

## **Modelos animais utilizados para o estudo da articulação temporomandibular: revisão de literatura**

**Animal models used to study the temporomandibular joint: literature review**

**Modelos animales utilizados para estudiar la articulación temporomandibular: revisión de la  
literatura**

Recebido: 14/09/2021 | Revisado: 22/09/2021 | Aceito: 23/09/2021 | Publicado: 25/09/2021

**Milton Cristian Rodrigues Cougo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7877-694X>  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil  
E-mail: [miltoncristiancougo@yahoo.com.br](mailto:miltoncristiancougo@yahoo.com.br)

**Alexandre Silva de Quevedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5613-8015>  
Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil  
E-mail: [quevedoalexandre@hotmail.com](mailto:quevedoalexandre@hotmail.com)

**Deise Ponzoni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2855-7495>  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil  
E-mail: [deise.ponzoni@ufrgs.br](mailto:deise.ponzoni@ufrgs.br)

### **Resumo**

A articulação temporomandibular (ATM) é considerada uma das articulações mais complexas do corpo humano. Está envolvida em múltiplas funções, entre elas a mastigação e a fonação. É considerada uma estrutura extremamente adaptativa. Diversas patologias podem afetar a ATM e resultar em disfunções que interferem significativamente na vida dos pacientes. As disfunções temporomandibulares (DTM) estão associadas a um grande número de etiologias. Os modelos experimentais animais representam uma possibilidade para o estudo anatômico, histológico e fisiológico dessa estrutura, a indução de disfunções e estabelecimento de tratamentos. O objetivo dessa revisão de literatura é apresentar e discutir o uso de modelos animais para o estudo da ATM. A revisão de literatura foi realizada por meio de uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo ([scielo.org](http://scielo.org)) e Bireme (<http://bvsaalud.org/>). De acordo com a revisão de literatura, até o momento, nenhum modelo animal se assemelha totalmente à ATM humana. Essa característica representa um fator limitante na investigação de possíveis terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas para as DTMs. Uma vez que, não existe um modelo único, os pesquisadores devem escolher o modelo animal que mais se aplica ao objetivo do estudo a ser realizado.

**Palavras-chave:** Modelos animais; Articulação temporomandibular; Transtornos da articulação temporomandibular.

### **Abstract**

The temporomandibular joint (TMJ) is considered one of the most complex joints in the human body. It is involved in multiple functions, including chewing and phonation. It is considered an extremely adaptive structure. It is involved in multiple functions, including several pathologies can affect the TMJ and result in dysfunctions that significantly interfere in patients' lives. Temporomandibular disorders (TMD) are associated with a large number of etiologies. Animal experimental models represent a possibility for the anatomical, histological and physiological study of this structure, the induction of dysfunctions and establishment of treatments. The aim of this literature review is to present and discuss the use of animal models for the study of TMJ. The literature review was carried out through a literature search in the Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo ([scielo.org](http://scielo.org)) and Bireme (<http://bvsaalud.org/>) databases. According to the literature review, so far, no animal model is totally similar to the human TMJ. This characteristic represents a limiting factor in the investigation of possible surgical and non-surgical therapies for TMDs. Since there is no single model, researchers must choose the animal model that most applies to the objective of the study to be carried out.

**Keywords:** Models, Animal; Temporomandibular joint; Temporomandibular joint disorders.

### **Resumen**

La articulación temporomandibular (ATM) se considera una de las articulaciones más complejas del cuerpo humano. Está involucrado en múltiples funciones, incluidas la masticación y la fonación. Se considera una estructura extremadamente adaptativa. Varias patologías pueden afectar la ATM y resultar en disfunciones que interfieren significativamente en la vida de los pacientes. Los trastornos temporomandibulares (TTM) se asocian a una gran

cantidad de etiologías. Los modelos experimentales animales representan una posibilidad para el estudio anatómico, histológico y fisiológico de esta estructura, la inducción de disfunciones y el establecimiento de tratamientos. El objetivo de esta revisión de la literatura es presentar y discutir el uso de modelos animales para el estudio de la ATM. La revisión de la literatura se llevó a cabo mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo ([scielo.org](https://scielo.org)) y Bireme (<http://bvsalud.org>). Según la revisión de la literatura, hasta ahora, ningún modelo animal es totalmente similar a la ATM humana. Esta característica representa un factor limitante en la investigación de posibles terapias quirúrgicas y no quirúrgicas para los TTM. Dado que no existe un modelo único, los investigadores deben elegir el modelo animal que más se aplica al objetivo del estudio a realizar.

