

# Alterações bioquímicas do líquido sinovial nas disfunções têmporomandibulares

## *Biochemical changes of the synovial fluid on temporomandibular disorders*

Guilherme José Campos Maia de Andrade<sup>I</sup>  
Valtuir Barbosa Felix<sup>II</sup>

Ricardo Wathson Feitosa de Carvalho<sup>III</sup>  
Paulo Germano de Carvalho Bezerra Falcão<sup>IV</sup>

Recebido em 12/01/2009

Aprovado em 16/03/2009

### RESUMO

A articulação têmporo-mandibular apresenta algumas características peculiares que a tornam de grande complexidade estrutural e funcional. Usualmente, ela está associada a disfunções intra-articulares que são acompanhadas por mudança na composição bioquímica do líquido sinovial, um dos componentes dessa articulação. Novas pesquisas no ramo da biologia molecular são atualmente frequentes, incluindo a articulação têmporo-mandibular. Com base nisso, o estudo constituiu-se em uma revisão de literatura para abordar as alterações bioquímicas do líquido sinovial na ocorrência das principais disfunções intra-articulares. Como resultado, foi observada a presença de diversos mediadores inflamatórios envolvidos na presença e manutenção dos processos degenerativos da articulação têmporo-mandibular.

**Descritores:** Bioquímica. Líquido Sinovial. Articulação Temporomandibular.

### ABSTRACT

The temporomandibular joint has some peculiar characteristics, which makes it very complex structural and functional. Usually, it is associated with intraarticular disorders that are accompanied by biochemical changes in the composition of the synovial fluid, one of the components of this joint. New researchs in the field of molecular biology are now frequent, including temporomandibular joint. On that basis, the study consisted of a review of literature to address the biochemical changes of synovial fluid in the occurrence of major intraarticular disorders. As a result, it was noted the presence of several inflammatory mediators involved in the presence and maintenance of the degenerative processes of temporomandibular joint.

**Keywords:** Biochemistry. Synovial Fluid. Temporomandibular Joint.

### INTRODUÇÃO

As desordens têmporo-mandibulares (DTMs) são definidas como um termo amplo e coletivo que designa uma quantidade de problemas clínicos que envolvem a musculatura mastigatória, a articulação têmporo-mandibular (ATM), bem como a associação de ambas<sup>1</sup>.

Recentes avanços da cirurgia artroscópica, artro-

centese e análises moleculares do líquido sinovial (LS) indicam que processos inflamatórios, incluindo desordens degenerativas e sinovites, estão correlacionados com alterações bioquímicas desse fluido, fornecendo, assim, uma tentativa de compreensão da fisiopatologia das DTMs.

As disfunções da ATM podem ter várias formas e estar relacionada aos movimentos mandibulares. Pode se apresentar como sensação de enrijecimento, sons

<sup>I</sup>Residente em CBMF do Hospital Geral Dr. José Pângela de Vila Penteado – São Paulo/SP.

<sup>II</sup>Doutorando em Patologia Oral pela Universidade de São Paulo - USP. Professor do setor de CTBMF da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo/SP.

<sup>III</sup>Cirurgião-Dentista graduado pela Universidade Tiradentes - Aracaju/SE.

<sup>IV</sup>Cirurgião-Dentista graduado pela Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa/PB.

articulares, desvios de linha média da mandíbula e movimentos restritos durante a fonação<sup>2</sup>.

A disfunção interna (DI) da ATM é uma condição complicada e frequentemente acompanhada de dor facial, diminuição da mobilidade articular e alteração da forma<sup>3</sup>. Fatores etiológicos relacionados à DI da ATM incluem trauma, bruxismo, estresse e anormalidades oclusais<sup>4</sup>.

O deslocamento de disco articular comumente é referido como uma disfunção interna. O disco normalmente é mais deslocado anteriormente ou anteromedialmente, mas deslocamentos para medial, lateral e até mesmo posterior também têm sido registrados<sup>2</sup>.

As doenças degenerativas da ATM são um grupo de diversas desordens que afetam, primariamente, as superfícies articulares. As doenças degenerativas incluem duas desordens localizadas, osteoartrose e osteoartrite, e a poliartrite que é causada por uma condição artrítica generalizada<sup>2</sup>. As principais poliartrites são a artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e gota.

