metabólitos do ácido araquidônico são mediadores inflamatórios, precursores de diversas prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, responsáveis pela excitabilidade neuronal, levando a um efeito pró-nociceptivo (DERWICH; MITUS-KENIG; PAWLOWSKA, 2021; KIM *et al.*, 2012).

1.2.1 Indução de osteoartrite em modelo animal

O modelo animal para estudos de DTM é uma abordagem essencial para investigar a patogênese da DTM em pesquisas pré-clínicas e avaliar as potenciais intervenções terapêuticas, visto a complexidade das patologias e a diversidade de tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos empregados. (COUGO; QUEVEDO; PONZONI, 2021; XIANG *et al.*, 2021).

Diferentes espécies de animais, como ratos, coelhos, porcos e ovelhas, têm sido usadas como modelos para pesquisas envolvendo a ATM. O coelho tem sido empregado em estudos que avaliam tratamentos não cirúrgicos da ATM, como intervenções para terapias regenerativas e anti-inflamatórias que utilizam métodos indutores de DTM, como deslocamento anterior de disco, perfuração de disco, osteoartrite quimicamente induzida e fratura condilar (ARTUZI *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2019; OHTANI *et al.*, 2012; PURICELLI *et al.*, 2012, 2019).

A ATM do coelho é anatomicamente e fisiologicamente semelhante à articulação humana. Histologicamente, de modo semelhante ao humano, o côndilo do coelho é coberto por cartilagem secundária e tecido fibroso. Além disso, observa-se distribuição semelhante de colágeno tipo I e tipo II e de proteoglicanos. O disco articular é bicôncavo e pode ser subdividido em bandas anterior e posterior separadas por uma zona intermediária translúcida. A banda anterior tem extensões que estão ligadas às margens anteriores das superfícies articulares do côndilo e da eminência articular. A banda posterior é fixada à mandíbula por um ligamento condilar, o qual é estrutural e topograficamente semelhante ao do ser humano. Diferentemente da humana, a eminência articular é convexa anteroposteriormente e côncava mediolateralmente. Em relação à superfície articular do côndilo, sabe-se que na parte anterior,

nos coelhos, se apresenta convexa, tanto no sentido laterolateral como no sentido anteroposterior. A diferença morfológica mais notável entre as ATMs do coelho e humana é a forma da superfície articular do côndilo e da área retrodiscal, uma vez que os animais não apresentam parede glenoide posterior, o que facilita o acesso para experimentos e manipulação, sem a necessidade de acesso cirúrgico. Isso é uma das razões porque modelos de coelhos tem surgido como modelo animal de escolha para estudos experimentais das doenças e terapias em ATM humanas (ARTUZI *et al.*, 2016; COUGO; QUEVEDO; PONZONI, 2021).

Para construir um modelo animal que simule as DTM podem ser aplicados diferentes métodos. Xiang et al (2021), revisaram os principais métodos utilizados nas pesquisas e resumiram em quatro diferentes formas: pela indução química (injeção intra-articular de ovalbumina, colagenase, monoiodoacetato de sódio, formalina, fator de crescimento endotelial vascular, etc.), estimulação mecânica do estresse (abertura passiva da boca, mudança da carga mastigatória), operação cirúrgica (ressecção parcial do disco, perfuração do disco articular) e indução do estresse psicológico. A indução química utiliza diferentes fármacos químicos, enzimáticos ou hormonais para induzir a osteoartrite. A injeção intra-articular de monoiodoacetato de sódio (MIA) tem mostrado induzir alterações histológicas nas articulações de animais que se assemelham a osteoartrite de humanos, como apoptose de condrócitos e desequilíbrio no metabolismo ósseo cartilaginoso e subcondral (ARTUZI *et al.*, 2016, 2020; XIANG *et al.*, 2021).