**Palabras clave:** Modelos animales; Articulación temporomandibular; Trastornos de la articulación temporomandibular.

## 1. Introdução

Os componentes ósseos da articulação temporomandibular (ATM) humana são o côndilo mandibular e a eminência articular, na fossa glenoide do osso temporal. Um disco fibrocartilaginoso está interposto entre as superfícies ósseas, dividindo essa articulação em dois espaços, um superior e um inferior. A ATM é uma articulação gínglimo-diartródial bilateral, que permite movimentos rotacionais e translacionais (Almarza et al., 2018; Artuzi et al., 2016; Detamore, Athanasiou, & Mao, 2007).

A ATM está envolvida na mastigação, na deglutição, na respiração e na fonação, atividades comuns da vida diária. Estima-se que os distúrbios da ATM (DTM) afetem milhões de indivíduos em todo o mundo e incluem condições clínicas e sintomas que variam de estalidos a dor crônica intratável, limitação do movimento mandibular e doença degenerativa crônica. Todas essas condições podem ter impacto significativo na qualidade de vida (Abdrabuh, Baljon, & Alyami, 2020; Almarza et al., 2018; Artuzi et al., 2016; Detamore et al., 2007; Xiang, Tao, Liao, Wang, & Cao, 2021).

Diante da complexidade das patologias que envolvem essa articulação e da diversidade de tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos empregados, os modelos animais experimentais proporcionam o estudo da patogênese da DTM, o desenvolvimento e o aprimoramento de novas terapêuticas (Angelo et al., 2016; Artuzi et al., 2016; Hakim et al., 2020; Puricelli, Ponzoni, Munaretto, Corsetti, & Leite, 2012; Puricelli, Artuzi, Ponzoni, & Quevedo, 2019; Xiang et al., 2021).

O objetivo deste trabalho é apresentar as características e discutir o uso de modelos animais para estudo da ATM por meio de uma revisão de literatura.

## 2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo ([scielo.org](https://scielo.org)) e Bireme (<http://bvsalud.org/>). As palavras-chave para a busca textual foram “animal models” e “temporomandibular joint”, resultando em 506 artigos, no período de 1973 a 2021. A partir da leitura dos resumos, de forma exploratória, foram selecionados 49 artigos completos, escritos no idioma inglês, considerando os modelos animais roedores, coelhos, porcos e ovelhas, com ênfase em informações sobre aspectos morfológicos, histológicos, fisiológicos e cirúrgicos para estudo da ATM nesses modelos pré-clínicos.

## 3. Revisão e Discussão da Literatura

Diferentes espécies de animais têm sido usadas como modelos para estudar a ATM. A ausência de um modelo animal único e bem estabelecido para o estudo da ATM, de suas patologias e tratamentos, tem sido um fator limitante na investigação de possíveis soluções cirúrgicas e não cirúrgicas. Além disso, como as DTMs abrangem um grande espectro de etiologias, é improvável que um único modelo seja adequado para todos os tipos de estudos (Almarza et al., 2018). Esta revisão de literatura

destaca as considerações anatômicas, histológicas e fisiológicas que envolvem a utilização dos modelos animais para a pesquisa da ATM.

O rato é um modelo animal de pequeno porte e baixo custo, o que permite seu emprego em experimentos com longos períodos de observação (Mazuqueli Pereira et al., 2021). Anatomicamente, a ATM humana é muito maior que a do rato, e a principal diferença entre elas é que na ATM do animal não há eminência articular, e a fossa glenoide é plana; condição essa que permite amplos movimentos mandibulares protrusivos (Abdrabuh et al., 2020; El-Hakim, Abdel-Hamid, & Bader, 2005; Porto, Vasconcelos, Andrade, & Silva-Junior, 2010).