Essas disfunções são consideradas uma importante causa da dor facial da ATM, de estalidos, crepitação e disfunção.

Neste trabalho, os autores realizam a revista de literatura, enfocando as alterações bioquímicas do líquido sinovial na ocorrência das principais disfunções intra-articulares.

## REVISÃO DA LITERATURA

Em análise do LS através do ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), em 67 ATMs, Ratcliffe et al.<sup>5</sup> encontraram altos níveis de Keratan Sulfate (componente das proteoglicanas) nessas articulações, sendo um indicativo de atividade catabólica da cartilagem articular.

Kubota et al.<sup>6</sup> em análise do LS de 25 ATMs com sintomas de deslocamento posterior de disco e 24 ATMs assintomáticos encontraram altos níveis e con-

centrações de IL-1 $\beta$  e matriz de metaloproteinases (MMP) nas ATMs que apresentavam disfunção. Em amostras do LS de ATMs associadas com alterações osteolíticas ou deformidade do côndilo (OA), teve uma concentração maior de IL-1 $\beta$  em comparação com aqueles sem alterações ósseas. De acordo com os pesquisadores, esses achados sugerem uma positiva correlação com a OA e são importantes marcadores para uma deterioração óssea inicial nas ATMs.

Takahashi et al.<sup>7</sup>, analisando ATMs com disfunções, encontraram uma diminuição do peso molecular do ácido hialurônico (AH). Isso foi observado, principalmente, nos casos de DI do disco com clique e em portadores de osteoartrite. Os autores justificaram que isso ocorre provavelmente, pela despolimerização dos radicais livres da cadeia de AH ou por uma anormal biossíntese do LS. Contudo, essa alteração pode esclarecer o mecanismo para as mudanças na lubrificação da ATM e na fisiopatologia das DTMs.

Em análise do LS em ATMs com artrite, Fujimura et al.<sup>8</sup> observaram significativo aumento do nível de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no grupo com artrite, em comparação com o grupo controle.

Correlacionando análises bioquímicas do LS e aspectos clínicos e radiográficos, Arinci et al.<sup>3</sup> sugeriram correlação dos achados clínicos e radiológicos nos indivíduos com os piores graus de severidade do DI (Prostaglandina - PGE<sub>2</sub>; Leucotrieno B<sub>4</sub> - LTB<sub>4</sub>; Mieloperoxidase – MPO; Malondialdeído - MDA). Ao contrário desses, o nível de óxido nítrico (ON) foi menor nos estágios de menor gravidade de DI.

Amostras do LS de 15 portadores DTM foram analisadas, utilizando o método Human Cytokine Array V. Com isso, foi possível identificar expressão positiva de 40 citocinas ao todo, dentre essas, citocinas inflamatórias clássicas (IL-8, IL-1 $\alpha$ ) e fatores de crescimento envolvidos na angiogênese e homeostase tecidual. Essas citocinas desempenham um papel central no desenvolvimento e na remodelação tecidual, contribuindo significativamente para a regulação do

balanço homeostático. Chegaram à conclusão a partir da análise do LS desses pacientes e confirmaram o envolvimento das citocinas inflamatórias e fatores de crescimento nas DTMs<sup>9</sup>.

Suzuki et al.<sup>10</sup> biopsiaram o tecido da membrana sinovial de 33 pacientes portadores de deslocamento de disco sem redução. Os resultados suportam a ideia de que a IL- $\beta$  e TNF- $\alpha$  podem estar envolvidos na ocorrência das disfunções internas da ATM e podem desempenhar papel importante no desenvolvimento de DTMs.

A análise imunohistoquímica do LS de 47 ATMs sintomáticas permitiu a Sato et al.<sup>11</sup> estudarem a relação do fator de crescimento fibroblástico -2 (FGF-2), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores. Encontraram uma significativa relação na expressão FGF receptor-1 (FGFR-1), VEGF e VEGF receptor-1 (Flt-1) e densidade microvascular nesses pacientes com DTMs. Este estudo indica que o VEGF e os receptores de membrana podem ser importantes reguladores da angiogênese nos tecidos sinoviais da ATM.

