

Inflammatory mediators related to arthrogenic temporomandibular dysfunctions

Mediadores inflamatórios relacionados às disfunções temporomandibulares artrogênicas

Rodrigo Lorenzi Poluha¹, Eduardo Grossmann²

DOI 10.5935/2595-0118.20180013

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Inflammatory disorders of the temporomandibular joint present a high prevalence in the population. The knowledge about inflammatory mediators, such as histamine, serotonin, kinins, eicosanoids, platelet-activating factor, nitric oxide, tumor necrosis factor and interleukins, may contribute to a better understanding of these disorders. The objective of this study was to review the literature on the major inflammatory mediators involved in temporomandibular arthralgia.

CONTENTS: A search was made in the LILACS, Pubmed/Medline, Scielo and Science direct databases, crossing the following descriptors in the English and Portuguese language: inflammation, temporomandibular joint, inflammatory mediators, inflammation, temporomandibular joint and inflammatory mediators. Articles of literature review, systematic review, meta-analysis and randomized clinical trials, as well as books with compatible themes, published between September 1990 and June 2017 were included. Clinical reports, open label studies, animal model studies, were excluded.

CONCLUSION: The knowledge of the inflammatory process, with the different mediators and mechanisms, can contribute to a better understanding, allowing the selection of the best therapy to be used clinically in cases of arthrogenic temporomandibular joint disorders.

Keywords: Inflammation, Inflammatory mediators, Temporomandibular joint disorder.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As desordens inflamatórias da articulação temporomandibular apresentam alta prevalência na população. O conhecimento sobre os mediadores inflamatórios, tais como histamina, serotonina, cininas, eicosanoides, fator de ativação plaquetária, óxido nítrico, fator de necrose tumoral e interleucinas, pode contribuir para melhor entendimento dessas desordens. O presente trabalho objetivou revisar a literatura a respeito dos principais mediadores inflamatórios envolvidos nas artralguas temporomandibulares.

CONTEÚDO: Foi realizada uma busca nas bases de dados LILACS, Pubmed/Medline, Scielo e *Science direct*, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: *inflammation*, *temporomandibular joint*, *inflammatory mediators*, inflamação, articulação temporomandibular e mediadores inflamatórios. Foram incluídos artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise e estudos clínicos randomizados, bem como livros com temática compatível, publicados no período de setembro de 1990 a junho de 2017. Foram excluídos casos clínicos, estudos abertos «open-label» e estudos em modelos animais.

CONCLUSÃO: O conhecimento do processo inflamatório, com os diferentes mediadores e mecanismos, pode contribuir para um melhor entendimento do mesmo, possibilitando a seleção da melhor terapêutica para ser empregada clinicamente nos casos de artralguas temporomandibulares.

Descritores: Inflamação, Mediadores inflamatórios, Transtornos da articulação temporomandibular.

INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTM) representam um conjunto de alterações funcionais e patológicas que afetam os músculos mastigatórios, estruturas associadas e a articulação temporomandibular (ATM)¹. A ATM é considerada uma articulação gínglimoartrodial que permite movimentos rotacionais e de translação, sendo esses movimentos essenciais para mastigação, fonação e deglutição^{2,3}. As desordens inflamatórias da ATM apresentam uma prevalência de 34,2% na população⁴. Podem ocorrer a partir de um trauma ou de uma sobrecarga intrínseca e/ou extrínseca articular, que excede a capacidade adaptativa dos tecidos articulares, gerando como consequência a inflamação^{5,6}. A inflamação é um conjunto de fenômenos homeostáticos dos tecidos vascularizados no sentido de remoção de agentes lesivos e restauo de suas funções normais, sendo esses fenômenos coordenados pela ação de mediadores inflamatórios (MI)⁷⁻⁹. A histamina, a serotonina, as cininas, os eicosanoides, o fator de ativação

1. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Apresentado em 01 de setembro de 2017.

