

Effects of the hyaluronic acid infiltration in the treatment of internal temporomandibular joint disorders

Efeitos da infiltração de ácido hialurônico no tratamento das desordens internas da articulação temporomandibular

Liliane Emilia Alexandre de Oliveira¹, Jandenilson Alves Brígido², Aline Dantas Diógenes Saldanha²

DOI 10.5935/2595-0118.20190032

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The primary protocol for the control of temporomandibular disorders prioritizes reversible and less invasive measures. However, conservative treatment is sometimes ineffective. Therefore, the use of hyaluronic acid has been suggested as a therapeutic alternative to verify the effectiveness of the hyaluronic acid in patients who are not responsive to the most conservative treatments, helping them in the control of pain. This article aims to perform a literature review on the efficacy of this substance in the treatment of internal changes of the temporomandibular joint.

CONTENTS: The search strategy used the Pubmed portal and the Web of Science database for the last 10 years. We included articles in English that evaluated the efficacy of the hyaluronic acid in the intra-articular disorders of temporomandibular joint, and excluded articles from literature review, clinical case reports, theses, and dissertations. Fifteen studies, classified as randomized clinical trials, prospective and retrospective studies, case-control, pilot study, and systematic reviews were selected. The hyaluronic acid is of fundamental importance in the function and lubrication of joint tissues due to its high molecular weight. When degenerative and inflammatory changes are present, their concentration and molecular weight are diminished, and the injection of this acid raises these levels, which can generate pain relief.

CONCLUSION: Intra-articular therapy with hyaluronic acid is effective in the reduction of symptomatologic levels and the functional restoration of the temporomandibular joint.

Keywords: Hyaluronic acid, Intra-articular injections, Viscosupplementation, Temporomandibular joint disorder.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O protocolo primário de controle das disfunções temporomandibulares prioriza as medidas reversíveis e menos invasivas. Entretanto, o tratamento conservador mostra-se, algumas vezes, ineficaz, e como alternativa terapêutica, tem sido sugerido o uso de ácido hialurônico para com isso, verificar a sua efetividade em pacientes não responsivos aos tratamentos mais conservadores e poder ajudá-los no controle da dor. O objetivo deste estudo foi rever na literatura a eficácia dessa substância no tratamento das alterações internas da articulação temporomandibular.

CONTEÚDO: A estratégia de busca utilizou o portal eletrônico Pubmed e a base de dados *Web of Science*, nos últimos 10 anos. Foram incluídos artigos em inglês que avaliaram a eficácia do ácido hialurônico nas desordens intra-articulares da articulação temporomandibular, e excluídos artigos de revisão de literatura, relatos de casos clínicos, teses e dissertações. Foram selecionados 15 estudos, classificados como ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudo piloto e revisões sistemáticas. O ácido hialurônico tem importância fundamental na função e lubrificação dos tecidos articulares, devido ao seu alto peso molecular. Quando alterações degenerativas e inflamatórias estão presentes, sua concentração e peso molecular estão diminuídos, e a injeção desse ácido eleva esses níveis, o que pode gerar alívio da dor.

CONCLUSÃO: A terapia intra-articular com ácido hialurônico é efetiva na diminuição dos níveis sintomatológicos e no restabelecimento funcional da articulação temporomandibular.

Descritores: Ácido hialurônico, Injeções intra-articulares, Viscosuplementação, Transtornos da articulação temporomandibular.

INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) consiste em uma articulação gínglimoartrodial que permite movimentos de dobradiça em um eixo e movimentos de deslizamento em outro eixo¹. A nutrição e lubrificação dos tecidos articulares ocorre por meio do líquido sinovial, e sua qualidade e quantidade está diretamente relacionada à função normal e à saúde articular^{1,2}.