1.3 TRATAMENTO: SULFATO DE CONDROITINA E GLICOSAMINA

Por muitos anos, as opções terapêuticas disponíveis para o manejo da OA restringiam-se basicamente ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. No entanto, sua administração crônica é limitada por seus efeitos sistêmicos deletérios. Além disso, os tratamentos convencionais não são satisfatoriamente eficazes em controlar a progressão da OA, nem regenerar a cartilagem danificada. O tratamento da osteoartrite deve buscar, além de controlar os sintomas, também preservar a estrutura articular e manter a qualidade de vida do paciente. Portanto, novas alternativas terapêuticas têm sido investigadas para o gerenciamento de doenças degenerativas, como a osteoartrite (CALAMIA *et al.*, 2010; FERNÁNDEZ-MARTÍN *et al.*, 2021; HENROTIN; LAMBERT, 2013; KOLASINSKI *et al.*, 2020).

Os sulfatos de condroitina e glicosamina (SGC) são considerados drogas sintomáticas de ação lenta (DSAL) que aliviam a dor e apresentam boa tolerabilidade e segurança. Tais componentes vêm sendo testados também como substâncias modificadoras de

estrutura (SME), as quais poderiam ser capazes de prevenir, retardar, ou reverter as alterações morfológicas estruturais da articulação provocadas pela OA (ARTUZI *et al.*, 2020).

Encontrada em muitos tecidos, a glicosamina é um substrato para a produção de macromoléculas, tais como o sulfato de condroitina e o ácido hialurônico, que promovem a formação de colágeno. A condroitina é uma glicosaminoglicana que compreende uma parte da estrutura de proteoglicanos da cartilagem. Ambas são moléculas estruturais da cartilagem articular e seus efeitos anti-osteoartrite têm sido avaliados por retardar a progressão da degradação colágena e possivelmente estimular a produção de nova cartilagem (DAMLAR; ESEN; TATLI, 2015; ZERKAK; DOUGADOS, 2004).

A combinação de condroitina e glicosamina mostrou um alívio de dor eficiente em nível semelhante ao tramadol, um analgésico narcótico. Além disso, aumentou significativamente a abertura máxima bucal e diminuiu os níveis de IL-1 β e IL6 no fluido sinovial em pacientes com desordens internas de ATM (DAMLAR; ESEN; TATLI, 2015). Outro estudo, também mostrou uma eficácia semelhante do sulfato de condroitina associado ao cloridrato de glicosamina quando comparado ao fármaco celecoxibe na redução da dor, rigidez, limitação funcional e edema articular após 6 meses em pacientes com osteoartrite de joelho, com bom perfil de segurança (HOCHBERG *et al.*, 2016).

Calamia *et al.*, analisaram a expressão de proteínas em condrócitos humanos para a identificação de moléculas específicas envolvidas no efeito farmacológico de SG e SC. Observaram a alteração de 31 proteínas após o tratamento com essas substâncias quando comparado ao controle, sendo que 35% das proteínas moduladas por SG estavam envolvidas em vias de transdução de sinal, 15% em redox a resposta ao estresse e 25% em processos de síntese e dobramento de proteínas, indicando seu efeito modulador no perfil proteômico dessas células (CALAMIA *et al.*, 2010).

Em relação aos efeitos dos SCG como droga modificadora de estrutura (DME), Artuzi *et al.*, observaram, pela primeira vez, seus efeitos quando compararam histologicamente a ATM de coelhos que tiveram a osteoartrite quimicamente induzida recebendo o tratamento com SCG aos que não receberam. Observaram ausência de alterações histológicas compatíveis com OA ou então degeneração significativamente reduzida, OA de baixo grau, quando comparado ao grupo controle, evidenciando-se a recuperação dos tecidos articulares pós-tratamento com SCG em longo prazo (ARTUZI *et al.*, 2020).

Além disso, estudos *in-vitro* mostraram um aumento da quantidade de proteoglicanos em condrócitos da cartilagem articular humana tratados com SG, um passo importante para o reparo da cartilagem. No entanto, a síntese de colágeno tipo II não mostrou alteração significativa (BASSLEER; ROVATI; FRANCHIMONT, 1998). Em outro estudo, o SG mostrou inibir a

ativação do fator nuclear κ B (NF κ B) e a síntese de prostaglandinas (PGE2) induzida por IL-1 β em condrócitos humanos. O NF κ B é considerado um regulador chave da inflamação tecidual, pois controla a transcrição de vários genes pró-inflamatórios que regulam a síntese de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão (LARGO et al., 2003). Por outro lado, um estudo mais recente, não encontrou significância estatística nos níveis de TNF- α e PGE2 no líquido sinovial de pacientes com DTM em que foram prescritos uma combinação de 1.500 mg de glucosamina e 1.200 mg de sulfato de condroitina por dia (DAMLAR; ESEN; TATLI, 2015).