Aceito para publicação em 10 de janeiro de 2018.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:
Rua Coronel Corte Real, 513 - Petrópolis
90630-080 Porto Alegre, RS.
E-mail- edugdor@gmail.com

plaquetária, o óxido nítrico, o fator de necrose tumoral e as interleucinas, estão entre os principais MI das desordens da ATM^{10,11}.

Portanto, o conhecimento sobre esses MI pode contribuir para melhor entendimento das desordens, bem como para seleção de terapêuticas adequadas, como a farmacologia anti-inflamatória, as infiltrações intra-articulares, a artrocentese e a artroscopia^{12,13}, a fim de otimizar os resultados clínicos.

O presente trabalho objetivou revisar a literatura a respeito dos principais MI envolvidos nas artralguas temporomandibulares.

CONTEÚDO

Estratégias de busca na literatura

Foi realizada uma busca nas bases de dados LILACS, Pubmed/Medline, Scielo e *Science direct*, cruzando-se os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: “inflammation”, “inflammation mediators”, “temporomandibular joint”, “temporomandibular joint disorders”, “inflamação”, “mediadores da inflamação”, “articulação temporomandibular” e “transtornos da articulação temporomandibular”. Foram incluídos artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, metanálise e estudos clínicos randomizados, bem como livros com temática compatível, publicados no período de setembro de 1990 a junho de 2017. Foram excluídos casos clínicos, estudos abertos «open-label» e estudos em modelos animais. Foram encontrados um total de 95 materiais de estudo (artigos e livros). Desses, após leitura do resumo, 50 artigos e 6 livros atenderam os critérios de inclusão e serviram de fundamento para redação do presente trabalho.

Desordens articulares inflamatórias da articulação temporomandibular

Abraçam um grupo de alterações nas quais vários tecidos que compõem a estrutura articular sofrem um processo inflamatório, sendo classificadas segundo as estruturas afetadas em: sinovite, capsulite, retrodiscite, ligamentite e artrites^{14,15}. Geralmente, é difícil realizar o diagnóstico diferencial entre essas alterações artrogênicas em virtude de suas semelhanças clínicas¹⁶.

A inflamação da membrana sinovial que reveste a ATM (sinovite), resulta em alterações da composição e quantidade do fluido sinovial¹⁷. Clinicamente, caracteriza-se por uma dor intracapsular cons-

tante que se intensifica com o movimento mandibular¹⁴. Quando intensa, pode ocorrer necrose e deposição de fibrina nas superfícies articulares que reduz o espaço articular e eventualmente pode levar a uma anquilose fibrótica da ATM¹⁸.

A inflamação do ligamento capsular da ATM (capsulite), manifesta-se clinicamente por uma dor à palpação do pólo lateral da cabeça da mandíbula quando essa se encontra em posição articular estática e em movimento. O fator etiológico mais frequente é o macrotrauma, nos casos onde o ligamento capsular é bruscamente alongado^{14,15}. Durante o processo de cicatrização, a cápsula articular pode aderir às estruturas adjacentes (capsulite adesiva) ou cicatrizar com perda de comprimento (fibrose capsular)¹⁸.

A inflamação dos tecidos retrodisciais da ATM (retrodiscite) é caracterizada por uma dor pulsátil¹⁵, que pode levar à má oclusão aguda na região anterior contralateral da mandíbula, devido ao edema local. Macro e microtraumas que forcem a cabeça da mandíbula em direção aos tecidos retrodisciais, innervados e vascularizados, podem originar a retrodiscite¹⁴. A intensidade do trauma e a progressão do processo inflamatório podem ocasionar a perfuração dos tecidos retrodisciais e posicionar a cabeça da mandíbula em contato direto com a fossa mandibular¹⁸.