Histologicamente, há grande semelhança da ATM humana em relação à do rato (Basting, Napimoga, de Lima, de Freitas, & Clemente-Napimoga, 2021). Tanto no côndilo humano como no do rato, existe uma espessa camada de cartilagem hialina. Contudo, em humanos, há mais camadas de condrócitos sobrepostos do que na superfície articular do côndilo do animal (Abdrabuh et al., 2020). A superfície articular temporal humana é diferente histologicamente em relação à da ATM do rato, pois apresenta menor número de camadas de condrócitos e uma camada fibrosa mais espessa. O formato do disco articular do rato, semelhante ao humano, é bicôncavo e composto por fibras de tecido conjuntivo (Basting et al., 2021). Além disso, a ATM do rato também contém membrana sinovial (Mazuqueli Pereira et al., 2021).

Em estudos pré-clínicos que avaliam dor e inflamação induzidas por métodos químicos, o rato tem sido utilizado (Detamore et al., 2007). Contudo, o processo de degeneração causado por injúrias químicas envolvendo a ATM do rato não se assemelha às condições humanas. Já em relação à degeneração ocasionada por injúrias mecânicas, o rato é considerado um modelo aceitável para avaliação da ATM. As alterações mecânicas podem desencadear mudanças drásticas na estrutura e nas funções normais da ATM (Kol et al., 2015). Essas alterações podem ser induzidas pelo aumento na frequência de mordida, imobilização, má oclusão e movimentos mandibulares alterados. Independentemente dos métodos utilizados, observa-se degeneração (por meio de avaliação histológica) de forma rápida (menos de 6 semanas) nesse modelo animal (Kol et al., 2015). Destaca-se que a maioria dos estudos replica mudança súbita de cargas oclusais, condição que não é representativa da alteração controlada da oclusão em tratamentos ortodônticos em humanos (Ciochon, Nisbett, & Corruccini, 1997; Fujita & Hoshino, 1989; Voudouris et al., 2003). Mesmo que haja limitações para avaliações mecânicas e de dor associadas aos eventos histológicos, os ratos continuam sendo o modelo mais utilizado para o estudo da má oclusão e da degeneração/remodelação da ATM associadas a fatores mecânicos (Kol et al., 2015; Nicot et al. 2021).

Os roedores também são modelos animais utilizados para estudo de antecedentes moleculares e desenvolvimento de artrite da ATM, especialmente porque a osteoartrite pode ser encontrada em quase todos os ratos consanguíneos de laboratório, como parte do processo de envelhecimento articular (Ghassemi Nejad, Kobezda, Tar, & Szekanecz, 2017).

O coelho é um animal maior, quando comparado ao rato, e apresenta estruturas anatômicas com tamanho suficiente para realização de testes mecânicos confiáveis, como tração, cisalhamento e atrito (Ali & Sharawy, 1994). A anatomia e a localização da ATM do coelho tornam sua avaliação radiográfica um desafio devido à superposição de alguns ossos e tecidos moles. Somente os seios frontais e o esqueleto facial são claramente discerníveis, devido ao seu caráter superficial (Kyllar, Paral, Pysko, & Doskarova, 2017). Diferentes tomadas radiográficas têm sido sugeridas para melhorar a visualização das estruturas, por meio de radiografias (King, Cranfield, Hall, Hammond, & Sullivan, 2010).

Diferentemente da mandíbula humana, a do coelho apresenta uma separação anatômica por meio de um ligamento na região de sínfise mandibular. Mesmo assim, ela se mantém rígida, e de modo similar aos seres humanos, representando uma única estrutura óssea funcional (Weijjs, Brugman, & Grimbergen, 1989). O coelho tem a superfície articular da porção escamosa do osso temporal distinta dos humanos. 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 (Mills, Daniel, & Scapino, 1988). 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 pós-glenoide (Kyllar et al., 2018). Em contrapartida, na ATM humana, os componentes temporais e condilares são separados por um plexo venoso, e toda a área é protegida por um processo pós-glenoide. Desse modo, observa-se falta de parede óssea posterior e superiormente ao côndilo dos coelhos, bem como íntima correlação entre este e o músculo temporal (Mills et al., 1988). Além disso, esse escudo ósseo faltante tem consequências para os anexos posteriores do disco, que não está rigidamente ancorado ao osso (Kyllar et al., 2018). 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 (Mills et al., 1988).