## DISCUSSÃO

As citocinas são produzidas pelos macrófagos presentes no tecido sinovial, podendo estar associadas a uma maior atividade e estágio destrutivo em várias articulações, incluindo a ATM<sup>6</sup>.

Os componentes do LS, como as citocinas inflamatórias, vários tipos de MMPs e seus inibidores e glicosaminoglicanas, podem servir como marcadores para diagnóstico de condições patológicas das disfunções internas<sup>6,8,9,12</sup>.

Estudos através da análise das citocinas do LS de pacientes com disfunção interna confirmam o envolvimento dessas nas DTMs<sup>6,8,9,11-14</sup>. Para Alstergren e Kopp<sup>15</sup>, PEG2 como um mediador da dor e inflamação, pode ser importante em monitorar pacientes com DTMs. Já Yoshida et al.<sup>16</sup> relataram que, além da MMP, a agreganase, um outro mediador, realiza importante

papel em diagnosticar pacientes com DTMs.

A produção de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  pelos macrófagos, fibroblastos e condrócitos sinoviais pode induzir a lise de proteinases destruindo a cartilagem articular<sup>6,8</sup>. Também foi atribuído um potencial marcador bioquímico para a degradação da cartilagem articular, a agreganase<sup>16</sup>.

Para Sato et al.<sup>11</sup> outras citocinas inflamatórias, como a IL-6, IL-8 ou a IL-1, podem contribuir, diretamente na sinovite. Já em 2007, Sato et al.<sup>17</sup> também relataram que em pacientes com DI, a IL-8 encontrada nos tecidos sinoviais inflamados não foi relacionada com as variáveis clínicas, porém os autores não excluem a possibilidade de esta estar envolvida nas condições patológicas da ATM.

Em estudo in vivo, Takano et al.<sup>18</sup> constataram que a PGE2, ILs e TNF- $\alpha$  são realmente potentes reguladores da osteoclastogênese.

O papel indireto na angiogênese por estimulação das células e fibroblastos, produzindo citocinas inflamatórias, por parte da FGF-2, já foi relatado na literatura<sup>19</sup>. O VEGF e seus receptores podem ser importantes reguladores da angiogênese, aumentando a permeabilidade vascular<sup>11</sup>. Para Kaneyama et al.<sup>12</sup> e Takano et al.<sup>18</sup>, a hiperemia capilar e hiperplasia sinovial produzem aumento da permeabilidade vascular, com exsudação de células brancas do sangue, mediadores da inflamação e proteínas para o espaço articular.

A PEG2 é frequentemente detectada nas DTMs, sendo relacionada com atividade inflamatória acompanhada de dor<sup>15</sup>. Elevados níveis de PEG2, LTB4 e atividade de MPO são progressivamente mais altas a partir do momento que o estágio da doença avançar 3. A presença da PEG2, LTB4 e o VEGF, podem agravar a condição intra-articular<sup>11,14</sup>.

Sato et al.<sup>19</sup> relataram que, em futuro próximo, será possível tratar a sinovite da ATM com terapia antiangiogênica, que interage com o VEGF. Hamada et al.<sup>13</sup> a partir de seus resultados, relataram que a injeção de IL-10 exógena no interior da ATM pode

resultar em melhora no tratamento das disfunções, após a lavagem da articulação.

A literatura é unânime em afirmar que mais estudos, envolvendo as alterações bioquímicas no LS, são necessários para melhor compreender o desenvolvimento e perpetuação das disfunções intra-articulares<sup>1,3,8,10-12,15,19</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem diversos mediadores inflamatórios presentes no LS, envolvidos com a presença e manutenção das DTMs, ainda não sendo possível correlacionar alterações bioquímicas deste líquido com tipos específicos de disfunção.

O desenvolvimento no campo da biologia celular e molecular tem esclarecido muitas dúvidas no entendimento da patofisiologia das DTMs, porém investigações são necessárias na tentativa de correlacionar as alterações bioquímicas com o surgimento dessas condições, fornecendo diagnóstico preciso e tratamento específico eficaz. Os resultados obtidos nesse campo têm sido muito promissores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guven O, Tekin US, Dirac I, Keller EE, Hatipoglu M. Superoxide dismutase activity in synovial fluids in patients with temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2007;65(10):1940-3.
2. Pertes RA, Gross SG. Tratamento clínico das disfunções temporomandibulares e da dor orofacial. São Paulo: Quintessence; 2005.
3. Arinci A, Ademoglu E, Aslan A, Mutlu-Turkoglu U, Karabulut AB, Karan A. Molecular correlates of temporomandibular joint disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 2005;99(6):666-70.