A inflamação dos ligamentos do disco (ligamentite) decorre a partir de macro ou microtraumas, bruxismo e/ou atos funcionais de ampla magnitude que tentam deslocar o disco da cabeça da mandíbula, usualmente resulta em dor de caráter intermitente, aumentando pela máxima intercuspidação e reduzindo-se pela interposição dentária de uma espátula. Pode-se encontrar associada ao quadro algico, cocontração muscular protetora e limitação dos movimentos mandibulares¹⁴.

A inflamação das superfícies articulares (artrites) constitui um grupo de desordens em que se observam alterações na morfologia do tecido ósseo. Vários tipos de artrites podem afetar a ATM (osteoartrite, osteoartrose e poliartrites), sendo o nível de dor e os achados clínicos e de imagem extremamente variáveis nos seus diferentes tipos¹⁴.

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Mediadores inflamatórios são substâncias liberadas em uma área tecidual lesada ou por células adequadamente ativadas que coordenam o processo da resposta inflamatória¹⁹ (Tabela 1).

Tabela 1. Resumo dos principais mediadores inflamatórios encontrados nas disfunções temporomandibulares artrogênicas

Mediadores	Fontes	Ações
Histamina	Mastócitos, basófilos, plaquetas, células da epiderme e neurônios do sistema nervoso central.	Vasodilatação; aumento da permeabilidade vascular; ativação endotelial e estimulação da liberação de serotonina.
Serotonina (5-HT)	Neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central e nas células enterocromafins. Plaquetas (que captam 5-HT da circulação).	Vasodilatação; aumento da permeabilidade vascular e nocicepção.
Cininas (bradicinina)	Substrato plasmático, através da metabolização do cininogênio pela calicreína.	Vasodilatação; aumento da permeabilidade vascular; promoção da síntese de IL-1 e TNF e ativação de fosfolipases A ₂ e C.
Prostaciclina (PGI ₂)	Mastócitos dos fosfolípidios de membrana.	Potencialização dos efeitos da histamina e cininas.
Prostaglandinas (PGE ₂ , PGF ₂)	Mastócitos dos fosfolípidios de membrana.	Potencialização dos efeitos da histamina e cininas; hiperalgesia das terminações nervosas.
Tromboxanos (TxA ₂)	Mastócitos dos fosfolípidios de membrana.	Coagulante intravascular; mantenedor da normalidade intravascular.
Leucotrienos (LTB ₄)	Leucócitos.	Quimiotaxia, agregação e degranulação de leucócitos polimorfonucleares.

Continua...

Tabela 1. Resumo dos principais mediadores inflamatórios encontrados nas disfunções temporomandibulares artrogênicas – continuação

Mediadores	Fontes	Ações
Fator de ativação plaquetário (PAF)	Leucócitos, mastócitos e plaquetas.	Vasodilatação; aumento da permeabilidade vascular; quimiotaxia, agregação e degranulação de leucócitos polimorfonucleares.
Óxido nítrico	Macrófagos e células endoteliais.	Vasodilatação; redução da agregação plaquetária.
Fator de necrose tumoral (TNF- α)	Monócitos, macrófagos e linfócitos-T.	Ativação da coagulação; estimulação da expressão de moléculas de adesão, PGE ₂ , PAF, glicocorticoides, eicosanoides, além de influenciar a apoptose celular.
Interleucinas-1 (IL-1)	Macrófagos, monócitos, fibroblastos, células dendríticas, linfócitos B, células NK e células epiteliais.	Importante marcador de indução da resposta inflamatória, associada à infecção aguda.
Interleucinas-1 (IL-6)	Monócitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais.	Regulação de reações imunológicas, inflamação, hematopoiese e oncogênese; maturação e ativação de diversas células inflamatórias.