Uma meta-análise realizada em 2018 avaliou a eficácia dos medicamentos de ação lenta para osteoartrite em quadris e/ou joelho em humanos. Os resultados entre condroitina e placebo mostraram que a condroitina pode aliviar os sintomas de dor e melhorar a função. Comparado ao placebo, a glicosamina mostrou efeito significativo apenas na melhora da rigidez. No entanto, a terapia combinada não apresentou evidências suficientes para ser superior ao placebo (ZHU *et al.*, 2018).

A relevância da eficácia clínica dos SCG ainda é controversa e se mantém em constante debate. É importante ressaltar que os estudos apresentam alta heterogeneidade entre si, com diferentes métodos de administração, diferentes dosagens, desenho de estudo, indução da doença, apresentação do produto e padronização das populações, dificultando uma conclusão apurada dos seus efeitos. (REGINSTER; BRUYERE; NEUPREZ, 2007).

O Colégio Americano de Artrite e Reumatologia, em seu último relatório em 2019, não recomenda o uso SC e SG para osteoartrite de joelho e quadris por falta de evidências científicas, ressaltando o alto efeito placebo, estudos financiados por marcas, diferentes desenhos de estudo e diferentes tipos de sal. Para osteoartrite de mão, está condicionalmente indicado quando associado sulfato de glicosamina e condroitina. (KOLASINSKI *et al.*, 2020). Por outro lado, a Sociedade Europeia para Aspectos Clínicos e Econômicos da Osteoporose e Osteoartrite (ESCEO) recomenda iniciar a terapia de base para OA de joelho com drogas sintomáticas de ação lenta, em especial o SG e SC, entretanto ressalta a importância do uso da formulação prescrita de SG cristalina patenteada, uma vez que existem diversas formulações no mercado e apenas essa apresenta evidência de eficácia (BRUYÈRE *et al.*, 2016). Deve-se atentar que o SGC é um agente comercializado como suplemento nutricional nos EUA, mas considerada uma medicação em alguns países da Europa, onde está sujeito aos controles de qualidade (HENROTIN; MARTY; MOBASHERI, 2014; ZERKAK; DOUGADOS, 2004). Existem diversas formulações de glucosamina como sulfatos e hidrocloreto disponíveis como produtos de prescrição, genéricos, sem receita e suplementos dietéticos, gerando heterogeneidade dos estudos atuais. Portanto, Bruyère *et al.* (2016), avaliaram separadamente três ensaios de sulfato de condroitina e glicosamina cristalina patenteada (pCGS), considerados

de alta qualidade (Escore de Jadad 5) e com baixo risco de viés, e observaram a eficácia do pCGS no gerenciamento dos sintomas da OA e no comprometimento funcional por 6 meses a 3 anos. Os autores destacam a possibilidade das DSAL em retardar a necessidade de cirurgia para substituição de articulação em longo prazo e reduzir a necessidade de analgesia de resgate. (BRUYÈRE *et al.*, 2016).

Uma vez que há uma larga inconsistência entre os protocolos experimentais, dificultando as análises comparativas, Artuzi et al, propuseram em 2016, um protocolo para investigar o tratamento de osteoartrite em ATM utilizando uma concentração definida de monoiodoacetato de sódio em coelhos como modelo animais. Seria uma alternativa para padronizar os estudos.