A disfunção temporomandibular (DTM) é um termo coletivo que abrange desordens clínicas nas ATM, nos músculos da mastigação e em estruturas associadas. Dentre os sinais e sintomas, os indivíduos afetados podem apresentar dor, limitação dos movimentos mandibulares e ruídos articulares^{1,3}. Os possíveis fatores etiológicos são: traumas nas estruturas faciais; fatores oclusais; aumento do estresse emocional; fonte de dor profunda; hiperatividade muscular; ativid-

Liliane Emilia Alexandre de Oliveira - <https://orcid.org/0000-0001-7843-8780>;
Aline Dantas Diógenes Saldanha - <https://orcid.org/0000-0001-8000-2361>;
Jandenilson Alves Brígido - <https://orcid.org/0000-0002-9590-0372>.

1. Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.
2. Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza, Faculdade de Odontologia, Fortaleza, CE, Brasil.

Apresentado em 07 de agosto de 2018.
Aceito para publicação em 14 de dezembro de 2018.
Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:
Rua Guilherme Rocha, 1299, apto 1505 – Centro
60030-141 Fortaleza, CE, Brasil.
E-mail: lilianemiliaa@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

des parafuncionais e instabilidade ortopédica^{1,4}. As DTM de origem articular incluem: deslocamento do disco com e sem redução, artral-
gias, osteoartrite e osteoartrose da ATM³.

O deslocamento de disco da ATM é descrito como uma relação anormal do côndilo mandibular com o disco articular, fossa e eminência articulares, que pode ocorrer com e sem redução do disco⁵. A artral-
gia da ATM é uma dor localizada (de intensidade moderada a intensa) que se localiza na ATM e nos tecidos adjacentes⁴. Na osteoartrose há uma degeneração crônica e não inflamatória, que afeta o tecido cartilaginoso de articulações sinoviais e está associada aos processos de remodelação do osso subcondral e ao envolvimento do tecido sinovial^{2,3}. A osteoartrite da ATM ocorre quando há um comprometimento do equilíbrio dinâmico entre o colapso e o reparo dos tecidos articulares^{5,6}.

Uma das terapias minimamente invasivas para o controle das desordens internas da ATM é conhecida como viscosuplementação (infiltração de ácido hialurônico na ATM). O ácido hialurônico (AH) corresponde a um mucopolissacarídeo ácido que está presente na substância fundamental dos tecidos animais, sendo o maior componente do líquido sinovial e possui importância significativa na lubrificação dos tecidos articulares^{2,3,7}. Nas desordens degenerativas e inflamatórias, a concentração e seu peso encontram-se reduzidos, e a injeção de AH eleva esses níveis, o que pode estar relacionado ao alívio da dor, pois o mesmo contém efeitos anti-inflamatórios, como inibição da fagocitose, quimiotaxia, síntese de prostaglandinas, atividade de metaloproteinases e remoção de radicais de oxigênio do tecido sinovial^{5,8}. O protocolo primário para o controle das DTM prioriza medidas simples, reversíveis e menos invasivas. Entretanto, o tratamento conservador mostra-se, algumas vezes, ineficaz, e como alternativa terapêutica, tem sido sugerido o uso de AH. Com isso, verificar a efetividade do AH em pacientes não responsivos aos tratamentos mais conservadores pode juda-los no controle da dor. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão na literatura sobre a eficácia dessa substância no tratamento das alterações internas da ATM.

CONTEÚDO

Realizou-se uma revisão de literatura, utilizando como estratégia de busca o portal eletrônico Pubmed e a base de dados *Web of Science*, empregando os descritores MeSH: “Temporomandibular Joint Disorder”, “Hyaluronic Acid”, “Viscosupplementation” e “Injections”, “Intra-articular”. Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Critérios de inclusão: estudos relacionados aos efeitos do AH nas alterações intra-articulares da ATM; estudos que relataram a aplicabilidade do AH; artigos na

língua inglesa publicados nos últimos 10 anos. Critérios de exclusão: revisões de literatura; relatos de casos clínicos; teses e dissertações; artigos não disponíveis na íntegra.