Histamina

A histamina é uma amina vasoativa formada pela descarboxilação do aminoácido histidina, pela enzima l-histidina decarboxilase, encontrada nos mastócitos, basófilos, plaquetas, células da epiderme humana, mucosa gástrica, e neurônios do sistema nervoso central (SNC)²⁰. A agressão aos tecidos leva a degranulação dos mastócitos⁸, usualmente encontrados na zona retrodiscal e contribuem para a inflamação da ATM, principalmente através da liberação de histamina²¹. No processo inflamatório, a histamina atua promovendo a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e ativação endotelial, sendo seus efeitos mediados pela interação com quatro receptores (H1, H2, H3 e H4). Os receptores H1 são essencialmente encontrados nos vasos sanguíneos e promovem a vasodilatação sistêmica, broncoconstrição e modulação do ciclo circadiano; Os H2 estão no intestino e induzem a secreção de ácido gástrico; Os H3 predominam no SNC atuando como neurotransmissores. Os H4 são expressos amplamente na medula óssea e nos leucócitos e medeiam a quimiotaxia dos mastócitos⁷. A partir de uma a duas horas após a ocorrência da agressão, os receptores das células endoteliais ficam hipossensíveis à ação da histamina, sendo os fenômenos vaso-exsudativos continuados por outros mediadores⁸. A inativação da histamina ocorre por metilação no fígado, ou oxidação nos rins e intestinos através da histaminase⁷. A concentração de histamina tende a ser maior em pacientes com osteoartrite do que em outros distúrbios da ATM, havendo, além disso, uma correlação positiva entre a dor e a concentração dessa amina²². A histamina induz a nocicepção através de um mecanismo indireto estimulando a liberação de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina)²³.

Serotonina (5-HT)

A 5-HT é uma amina encontrada nos reinos animal e vegetal, sendo sintetizada nos neurônios serotoninérgicos do SNC e nas células enterocromafins (células de Kulchitsky) do trato gastrointestinal dos animais. No corpo humano, a 5-HT é sintetizada a partir do aminoácido triptofano por via metabólica curta, que engloba duas enzimas: triptofano-hidroxilase e L-aminoácido aromático decarboxilase⁷. Embora seja mais conhecida por sua ação como neurotransmissor no SNC, a 5-HT contribui para a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, na inflamação, sendo liberada pelas plaquetas (que captam 5-HT da circulação e armazenam em grânulos secretores por transporte ativo) no momento da sua agregação²⁴. Os níveis de 5-HT no fluido sinovial das artralgi

temporomandibulares, em pacientes com artrite, revelaram que a mesma está significativamente aumentada e relacionada à dor durante o movimento da articulação e à diminuição da mobilidade mandibular²⁵. A 5-HT induz a nocicepção na região da ATM pela ativação de adrenoreceptores β_1 e β_2 localizados nessa articulação e também da liberação local de aminas simpáticas e prostaglandinas. Portanto, níveis elevados de 5-HT no fluido sinovial de pacientes com dor inflamatória na ATM podem contribuir para a manutenção do quadro algico²⁶.

Cininas

As cininas (bradicinina, lisil-bradicinina e metionil-lisil-bradicinina) mantêm os fenômenos vaso-exsudativos após a hipersensibilização à histamina e com uma efetividade 10 vezes maior que ela⁸. Cininas interagem com receptores específicos (B_1 e B_2), presentes em células inflamatórias, como macrófagos, promovendo a síntese de interleucinas-1 e fator de necrose tumoral (TNF) (quando acoplados a receptores B_1) e ativando fosfolipases A_2 e C (quando acoplados em receptores B_2)²⁴. A bradicinina tem sido implicada na patogênese das condições inflamatórias da ATM em virtude de suas propriedades pró-inflamatórias²⁷. O aumento dos níveis de bradicinina no líquido sinovial de pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) pode indicar menor eficácia do emprego da artrocentese nessa articulação²⁸, visto que há uma correlação positiva entre a concentração de bradicinina e o grau de sinovite²⁹.