É importante salientar que a maioria dos estudos envolvendo os efeitos dos SCG analisam as estruturas articulares de joelho e quadril. No entanto, sabemos que a articulação temporomandibular apresenta peculiaridades na sua composição, como a presença da fibrocartilagem, tornando-se uma fonte de células mesenquimais precursora de novos condrócitos. Desse modo, sugere-se que o efeito dos SCG associados às características da fibrocartilagem favoreça a reversão do processo degenerativo da ATM (ARTUZI *et al.*, 2020). Embora o efeito sintomático esteja bem documentado, o efeito modificador da estrutura deve ser confirmado por estudos adicionais para estabelecer sua eficácia clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Investigar a ação dos SCG sobre a progressão da OA quimicamente induzida nas estruturas anatômicas da ATM de coelhos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Determinar o efeito terapêutico da associação dos SCG sobre a resposta inflamatória na osteoartrite quimicamente induzida na ATM de coelhos usando a variação dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

- Investigar o efeito do uso dos SCG sobre a reparação do disco articular da ATM de coelhos, em um modelo de osteoartrite quimicamente induzida, através da quantificação de colágeno.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteoartrite é uma doença progressiva das articulações sinoviais que causam dor e limitação das funções, resultando em considerável morbidade, comprometimento da qualidade de vida, custos sociais e econômicos (BRUYÈRE et al., 2016). Observa-se um aumento da prevalência dos casos, que impactam nos custos da saúde pública, uma vez que são necessários mais exames, consultas, medicações e intervenções cirúrgicas na população (MANTOVANI; MACCARI; VOLPI, 2016). Devido ao aumento da expectativa de vida nas últimas décadas, as doenças degenerativas, como a osteoartrite, estão sendo cada vez mais investigadas (CHEN *et al.*, 2020). Os medicamentos disponíveis para o tratamento da OA são os analgésicos, que não interferem no curso da doença; os anti-inflamatórios, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias indiscutíveis, porém com efeitos colaterais adversos; e as drogas modificadoras de estrutura que retardam a progressão da doença (DE REZENDE; GOBBI, 2009).

Os estudos atuais têm mostrado existir uma população específica de células tronco na camada superficial da fibrocartilagem do côndilo humano, o que seria uma vantagem para o reparo dos tecidos e um incentivo as investigações voltadas às terapias condroprotetoras e reparativas que visem o restabelecimento das funções temporomandibulares (BI *et al.*, 2020). Por essa razão, há um contínuo e rápido desenvolvimento na área de engenharia tecidual que tem por objetivo estimular a celularização, entregar fatores de crescimento e aplicar *scaffolds* na região afetada (FAN, *et al.*, 2021) portanto, uma das possibilidades futuras seria avaliar se os SCG poderiam contribuir magnificando esses efeitos por reduzir a inflamação e estimular a produção dos substratos para a reparação tecidual e também o inverso. Além disso, seria importante explorar os estudos com SCG em humanos e investigar se outras vias de administração, como a intra-articular, seriam mais efetivas que as vias intravenosa ou oral, uma vez que os tecidos articulares são pouco vascularizados.

Dentre as limitações encontradas pelo estudo, estão o número reduzido de investigações focadas nos processos degenerativos nos discos articulares em comparação a degeneração cartilaginosa da superfície condilar; a variedade de formulações e dosagens de condroitina e glicosamina; os diferentes desenhos dos experimentos e o escasso número de estudos com essa medicação em humanos que sofrem de osteoartrite de ATM.

Com o objetivo de investigar a ação dos SCG sobre a progressão da OA da ATM, o presente estudo mostrou resultados favoráveis à indicação dessa terapia. No entanto, para melhor entender a interação entre os SCG nas mudanças do ambiente inflamatório e no progresso da degeneração do disco articular são necessários mais estudos focados na articulação

temporomandibular e com protocolos experimentais semelhantes para que se possa fazer uma conclusão mais apurada dos seus efeitos.