Após a busca na base de dados e no portal eletrônico foi realizada a remoção das duplicatas e a leitura dos títulos e resumos para identificar os artigos potencialmente elegíveis que atendessem aos critérios de inclusão. Os artigos que preencheram os critérios de exclusão foram removidos do estudo. Vale ressaltar que o texto completo de cada artigo selecionado foi avaliado cuidadosamente. A seleção inicial gerou um total de 415 artigos, dos quais foram removidas 107 duplicatas. Após serem adaptados aos critérios de inclusão, restaram 288 artigos, sendo selecionados 15 artigos em sua íntegra após uma leitura exploratória e análise crítica dos títulos e resumos. O método de seleção mais detalhado dos artigos, de acordo com os mecanismos de pesquisa, está resumido na tabela 1.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudo piloto e revisões sistemáticas que avaliaram principalmente a eficácia da infiltração do AH para o tratamento das desordens internas da articulação temporomandibular. Dos 15 artigos selecionados, 4 são revisão sistemática, 2 destes foram publicados em 2017, 2 em 2016 e 2010, respectivamente. O período de publicação variou de 2009 a 2017. As amostras dos estudos variaram de 25 a 141 pacientes. A idade dos grupos de pacientes teve uma variação entre 17 e 65 anos. O acompanhamento dos resultados, na maioria dos estudos analisados, foi de curto e médio prazo, entre três a seis meses. A seleção dos estudos incluídos, com suas principais características, é apresentada na tabela 2.

Tabela 1. Fluxograma de seleção de artigos

Seleção dos artigos	Estratégia de busca
Pubmed	<i>Hyaluronic acid and temporomandibular joint disorder</i> : 104 <i>Temporomandibular joint disorder and viscosupplementation</i> : 4 <i>Injections, intra-articular and temporomandibular joint disorder</i> : 216
<i>Web of Science</i>	<i>Hyaluronic acid and temporomandibular joint disorder</i> : 54 <i>Temporomandibular disorder and viscosupplementation</i> : 8 <i>Injections, intra-articular and temporomandibular joint disorder</i> : 29
Artigos removidos	Duplicados: 107
15 artigos selecionados	Critérios de inclusão e exclusão: 33 artigos excluídos Leitura dos títulos e resumos: 260 artigos excluídos

Tabela 2. Descrição dos estudos incluídos na revisão

Autores	Tipo de estudo	Objetivo	n	Diagnóstico	Principais achados	Conclusão
Long et al. ⁵	Ensaio clínico randomizado	Comparar a infiltração de AH no espaço articular inferior e no superior	120	DDSR	Melhora da dor em ambos os grupos	A infiltração intra-articular de AH no espaço articular superior e inferior foi eficaz
Korkmaz et al. ⁹	Estudo clínico prospectivo	Comparar a terapia com AH e o tratamento com placa oclusal	-	DDCR	Melhores resultados com a terapia com AH	A injeção de AH e a terapia com placas oclusais foram eficazes para aliviar os sinais e sintomas do DDCR

Continua...