Eicosanoides

Os eicosanoides são compostos com grande potência e largo espectro de atividade biológica, sendo originados da oxigenação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa¹⁹. O ácido araquidônico (AA), constituinte das membranas celulares, é o mais abundante e importante precursor dos eicosanoides²⁰. O AA está presente nas membranas das células corporais. É um ácido graxo essencial, da família dos ômega-6, formado por uma cadeia de 20 carbonos com quatro duplas ligações (permitindo que a molécula tenha várias áreas que podem ser oxidadas)⁷. O estresse celular advindo de lesão gera, como consequência, um aumento da permeabilidade ao cálcio com maior influxo para o interior da célula, ativando a ação de enzimas acil-hidrolases (fosfolipase A_2 e C) que fragmentam os fosfolipídios e promove a geração de moléculas de AA disponíveis no citosol⁸. O AA é oxidado, principalmente, por cinco vias enzimáticas (duas ciclo-oxigenase e três lipo-oxigenase) produzindo eicosanoides

(prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos), que apresentam fundamental importância no processo inflamatório²⁰.

Produtos das ciclo-oxigenases

As ciclo-oxigenases (COX), enzimas presentes no citosol e ligadas ao retículo endoplasmático das células, geram a síntese de prostaglandinas (PGE₂, PGF₂), prostacilinas (PGI₂) e tromboxanos (TxA₂)²⁰. As prostaglandinas e prostacilinas atuam como moduladores dos fenômenos vaso-exsudativos em períodos tardios (após algumas horas do início do processo inflamatório) pela potencialização dos efeitos da histamina e cininas nos receptores específicos, pelo aumento de sua sensibilidade²⁴. Além disso, as prostaglandinas promovem a hiperalgesia das terminações nervosas deixando-as mais sensíveis à ação de mediadores dolorosos (histamina, serotonina e cininas), fazendo com que a dor local, induzida por agentes mecânicos e químicos, fique mais acentuada⁸. A PGE₂ está presente em concentrações elevadas no líquido sinovial nas ATM acometidas de processos inflamatórios, exercendo um importante papel no desenvolvimento e manutenção da inflamação³⁰, bem como da alodínia envolvida nesses processos através da regulação dos canais de sódio 1.7 voltagem-dependentes que apresentam função modulatória nesse tipo de dor³¹. Os TxA₂ representam um importante coagulante intravascular, sendo inibido fisiologicamente pela PGI₂ (vasodilatador). Dessa constante contraposição, dá-se a manutenção da normalidade intravascular⁸.

Produtos das lipo-oxigenases

Nos leucócitos, parte das moléculas de AA são submetidas à ação das lipo-oxigenases (5-, 12- e 15-LOX), resultando na formação de leucotrienos (LT)⁷. Os leucotrienos exercem função quimiotática, agregação e degranulação de polimorfonucleares, bem como estimulação da aderência dos leucócitos na parede endotelial durante a formação do infiltrado inflamatório⁸. Altas concentrações de leucotrienos (LTB₄) são encontradas no líquido sinovial de ATM inflamadas³², havendo uma correlação positiva entre o grau de sinovite e o nível de LTB₄²⁹.

Fator de ativação plaquetário

Como resposta a estímulos específicos (imunológicos, lesões teciduais), durante a fosforilação dos fosfolipídios pela fosfolipase A₂, há também a formação do fator de ativação plaquetário (PAF), sendo liberado por leucócitos, mastócitos e plaquetas⁸. O PAF induz a expressão de moléculas de adesão que recrutam células inflamatórias para o endotélio, além de contribuir para os fenômenos vaso-exsudativos da inflamação quando produzido por mastócitos e leucócitos²⁴. Concentrações elevadas de PAF são encontradas em processos inflamatórios envolvendo as ATM³².

Óxido nítrico

O óxido nítrico (ON) é um radical livre, que se forma a partir da conversão de L-arginina e L-citrulina por meio de enzimas óxido nítrico sintetases, em células endoteliais, no SNC, no músculo cardíaco e nos macrófagos²⁴. O ON promove o relaxamento muscular dos vasos sanguíneos levando à vasodilatação (processo que culmina na formação da hiperemia e hipertermia em processos inflamatórios), além de reduzir a agregação plaquetária⁸. Na ATM, o ON está envolvido nas condições dolorosas³³, bem como na patogênese e na progressão dos desarranjos internos³⁴.