4. Ramos ACA, Sarmento VA, Campos PSF, Gonzalez MOD. Articulação temporomandibular - aspectos normais e deslocamentos de disco: imagem por ressonância magnética. *Radio Bras.* 2004;37(6):449-54.
5. Ratcliffe A, A. Israel H, Saed-Nejad F, Diamond B. Proteoglycans in the Synovial Fluid of the Temporomandibular Joint as an Indicator of Changes in Cartilage Metabolism During Primary and Secondary Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(2):204-8.
6. Kubota E, Imamura H, Kubota T, Shibata T, Murakami K. Interleukin 1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(1):20-7.
7. Takahashi T, Tominaga K, Takano H, Ariyoshi W, Habu M, Fukuda J, Maeda H. A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(4):224-9.
8. Fujimura K, Kobayashi S, Yoshitake Y, Tsuruoka N, Kaneyama K, Segami N. Electrophoretically separation of the synovial fluid proteins in rabbit temporomandibular arthritis induced by mechanical loading. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(9):546-51.
9. Matsumoto K, Honda K, Ohshima M, Yamaguchi M, Nakajima I, Micke P, Otsuka K. Cytokine profile in synovial fluid from patients with internal derangement of the temporomandibular joint: a preliminary study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(6):432-41.
10. Suzuki T, Segami N, Nishimura M, Nojima T. Co-expression of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  in synovial tissues and synovial fluids of temporomandibular joint with internal derangement: comparison with histological grading of synovial inflammation. *J Oral Pathol Med.*

- 2002;31(9):549-57.
11. Sato J, Segami N, Kaneyama K, Mashiyama Y, Fujimura K. Vascular endothelial growth factor concentrations in synovial fluids of patients with symptomatic internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(3):170-7.
  12. Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 2005;99(3):276-84.
  13. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 2006;102(5):596-601.
  14. Kaneyama K, Segami N, Sato J, Fujimura K, Nagao T, Yoshimura H. Prognostic Factors in Arthrocentesis of the Temporomandibular Joint: Comparison of Bradykinin, Leukotriene B<sub>4</sub>, Prostaglandin E<sub>2</sub>, and Substance P Level in Synovial Fluid Between Successful and Unsuccessful Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):242-7.
  15. Alstergren P, Kopp S. Prostaglandin E<sub>2</sub> in Temporomandibular Joint Synovial Fluid and Its Relation to Pain and Inflammatory Disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(2):180-6.
  16. Yoshida K, Takatsuka S, Hatada E, Nakamura H, Tanaka A, Ueki K, Nakagawa K, Okada Y, Yamamoto E, Fukuda R. Expression of matrix metalloproteinases and aggrecanase in the synovial fluids of patients with symptomatic temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):22-7.
  17. Sato J, Segami N, Nishimura M, Yoshitake Y, Kaneyama K, Kitagawa Y. Expression of interleukin 8 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint and its relationship with clinical variables. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(4):467-747
  18. Takano H, Ariyoshi W, Kanno T, Fukuhara E, Ichimiya H, Matayoshi T, Goto T, Takahashi T. Induction of osteoclast-like cells derived from the synovial lavage fluids of patients with temporomandibular joint disorders. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007;15(3):291-9.
  19. Sato J, Segami N, Yoshitake Y, Nishikawa K. Correlations of the Expression of Fibroblast Growth Factor-2, Vascular Endothelial Growth Factor, and their Receptor with Angiogenesis in Synovial Tissues from Patients with Internal Derangement of the Temporomandibular Joint. *J Dent Res.* 2003;82(4):272-7.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Guilherme José Campos Maia de Andrade  
 Rua Rosa e Silva, Edif. Parati, 249/12.  
 Higienópolis - São Paulo - SP  
 E-mail: gjcma@hotmail.com