Histologicamente, de modo semelhante ao côndilo humano, o do coelho é coberto por cartilagem secundária e tecido fibroso (Mizoguchi et al., 1996). Em contraste, a cartilagem do animal é mais espessa na região média, e não na região posterossuperior. Com relação ao arranjo das células cartilaginosas, não há diferenças significativas entre ambas as ATMs. No entanto, enquanto o disco humano é descrito como tecido fibroso denso, ou placa fibrocartilaginosa, o disco do coelho, especialmente quando jovem, contém tecido cartilaginoso bem diferenciado (Kyllar et al., 2018). Além disso, mais condroblastos são encontrados no disco de coelho do que no humano (Lai et al., 2005). Em contrapartida, podem-se observar similaridades com relação à distribuição do colágeno tipo I e tipo II e de proteoglicanos (Mills et al., 1988).

O coelho tem sido empregado para realização de métodos cirúrgicos indutores de DTM, como deslocamento anterior de disco, perfuração de disco e fratura condilar. Ainda, tem sido empregado para avaliação de capacidade adaptativa, osteoartrose, tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos da ATM (Artuzi et al., 2016; Artuzi et al., 2020; Embree et al., 2015; Hu et al., 2012; Puricelli et al., 2012; Puricelli et al., 2019; Sato et al., 2019).

O porco apresenta semelhanças com a ATM humana no que se refere à forma e dimensão do disco articular (Abramowicz, Crotts, Hollister, & Goudy, 2021; Bermejo, González, & González, 1993; Herring, Decker, Liu, & Ma, 2002; Sun, Liu, & Herring, 2002; Kalpakci, Willard, Wong, & Athanasiou, 2011). O uso do *minipig* de Yucatán, também foi validado, como animal para estudos da ATM por meio de tomografia computadorizada e ressonância magnética, mostrando semelhanças entre o disco articular do *minipig* e o do ser humano (Vapniarsky et al., 2017). O porco, animal onívoro, também é empregado nas investigações da função mastigatória. Rotação e translação são funções da ATM suína, assim como funções da ATM humana (Sun et al., 2002; Kalpakci et al., 2011).

As características histológicas das superfícies articulares também são muito semelhantes. O côndilo mandibular humano tem suas trabéculas fortemente dispostas perpendicularmente ao eixo condilar, da mesma forma como nos porcos e ambos apresentam semelhante espessura de osso cortical revestindo a eminência articular (Gulsels et al., 2013; Huang et al., 2020).

As diferenças da ATM humana, em relação à do porco, estão nas suas dimensões e proporções. Enquanto os côndilos mandibulares humanos de adultos medem cerca de 15 a 20mm de largura, os côndilos de *minipigs*, com apenas 8 meses de idade, têm largura de 21 a 25mm (Huang et al., 2020). Outra diferença anatômica é a proteção articular. A ATM suína é mais protegida que a do humano, lateralmente e medialmente (Herring et al., 2002). Mesmo que, ocorram diferenças entre os componentes anatômicos da ATM do porco e da ATM humana, em estudos comparativos entre porcos, ovelhas, cabras, bezerros, cães, gatos e ratos, destaca-se como o modelo ideal para estudos pré-clínicos para substituição do disco articular (Berg, 1973; Kalpakci et al., 2011; Štembírek, Kyllar, Putnová, Stehlík, & Buchtová, 2012).

A ovelha oferece acesso cirúrgico direto à ATM, de modo semelhante aos humanos e o tamanho das estruturas favorece a realização de testes mecânicos (Kalpakci et al., 2011; Yan et al., 2013). As características anatômicas, histológicas e biomecânicas caracterizam a ovelha com um dos modelos mais adequados para o estudo cirúrgico da ATM (Ângelo et al.,