Tabela 2. Descrição dos estudos incluídos na revisão – continuação

Autores	Tipo de estudo	Objetivo	n	Diagnóstico	Principais achados	Conclusão
Guarda-Nardini et al. ¹⁰	Ensaio clínico retrospectivo	Comparar a eficácia da terapia com infiltração de AH na ATM em diferentes faixas etárias	76	Osteoartrite da ATM	O AH foi eficaz na maioria dos sintomas avaliados	O protocolo de tratamento foi mais eficaz em pessoas acima de 45 anos
Li et al. ¹¹	Ensaio clínico randomizado	Comparar os efeitos de infiltrações de AH no espaço articular superior e inferior	141	Osteoartrite da ATM e DDSR	Melhora da função da ATM em ambos os grupos	A infiltração de AH é um método eficaz para o tratamento de DDSR associado à osteoartrite
Bonotto et al. ¹²	Estudo clínico retrospectivo	Discutir a viscosuplementação no tratamento das alterações internas ATM	55	DDSR e Osteoartrite da ATM	Houve um aumento da abertura bucal nos pacientes com DDSR e osteoartrite	A viscosuplementação com AH é considerada uma boa alternativa para melhorar a função da ATM em curto prazo
Goiato et al. ¹³	Revisão sistemática	Comparar as injeções de AH e outros fármacos usados em artrocentese da ATM	–	Desordens internas da ATM	Injeções intra-articulares de AH são benéficas para melhorar os sintomas funcionais das DTM	Foram observados resultados positivos com a terapia de AH, porém outras terapias podem ser utilizadas
Iturriaga et al. ¹⁴	Revisão sistemática	Analisar a evidência sobre a eficácia do AH	–	Osteoartrite da ATM	A aplicação de AH teve resultados positivos	Mais estudos são necessários
Guarda-Nardini, Manfredini e Ferronato ¹⁵	Estudo piloto	Proporcionar dados sobre o efeito de um ciclo de cinco artrocenteses mais infiltração de AH	31	DDCR e artroalgia	Melhora em relação a todas as variáveis do estudo	Cinco infiltrações de AH após a artrocentese foi eficaz para melhorar os sintomas do DDR
Aktas, Yalcin e Sencer ¹⁶	Estudo clínico retrospectivo	Analisar o prognóstico da artrocentese com e sem AH	25	DDSR	É suficiente usar apenas artrocentese em pacientes sem alteração degenerativa	É necessário um grupo de estudo padronizado para estudos futuros.
Guarda-Nardini et al. ¹⁷	Caso-controle	Determinar a eficácia da viscosuplementação com AH	25	Osteoartrite da ATM	Melhora em todos os parâmetros de resultado	Terapia eficaz para a melhoria da dor e função da ATM
Guarda-Nardini et al. ¹⁸	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar o efeito da viscosuplementação com AH	49	Osteoartrite	Redução significativa da dor ao longo do tempo	Estudos adicionais são necessários
Guarda-Nardini et al. ¹⁹	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar a eficácia da AH em pacientes idosos	50	Osteoartrite da ATM	Melhora significativa dos sinais e sintomas	Não houve diferença significativamente entre os grupos
Guarda-Nardini et al. ²⁰	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de um protocolo de sessão única com o protocolo de cinco sessões de infiltração de AH na ATM	30	Osteoartrite da ATM	Houve maior redução da dor no grupo tratado com o protocolo de cinco sessões de AH	O protocolo de cinco sessões mostrou melhores resultados em 6 meses
Manfredini, Piccotti e Guarda-Nardini ²¹	Revisão sistemática	Avaliar os estudos clínicos sobre a infiltração de AH na ATM	–	Distúrbios da ATM	Todos os estudos relataram uma diminuição nos níveis de dor	Os resultados são similares aos obtidos com injeção de corticoides e o uso de placas oclusais
Manfredini et al. ²²	Ensaio clínico randomizado prospectivo	Avaliar a eficácia da injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas <i>versus</i> AH	100	Distúrbio interno da ATM e osteoartrite	Foram observados melhores resultados no grupo tratado com injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas	A injeção de plasma rico em fatores de crescimento, após a artroscopia, mostrou ser mais eficaz do que a injeção de AH em pacientes com distúrbios internos da ATM

n = número de pacientes; ATM = articulação temporomandibular; AH = ácido hialurônico; DDSR = deslocamento anterior do disco sem redução; DDCR = deslocamento anterior do disco com redução.

DISCUSSÃO

O AH foi utilizado, em seus primeiros relatos, para o tratamento de cavalos de corrida que haviam sido diagnosticados com artrite traumática. Posteriormente foi utilizado em humanos para tratar osteoartrite que envolvia articulações maiores, como joelhos, quadris e ombro²¹. Passou a ser utilizado em 1979 nas alterações intracapsulares da ATM^{16,19,22}, e desde então alguns estudos tentaram avaliar a eficácia da técnica, bem como estabelecer um protocolo para sua utilização²⁰. A sua atividade metabólica contribui para a renovação celular e facilita a nutrição das áreas avasculares do disco e da cartilagem articular devido à sua combinação com glicosaminoglicanos originados pelos proteoglicanos^{5,19}.