Citocinas pró-inflamatórias

A migração celular para a região onde está ocorrendo a inflamação é fortemente influenciada, também, pela ação de citocinas³⁵. Essas são peptídios ou polipeptídios produzidos pelas células inflamatórias ou teciduais, em condições de normalidade, mas também, especialmente, em situação de estresse celular mecânico, bioquímico e/ou funcional tal como está caracterizada em uma área em processo inflamatório⁸. Além de estimular a adesão celular leucocitária ao endotélio vascular e induzir a síntese e liberação de prostaglandinas, o aumento na concentração das citocinas pró-inflamatórias tem sido associado à reabsorção do tecido ósseo da ATM³⁶. Dentre as citocinas, na inflamação da ATM, encontram-se o fator de necrose tumoral (TNF- α) e as interleucinas (especialmente IL-1 e IL-6)³⁷.

Fator de necrose tumoral

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T³⁵. Após traumas, procedimentos cirúrgicos ou durante as infecções, o TNF- α é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Sua meia-vida plasmática é de apenas 20 minutos, o suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar outras citocinas³⁸. O TNF- α atua ativando a coagulação, estimulando a expressão ou liberação de moléculas de adesão, PGE₂, PAF, glicocorticoides, eicosanoides e influenciando a apoptose celular³⁹. Essa citocina desempenha um papel central no desenvolvimento das DTM⁴⁰. A sua expressão aumentada promove o início e a progressão de múltiplas doenças inflamatórias, incluindo as que acometem a ATM⁴¹. Esse fato é confirmado por resultados nos quais níveis elevados de TNF- α na ATM correlacionam-se positivamente com inflamação articular aguda e crônica, destruição do tecido conjuntivo e dor nessa articulação^{42,43}.

Interleucina-1 (IL-1)

IL-1 é produzida intensamente por macrófagos, monócitos, fibroblastos e células dendríticas, mas também é expresso pelos linfócitos B, células NK e células epiteliais, sendo um dos mais importantes marcadores de indução da resposta inflamatória, associada à infecção aguda⁴⁴. O sistema IL-1 inclui pelo menos 21 moléculas diferentes, representadas pelos receptores de IL-1, co-receptores, antagonistas e ligantes endógenos. Há três tipos de ligantes: IL-1 α e IL-1 β (ambos têm efeitos pró-inflamatórios quase indistinguíveis), e o antagonista do receptor IL-1 (IL-1RA) que inibe as funções pró-inflamatórias atuando como um inibidor competitivo do receptor. Existem também dois receptores de IL-1 diferentes: o tipo 1 e tipo 2. O receptor de IL-1 de tipo 1 é responsável pela indução de transduções de sinal intracelular após ligação com IL-1. O receptor de IL-1 do tipo 2 atua ligando-se à IL-1 sem produzir efeitos, reduzindo assim a sua disponibilidade geral para se ligar e iniciar uma resposta inflamatória⁴⁵. O intrincado equilíbrio das moléculas e receptores da família IL-1 tem um efeito profundo na homeostase da ATM. Muitos estudos indicaram que níveis mais elevados de IL-1 α e IL-1 β estão presentes no líquido sinovial de pacientes com DTM⁴⁶.

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzida por vários tipos de células, como células sinoviais, monócitos, macrófagos e fibroblastos⁴⁷.

Ela regula reações imunológicas, inflamação, hematopoiese e oncogênese^{48,49}, além de mediar a indução do processo de diferenciação do progenitor dos osteoclastos e a atividade osteoclástica⁵⁰. Quando ocorre uma lesão tecidual, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6h, podendo persistir por até 10 dias. A IL-6 promove a maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e a diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais⁵¹. Além disso, a IL-6 é importante para a transição da inflamação aguda para crônica⁵². A literatura aponta a IL-6 como uma das principais citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a patogênese da inflamação e dos desarranjos da ATM^{48,53-56}.