2017; Angelo et al., 2016). Esse animal tem sido empregado para indução de anquilose e osteoartrose, para analisar os efeitos da condilectomia, estudar as opções cirúrgicas reconstrutivas e avaliar técnicas minimamente invasivas, como a artroscopia (Ali & Sharawy, 1994; Axelsson, Holmlund, & Hjerpe, 1992; Monteiro, Guastaldi, Troulis, McCain, & Vasconcelos, 2021; Voudouris et al., 2003; Yang et al., 2020). Anatomicamente, uma das principais diferenças da ATM humana em relação à das ovelhas é o formato do processo condilar, que é convexo em humanos e côncavo nas ovelhas (Angelo et al., 2016). O processo condilar forma uma pequena depressão anteroposterior e mediolateral para encaixe na fossa mandibular, diferentemente do que ocorre na ATM humana, em que o processo condilar é arredondado nas regiões anteroposterior e mediolateral (Cornish, Wilson, Logan, & Wiebkin, 2006). A fossa mandibular na ATM das ovelhas é maior na região anteroposterior do que na região mediolateral, com uma convexidade para inferior, ao contrário da fossa mandibular humana, que é côncava para superior (Angelo et al., 2016). Já o disco articular das ovelhas é anatomicamente semelhante ao dos humanos, ou seja, tem um perímetro elíptico, mais fino no centro do que na periferia. Essa estrutura em forma de anel ao redor do disco é um importante aspecto estrutural para suportar conexões de disco. Essas áreas de conexão discal são histologicamente ricas em fibras elásticas, o que é essencial para mobilidade articular (Angelo et al., 2017; Angelo et al., 2016). Fisiologicamente, na ATM das ovelhas a fossa mandibular permite o movimento mediolateral livre do processo condilar para ruminação. A presença da eminência articular, característica típica da ATM humana, é pouco desenvolvida na ATM das ovelhas (Ma, Sampson, Fazzalari, Wilson, & Wiebkin, 2002). Além disso, o trajeto do movimento condilar é no sentido mediolateral, diferentemente do que ocorre em humanos, que é principalmente no sentido anteroposterior (Cornish et al., 2006; Ma et al., 2002). Comparativamente, a fossa articular e o processo condilar das ovelhas são muito parecidos com os componentes da ATM humana dos pacientes edêntulos (Angelo et al., 2016). Histologicamente, tanto no processo condilar da ATM humana como no das ovelhas, há um córtex externo fino que envolve o osso medular que é composto de osso trabecular. Há também uma fina camada de fibrocartilagem cobrindo a superfície condilar e a fossa articular (Cornish et al., 2006; Ma et al., 2002).

Os animais podem servir como modelos pré-clínicos relevantes para estudos da ATM. É inegável, que todo o conhecimento gerado, associado ao emprego dos modelos animais, favorece o desenvolvimento de terapias com maior segurança e agrega benefícios tanto aos animais quanto para o humanos (Kuyinu, Narayanan, Nair, & Laurencin, 2016).

#### **4. Considerações Finais**

Os pequenos animais, como roedores e coelhos, são utilizados predominantemente como modelos pré-clínicos em estudos associados à mecânica da articulação. O rato é um modelo empregado para avaliação da influência de injúrias mecânicas sobre a ATM induzidas pelo aumento na frequência de mordida, imobilização, má oclusão e movimentos mandibulares alterados. Comparativamente aos ratos, os coelhos têm estruturas anatômicas com tamanho suficiente para realização de testes mecânicos, como tração, cisalhamento e atrito, com maior precisão. Essas características favorecem também, a utilização do coelho em pesquisas que envolvem métodos farmacológicos e cirúrgicos indutores de DTM, servindo ainda como modelos para tratamento cirúrgicos da ATM.

O porco é considerado o modelo experimental ideal para representar a ATM humana em estudos para substituição de disco articular. Além da semelhança entre as dimensões anatômicas do disco articular do porco com o humano, o modelo é empregado em estudos que envolvem função mastigatória.

Considerando os pontos de vista anatômico, histológico e biomecânico, a ATM da ovelha, comparativamente com a humana, é considerada um modelo cirúrgico ideal. Serve como modelo para a indução de osteoartrose, anquilose, tratamentos reconstrutivos e realização de artroscopias. O tamanho das estruturas facilita a realização de testes mecânicos e favorece a realização de tratamentos cirúrgicos, uma vez que o acesso à ATM se dá de forma direta.

A utilização de modelos animais é uma parte importante da pesquisa pré-clínica, ocupando o espaço entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica. Mesmo que os estudos em animais não possam corresponder a evolução fisiológica dos humanos, esses modelos simulam sinais e sintomas, servindo para investigar mecanismos potenciais das doenças, prever e desenvolver novas terapias. Nenhum modelo animal se assemelha totalmente à ATM humana em relação às características anatômicas, histológicas e funcionais. É preciso reconhecer as vantagens e as limitações de cada modelo, de modo que contemple os objetivos a serem alcançados no estudo.