A viscosuplementação consiste na infiltração intra-articular de AH na ATM¹⁷, tendo como objetivo eliminar ou diminuir os níveis sintomatológicos e restabelecer a função do aparelho mastigatório, pelo melhoramento qualitativo e quantitativo do fluido sinovial^{16,17}, principalmente porque o AH possui propriedades metabólicas e mecânicas⁵. A viscosuplementação, isolada ou em associação a outras modalidades como a artrocentese, está sendo mais uma opção de tratamento para as alterações inflamatórias ou biomecânicas da ATM^{18,20}.

Acredita-se que a diminuição dos sintomas dolorosos através da viscosuplementação possa ocorrer pelo bloqueio de receptores e substâncias algicas endógenas nos tecidos sinoviais^{16,18}. A infiltração de AH pode melhorar ou normalizar a funcionalidade da ATM, pelo rompimento de adesões ou aderências existentes entre a fossa mandibular e o disco articular^{16,17}. Além disso, pode diminuir o desgaste secundário e permitir melhor perfusão de nutrientes e metabólitos do líquido sinovial para os tecidos vasculares¹⁷. Embora o AH seja mantido na articulação por apenas alguns dias, os resultados duram por meses^{18,21}. As moléculas de AH que apresentam baixo peso molecular mostraram os melhores resultados *in vivo*, sendo mais prováveis de induzir a síntese de AH endógeno^{19,20}. Porém, os produtos que possuem elevado peso molecular são menos capazes de passar para o meio intra-celular^{17,20,21}, o que acaba impedindo sua atuação nos sinoviócitos e condrócitos, o que é necessário para que ocorra a diminuição da inflamação sinovial presente e o restabelecimento das propriedades do líquido sinovial¹⁹.

Uma revisão sistemática conduzida por Iturriaga et al.¹⁴ avaliou a regulação de mediadores inflamatórios ao aplicar AH em pacientes com osteoartrite (OA) da ATM. Os resultados mostraram que a aplicação de AH teve um efeito positivo na regulamentação de mediadores inflamatórios. Os mediadores estudados foram os do plasminogênio, sistema ativador e níveis de óxido nítrico. A evidência disponível sugeriu que a aplicação de AH regula vários mediadores inflamatórios em processos osteoartriticos na ATM. No entanto, os autores afirmaram que são necessárias outras evidências a esse respeito, através do estudo de doenças específicas da ATM, complementando a avaliação de parâmetros clínicos com estudos experimentais de qualidade com maiores tamanhos de amostra.

Nesse contexto, a eficácia do tratamento com AH também foi avaliada por Guarda-Nardini, Ferronato e Manfredini², porém em pacientes com diferentes faixas etárias diagnosticados com OA. A partir desse estudo foi sugerido que o protocolo de tratamento aplicado até então era mais eficaz em pacientes mais velhos. No estudo desenvolvido por Long et al.⁵ foi infiltrado AH em 120 pacientes

diagnosticados com deslocamento do disco sem redução (DDSR) da ATM. Um grupo de pacientes recebeu injeções no espaço articular superior e o outro grupo foi tratado com injeções no espaço articular inferior. Os sintomas clínicos foram avaliados nas consultas de acompanhamento de 3 e 6 meses. Os parâmetros avaliados foram: abertura bucal máxima (MMO), a intensidade da dor em uma escala analógica visual (EAV) e o índice de disfunção clínica de Helkimo. MMO, EAV e o índice de Helkimo dos dois grupos melhoram significativamente, sem diferença entre os grupos.

Em concordância com o estudo de Long et al.⁵, Bonotto et al.¹² discutiram a técnica de viscosuplementação no tratamento das alterações internas da ATM em 55 pacientes com deslocamento do disco com redução (DDCR) e DDSR. Os resultados mostraram aumento significativo de abertura bucal em todos os grupos. Esses resultados se mantiveram constantes ao longo de quatro meses de acompanhamento, e os autores afirmaram que a viscosuplementação com AH pode ser considerada uma boa alternativa no restabelecimento funcional da ATM, em curto prazo, em pacientes com alterações internas da ATM que não responderam aos tratamentos conservadores.