CONCLUSÃO

O conhecimento do processo inflamatório, com os diferentes mediadores e mecanismos, pode contribuir para um melhor entendimento, possibilitando a seleção da melhor terapêutica para ser empregada clinicamente nos casos de artralguas temporomandibulares.

REFERÊNCIAS

- Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.
- Okeson JP. Joint intracapsular disorders: diagnostic and nonsurgical management considerations. *Dent Clin North Am*. 2007;51(1):85-103.
- Wadhwa S, Kapila S. TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ*. 2008;72(8):930-47.
- Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(4):453-62.
- Carrara SV, Conti PC, Barbosa JS. Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. *Dental Press J Orthod*. 2010;15(3):114-20.
- Young AL. Internal derangements of the temporomandibular joint: a review of the anatomy, diagnosis, and management. *J Indian Prosthodont Soc*. 2015;15(1):2-7.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollman BA. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª ed. McGraw Hill; 2012. 563-600p.
- Consolaro A. Inflamação e Reparo. 2ª ed. Dental Press; 2015. 63-120p.
- Rahmati M, Mobasher A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: a critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*. 2016;81-90.
- Bouloux GF. Temporomandibular joint pain and synovial fluid analysis: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(11):2497-504.
- Ernberg M. The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Rehabil*. 2017;44(6):481-91.
- Wieckiewicz M, Boening K, Wiland P, Shiao YY, Paradowska-Stolarz A. Reported concepts for the treatment modalities and pain management of temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2015;16:106.
- Hosgor H, Bas B, Celenk C. A comparison of the outcomes of four minimally invasive treatment methods for anterior disc displacement of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(11):1403-10.
- Okeson JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 7ª ed. Mosby Elsevier; 2013. 154-5p.
- Valle RT, Grossmann E, Fernandes RSM. Disfunções Temporomandibulares: Abordagem Clínica. 1ª ed. Napoléon; 2015. 80-102p.
- Gynther GW, Dijkgraaf LC, Reinholdt FP, Holmlund AB, Liem RS, de Bont LG. Synovial inflammation in arthroscopically obtained biopsy specimens from the temporomandibular joint: a review of the literature and a proposed histologic grading system. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(11):1281-6.
- Israel HA. Internal derangement of the temporomandibular joint: new perspectives on an old problem. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):313-33.
- de Bont LG, Dijkgraaf LC, Stregenga B. Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(1):72-6.
- Oliveira Junior JO, Portella Junior CS, Cohen CP. Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):35-42.
- Yagiela JA, Dowd FJ, Johnson B, Mariotti A. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. 6ª ed. Mosby Elsevier; 2011. 318-52p.
- Henry CH, Wolford LM. Substance P and mast cells: preliminary histologic analysis of the human temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(4):384-9.
- Li W, Long X, Jiang S, Li Y, Fang W. Histamine and substance P in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2015;42(5):363-9.
- Ting E, Roveroni RC, Ferrari LF, Lotufo CM, Veiga MC, Parada CA, et al. Indirect mechanism of histamine-induced nociception in temporomandibular joint of rats. *Life Sci*. 2007;81(9):765-71.
- Wannamacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica para Dentistas. 3ª ed. Guanabara Koogan; 2007. 129-43p.
- Alstergren P, Kopp S. Pain and synovial fluid concentration of serotonin in arthritic temporomandibular joints. *Pain*. 1997;72(2):137-43.
- Oliveira-Fusaro MC, Clemente-Napimoga JT, Teixeira JM, Torres-Chávez KE, Parada CA, Tambeli CH. 5-HT induces temporomandibular joint nociception in rats through the local release of inflammatory mediators and activation of local adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;102(3):458-64.
- Suzuki T, Segami N, Nishimura M, Sato J, Nojima T. Bradykinin expression in synovial tissues and synovial fluids obtained from patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Cranio*. 2003;21(4):265-70.