REFERÊNCIAS

- ACRI, T. M. *et al.* **Tissue engineering for the temporomandibular joint.** *Advanced Healthcare Materials*, Weinheim, v. 8, n. 2, p. e1801236, jan. 2019. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801236>
- ARTUZI, F. E. *et al.* Rabbit model for osteoarthritis of the temporomandibular joint as a basis for assessment of outcomes after intervention. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Edinburgh, v. 54, n. 5, p. e33–e37, jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.01.022>
- ARTUZI, F. E. *et al.* Reduction of osteoarthritis severity in the temporomandibular joint of rabbits treated with chondroitin sulfate and glucosamine. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 4, p. e0231734, abr. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231734>
- BASSLEER, C.; ROVATI, L.; FRANCHIMONT, P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 6, n. 6, p. 427–434, nov. 1998. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0146>
- BEEK, M. *et al.* Dynamic properties of the human temporomandibular joint disc. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 80, n. 3, p. 876–880, mar. 2001. <https://doi.org/10.1177/00220345010800030601>
- BI, R. *et al.* Identification of human temporomandibular joint fibrocartilage stem cells with distinct chondrogenic capacity. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 28, n. 6, p. 842–852, jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.835>
- BRUYÈRE, O. *et al.* A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, New York, v. 45, n. 4, p. S3–S11, fev. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010>
- CALAMIA, V. *et al.* Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. **Arthritis Research and Therapy**, London, v. 12, n. 4, p. R138, jul. 2010. <https://doi.org/10.1186/ar3077>
- CHEN, P. J. *et al.* Age-related changes in the cartilage of the temporomandibular joint. **GeroScience**, Cham, v. 42, n. 3, p. 995–1004, jun. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00160-w>
- COUGO, M. C. R.; QUEVEDO, A. S. DE; PONZONI, D. Animal models used to study the temporomandibular joint: literature review. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 12, p. e420101220586, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20586>
- CUI, S. J. *et al.* Chronic inflammation deteriorates structure and function of collagen fibril in rat temporomandibular joint disc. **International Journal of Oral Science**, Chengdu, v. 11, n. 1, 1 mar. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0036-8>

DAMLAR, İ.; ESEN, E.; TATLI, U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, Valencia, v. 20, n. 3, p. e278–e283, may 2015. <https://doi.org/10.4317/medoral.20242>

DE REZENDE, M. U.; GOBBI, R. G. Drug therapy in knee osteoarthritis. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 14–19, 2009. [https://doi.org/10.1016/S2255-4971\(15\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30043-4)

SOUZA, R. F. *et al.* Interventions for managing temporomandibular joint osteoarthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 2012, n. 4, p. CD007261, apr. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007261.pub2>

DERWICH, M.; MITUS-KENIG, M.; PAWLOWSKA, E. Orally administered NSAIDs—general characteristics and usage in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis—a narrative review. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 14, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14030219>

DIJKGRAAF, L. C. *et al.* The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 53, n. 10, p. 1182–1192, 1995a. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90632-0](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90632-0)

DIJKGRAAF, L. C. *et al.* Normal cartilage structure, biochemistry, and metabolism: a review of the literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 53, n. 8, p. 924–929, 1995b. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90283-x)

FAN, Y. *et al.* Fibrocartilage Stem Cells in the Temporomandibular Joint: Insights From Animal and Human Studies. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, n. April, p. 1–9, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665995>

FAZAELI, S. *et al.* The contribution of collagen fibers to the mechanical compressive properties of the temporomandibular joint disc. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 24, n. 7, p. 1292–1301, 2016a. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.138>

FAZAELI, S. *et al.* The dynamic mechanical viscoelastic properties of the temporomandibular joint disc: the role of collagen and elastin fibers from a perspective of polymer dynamics. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, [S. l.], v. 100, p. 103406, dez. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103406>

FERNANDES, J. C.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J. P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. **Biorheology**, Oxford, v. 39, n. 1–2, p. 237–246, 2002.

FERNÁNDEZ-MARTÍN, S. *et al.* Glucosamine and chondroitin sulfate: Is there any scientific evidence for their effectiveness as disease-modifying drugs in knee osteoarthritis preclinical studies? A systematic review from 2000 to 2021. **Animals**, Basel, v. 29, n. 11, p.1608, may 2021. <https://doi.org/10.3390/ani11061608>

FLETCHER, M. C.; PIECUCH, J. F.; LIEBLICH, S. E. Anatomy and pathophysiology of the temporomandibular joint. In: MILORO, M. (Ed.). **Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2. ed. London: BC Decker Inc, 2004. p. 933–1033.