Através do estudo de Li et al.¹¹ foi possível comparar o efeito de injeções de AH no espaço articular superior e inferior, em pacientes com diagnóstico de DDSR em associação com OA, por tomografia computadorizada com feixe de cone, e foi demonstrado que as injeções de AH no espaço articular superior e inferior são métodos efetivos para o tratamento de DDSR em associação com OA, coincidindo com os estudos anteriores utilizando o AH no tratamento de alterações degenerativas e DDSR e DDCR da ATM^{5,12}.

No estudo realizado por Korkmaz et al.⁹ foi comparada a eficácia de infiltrações únicas e duplas de AH e a terapia com placa oclusal para o tratamento de DDCR. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: controle (grupo 1), injeção única de AH (grupo 2), injeção dupla de AH (grupo 3) e terapia com placa oclusal (grupo 4). Os resultados mostraram que em todos os grupos houve melhora funcional e diminuição do sintoma doloroso, porém os pacientes que foram submetidos à terapia com AH apresentaram melhores resultados. Com isso, concluíram que o AH é mais eficaz na melhoria dos sinais e sintomas clínicos do DDCR do que a terapia com placa oclusal.

Nessa perspectiva, Guarda-Nardini, Manfredini e Ferronato¹⁵ avaliaram o efeito em curto prazo de um ciclo de cinco artrocenteses semanais, associado a injeções de AH no controle de sinais e sintomas de 31 pacientes com DDCR. Ao final do tratamento houve melhora significativa em relação aos valores basais em todas as variáveis analisadas e mantida por três meses de acompanhamento. Dessa forma, concluíram que um ciclo de cinco injeções semanais de AH realizadas imediatamente após a artrocentese é eficaz na melhora dos sinais e sintomas de DDCR.

Goiato et al.¹³ realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de investigar se as injeções intra-articulares de AH são mais efetivas do que outros fármacos usados em artrocenteses da ATM, e mostraram que as injeções intra-articulares de AH são benéficas no controle da dor e/ou dos sintomas funcionais das DTM. No entanto, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides podem ser utilizados com resultados satisfatórios.

Manfredini et al.²² avaliaram a eficácia da injeção de plasma rico em fatores de crescimento derivado de plaquetas (PRGF) *versus* AH,

após cirurgia artroscópica em pacientes com OA. O grupo A (n=50) recebeu uma injeção de PRGF, e o Grupo B (n=50) recebeu uma injeção de AH. A idade média foi de 35,5 anos (faixa de 18 a 77 anos) e 88% dos pacientes eram mulheres. A intensidade da dor (EAV) e o limite máximo de abertura bucal antes e após o procedimento foram analisados estatisticamente. Os melhores resultados foram observados no grupo tratado com PRGF, com redução significativa na dor aos 18 meses em comparação com os pacientes tratados com AH. Quanto à abertura bucal, observou-se um aumento nos dois grupos, sem diferença significativa, além de uma melhora na capacidade funcional do grupo tratado com PRGF.

Alguns estudos iniciais apoiaram a eficácia das injeções de AH para tratar distúrbios internos da ATM. Entretanto, evidências recentes sugerem que ela pode ser eficaz também em distúrbios inflamatórios e degenerativos²¹, principalmente se for associado à artrocentese⁹. Essas considerações permitiram alargar as indicações de injeções de AH para uma população mais vasta de DTM^{3,8}.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados mostrou que a infiltração intra-articular de AH é um tratamento efetivo a curto e médio prazo nas alterações internas da ATM, desde que tenha sido realizado um correto diagnóstico, e o paciente não tenha respondido com sucesso às terapias mais conservadoras, sendo capaz de eliminar ou diminuir os níveis dos sintomas, e restabelecer a função através da melhoria qualitativa e quantitativa do líquido sinovial.