- Kaneyama K, Segami N, Sato J, Fujimura K, Nagao T, Yoshimura H. Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: comparison of bradykinin, leukotriene B4, prostaglandin E2, and substance P level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(2):242-7.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M. Relationships between pain-related mediators and both synovitis and joint pain in patients with internal derangements and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(3):328-32.
- Alstergren P, Kopp S. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(2):180-6.
- Zhang P, Gan YH. Prostaglandin E2 upregulated trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 involving temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *Inflammation*. 2017;40(3):1102-9.
- Quinn JH, Bazan NG. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(9):968-71.
- Schütz TC, Andersen ML, Tufik S. Influence of temporomandibular joint pain on sleep patterns: role of nitric oxide. *J Dent Res*. 2004;83(9):693-7.
- Güven O, Tozoğlu S, Tekin U, Salmanoğlu B, Güneş O. Relationship between activity of glutathione peroxidase and nitric oxide in synovial fluid and the progression of temporomandibular joint internal derangement. *J Craniofac Surg*. 2015;26(3):e210-3.
- de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. [Cytokines and pain]. *Rev Bras Anestesiol*. 2011;61(2):255-65. English, Portuguese, Spanish.
- Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Levels of soluble cytokine factors in temporomandibular joint effusions seen on magnetic resonance images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(4):411-8.
- Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Cytokine*. 2016;77:98-106.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):742-80.
- Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg*. 2002;183(3):268-73.
- Furquim BD, Flamengui LM, Repeke CE, Cavalla F, Garlet GP, Conti PC. Influence of TNF- α -308 G/A gene polymorphism on temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(5):692-8.
- Taylor PC, Williams RO, Feldmann M. Tumour necrosis factor alpha as a therapeutic target for immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Biotechnol*. 2004;15(6):557-63.
- Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S. Tumor necrosis factor- α in temporomandibular joint synovial fluid predicts treatment effects on pain by intra-articular glucocorticoid treatment. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(6):59425.
- Ahmed N, Petersson A, Catrina AI, Mustafa H, Alstergren P. Tumor necrosis factor mediates temporomandibular joint bone tissue resorption in rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand*. 2015;73(3):232-40.
- Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13590.
- Tominaga K, Habu M, Sukedai M, Hirota Y, Takahashi T, Fukuda J. IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and soluble type II IL-1 receptor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol*. 2004;49(6):493-9.
- Sorenson A, Hresko K, Butcher S, Pierce S, Tramontina V, Leonardi R, et al. Expression of Interleukin-1 and temporomandibular disorder: contemporary review of the literature. *Cranio*. 2017;19:1-5. [Epub ahead of print].
- Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59 (Suppl 1):i21-7.
- Gunson MJ, Arnett GW, Milam SB. Pathophysiology and pharmacologic control of osseous mandibular condylar resorption. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(8):1918-34.
- Sato J, Segami N, Nishimura M, Demura N, Yoshimura H, Yoshitake Y, et al. Expression of interleukin 6 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003;41(2):95-101.

50. Fu K, Ma X, Zhang Z, Pang X, Chen W. Interleukin-6 in synovial fluid and HLADR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1995;9(2):131-7.
51. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127(2):117-26.
52. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003;24(1): 25-9.
53. Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, Ito H. IL-6 is required for the development of Th-1 cell-mediated murine colitis. *J Immunol.* 2000;164(9):4878-82.
54. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin-6 is required for the development of collagen induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461-8.
55. Gunson MJ, Arnett GW, Milam SB. Pathophysiology and pharmacologic control of osseous mandibular condylar resorption. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(8):1918-34.
56. De Alcântara Camejo F, Azevedo M, Ambros V, Caporal KST, Doetzer AD, Almeida LE, et al. Interleukin-6 expression in disc derangement of human temporomandibular joint and association with osteoarthritis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(5):768-74.