HENROTIN, Y.; LAMBERT, C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. **Current Rheumatology Reports**, Philadelphia, v. 15, n. 10, p. 361, oct. 2013. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0361-z>

HENROTIN, Y.; MARTY, M.; MOBASHERI, A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? **Maturitas**, Amsterdam, v. 78, n. 3, p. 184-187, jul. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.015>

HOCHBERG, M. C. *et al.* Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 75, n. 1, p. 37-44, jan. 2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>

IBI, M. Inflammation and temporomandibular joint derangement. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 42, n. 4, p. 538-542, 2019. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00442>

KIM, H. *et al.* Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, n. 13854, dez. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50435-2>

KIM, Y. K. *et al.* Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Stuttgart, v. 40, n. 8, p. 337-341, dec. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.02.002>

KOLASINSKI, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis and Rheumatology**, Hoboken, v. 72, n. 2, p. 149-162, 2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>

KRISTENSEN, K. D. *et al.* Cytokines in healthy temporomandibular joint synovial fluid. **Journal of Oral Rehabilitation**, Oxford, v. 41, n. 4, p. 250-256, apr. 2014. <https://doi.org/10.1111/joor.12146>

LARGO, R. *et al.* Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 290-298, apr. 2003. [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00028-1)

LIAO, C. R. *et al.* Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 28, p. 101306, jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101306>

MIZOGUCHI, I.; TORIYA, N.; NAKAO, Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. **Japanese Dental Science Review**, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 139-150, nov. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.07.004>

MANTOVANI, V.; MACCARI, F.; VOLPI, N. Chondroitin sulfate and glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs). **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v. 23, n. 11, p. 1139-1151, 2016. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160316123749>

NANCI, A. **Ten Cate Histologia oral: Desenvolvimento, estrutura e função**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

NATIELLA, J. R. *et al.* Analysis of the collagen i and fibronectin of temporomandibular joint synovial fluid and discs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Philadelphia, v. 67, n. 1, p. 105–113, jan. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.08.029>

OHTANI, T. *et al.* Local effects of intra-articular injection of anti-rabbit tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. ***Journal of Oral Pathology and Medicine***, Copenhagen, v. 41, n. 1, p. 96–105, jan. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01056.x>

PURICELLI, E. *et al.* Histomorphometric analysis of the temporal bone after change of direction of force vector of mandible: An experimental study in rabbits. ***Journal of Applied Oral Science***, Bauru, v. 20, n. 5, p. 526–530, oct. 2012.

PURICELLI, E. *et al.* Condylotomy to Reverse temporomandibular joint osteoarthritis in rabbits. ***Journal of Oral and Maxillofacial Surgery***, Philadelphia, v. 77, n. 11, p. 2230–2244, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.04.024>

REGINSTER, J. Y.; BRUYERE, O.; NEUPREZ, A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. ***Rheumatology***, Oxford, v. 46, n. 5, may. 2007. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem026>

TANAKA, E. *et al.* The proteoglycan contents of the temporomandibular joint disc influence its dynamic viscoelastic properties. ***Journal of Biomedical Materials Research - Part A***, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 386–392, 2003. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10496>

WANG, Y. *et al.* The Role of TNF- α in the pathogenesis of temporomandibular disorders. ***Biological and Pharmaceutical Bulletin***, Tokyo, v. 44, n. 12, p. b21- 00154, dez. 2021. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00154>

XIANG, T. *et al.* Animal models of temporomandibular disorder. ***Journal of Pain Research***, Auckland, v. 14, p. 1415–1430, 2021. <https://doi.org/10.2147/JPR.S303536>

ZERKAK, D.; DOUGADOS, M. The use of glucosamine therapy in osteoarthritis. ***Current Rheumatology Reports***, Philadelphia, v. 6, n. 1, p. 41-45, feb. 2004. <https://doi.org/10.1007/s11926-004-0082-4>

ZHU, X. *et al.* Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. ***Journal of Orthopaedic Surgery and Research***. London, v. 13, n. 1, jul. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>