REFERÊNCIAS

- Okeson JP, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dent Clin North Am.* 2011;55(1):105-20.
- Guarda-Nardini L, Ferronato G, Manfredini D. Two-needle vs. single-needle technique for TMJ arthrocentesis plus hyaluronic acid injections: a comparative trial over a six-month follow up. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(4):506-13.
- Guarda-Nardini L, Ferronato G, Favero L, Manfredini D. Predictive factors of hyaluronic acid injections short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease. *J Oral Rehabil.* 2011;38(5):315-20.
- Escoda-Francolí J, Vázquez-Delgado E, Gay-Escoda C. Scientific evidence on the usefulness of intraarticular hyaluronic acid injection in the management of temporomandibular dysfunction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):e644-8.
- Long X, Chen G, Cheng AH, Cheng Y, Deng M, Cai H, et al. A randomized controlled trial of superior and inferior temporomandibular joint space injection with hyaluronic acid in treatment of anterior disc displacement without reduction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(2):357-61.
- Tang XL, Zhu GQ, Hu L, Zheng M, Zhang JY, Shi ZD, et al. Effects of intra-articular administration of sodium hyaluronate on plasminogen activator system in temporomandibular joints with osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(4):541-7.
- Manfredini D, Bonnini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(8):827-34.
- Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial[®]) vs hylan GF-20 (Synvisc[®]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1294-300.
- Korkmaz YT, Altintas NY, Korkmaz FM, Candirli C, Koskun U, et al. Is hyaluronic acid injection effective for the treatment of temporomandibular joint disc displacement with reduction? *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(9):1728-40.
- Guarda-Nardini L, Cadorin C, Frizziero A, Ferronato G, Manfredini D. Comparison of 2 hyaluronic acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2522-30.
- Li C, Long X, Deng M, Li J, Cai H, Meng Q. Osteoarthritic changes after superior and inferior joint space injection of hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with anterior disc displacement without reduction: a cone-beam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(2):232-44.
- Bonotto D, Machado E, Cunali RS, Cunali PA. Viscosupplementation as a treatment of internal derangements of the temporomandibular joint: retrospective study. *Rev Dor.* 2014;15(1):2-5.
- Goiato MC, da Silva EV, de Medeiros RA, Türcio KH, Dos Santos DM. Are intra-articular injections of hyaluronic acid effective for the treatment of temporomandibular disorders? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1531-7.
- Iturriaga V, Bornhardt T, Manterola P, Brebi P. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(5):590-5.
- Guarda-Nardini L, Manfredini D, Ferronato G. Short-term effects of arthrocentesis plus viscosupplementation in the management of signs and symptoms of painful TMJ disc displacement with reduction. A pilot study. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(1):29-34.
- Aktas S, Yalcin SS, Sencer S. Prognostic indicators of the outcome of arthrocentesis with and without sodium hyaluronate injection for the treatment of disc displacement without reduction: a magnetic resonance imaging study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(11):1080-5.
- Guarda-Nardini L, Rossi A, Ramonda R, Punzi L, Ferronato G, Manfredini D. Effectiveness of treatment with viscosupplementation in temporomandibular joints with or without effusion. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(10):1218-23.
- Guarda-Nardini L, Cadorin C, Frizziero A, Masiero S, Manfredini D. Interrelationship between temporomandibular joint osteoarthritis (OA) and cervical spine pain: effects of intra-articular injection with hyaluronic acid. *Cranio.* 2017;35(5):276-82.
- Guarda-Nardini L, Manfredini D, Stifano M, Staffieri A, Marioni G. Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients. *Stomatologija.* 2009;11(2):60-5.
- Guarda-Nardini L, Rossi A, Arboretti R, Bonnini S, Stellini E, Manfredini D. Single- or multiple-session viscosupplementation protocols for temporomandibular joint degenerative disorders: a randomized clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2015;42(7):521-8.
- Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio.* 2010;28(3):166-76.
- Manfredini D, Favero L, Gregorini G, Cocilovo F, Guarda-Nardini L. Natural course of temporomandibular disorders with low pain-related impairment: a 2-to-3-year follow up study. *J Oral Rehabil.* 2013;40(6):436-42.