## Referências

- Abdrabuh, A., Baljon, K., & Alyami, Y. (2020). Impact of estrogen therapy on temporomandibular joints of rats: Histological and hormone analytical study, *The Saudi Dental Journal*. In Press, Corrected Proof.
- Abramowicz, S., Crotts, S. J., Hollister, S. J., & Goudy, S. (2021). Tissue-engineered vascularized patient-specific temporomandibular joint reconstruction in a Yucatan pig model. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology*, *132*(2), 145-152.
- Ali, A. M., & Sharawy, M. M. (1994). Histopathological changes in rabbit craniomandibular joint associated with experimentally induced anterior disk displacement (ADD). *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *23*(8), 364-374.
- Almarza, A. J., Brown, B. N., Arzi, B., Ângelo, D. F., Chung, W., Badylak, S. F., & Detamore, M. (2018). Preclinical Animal Models for Temporomandibular Joint Tissue Engineering. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, *24*(3), 171-178.
- Ângelo, D. F., Monje, F. G., González-García, R., Little, C. B., Mónico, L., Pinho, M., & Santos, F. A. et al. (2017). Bioengineered temporomandibular joint disk implants: study protocol for a two-phase exploratory randomized preclinical pilot trial in 18 black merino sheep (TEMPOJIMS). *JMIR Research Protocols*, *6*(3), e37.
- Angelo, D. F., Morouço, P., Alves, N., Viana, T., Santos, F., González, R., Monje, F., Macias, D., Carrapiço, B., Sousa, R., Cavaco-Gonçalves, S., Salvado, F., Peleteiro, C., & Pinho, M. (2016). Choosing sheep (*Ovis aries*) as animal model for temporomandibular joint research: Morphological, histological and biomechanical characterization of the joint disc. *Morphologie: bulletin de l'Association des anatomistes*, *100*(331), 223-233.
- Artuzi, F. E., Langie, R., Abreu, M. C., Quevedo, A. S., Corsetti, A., Ponzoni, D., & Puricelli, E. (2016). Rabbit model for osteoarthritis of the temporomandibular joint as a basis for assessment of outcomes after intervention. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, *54*(5), e33-e37.
- Artuzi, F. E., Puricelli, E., Baraldi, C. E., Quevedo, A. S., & Ponzoni, D. (2020). Reduction of osteoarthritis severity in the temporomandibular joint of rabbits treated with chondroitin sulfate and glucosamine. *PloS one*, *15*(4), e0231734.
- Axelsson, S., Holmlund, A., & Hjerpe, A. (1992). An experimental model of osteoarthritis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontologica Scandinavica*, *50*(5), 273-280.
- Basting, R. T., Napimoga, M. H., de Lima, J. M., de Freitas, N. S., & Clemente-Napimoga, J. T. (2021). Fast and accurate protocol for histology and immunohistochemistry reactions in temporomandibular joint of rats. *Archives of Oral Biology*, *126*, 105115.
- Berg R. (1973). Contribution to the applied and topographical anatomy of the temporomandibular joint of some domestic mammals with particular reference to the partial resp. total resection of the articular disc. *Folia Morphologica*, *21*(2), 202-204.
- Bermejo, A., González, O., & González, J. M. (1993). The pig as an animal model for experimentation on the temporomandibular articular complex. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *75*(1), 18-23.
- Ciochon, R. L., Nisbett, R. A., & Corruccini, R. S. (1997). Dietary consistency and craniofacial development related to masticatory function in minipigs. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, *17*(2), 96-102.
- Cornish, R. J., Wilson, D. F., Logan, R. M., & Wiebkin, O. W. (2006). Trabecular structure of the condyle of the jaw joint in young and mature sheep: a comparative histomorphometric reference. *Archives of Oral Biology*, *51*(1), 29-36.
- Detamore, M. S., Athanasiou, K. A., & Mao, J. (2007). A call to action for bioengineers and dental professionals: directives for the future of TMJ bioengineering. *Annals of Biomedical Engineering*, *35*(8), 1301-1311.
- El-Hakim, I. E., Abdel-Hamid, I. S., & Bader, A. (2005). Tempomandibular joint (TMJ) response to intra-articular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *34*(3), 305-10.
- Embree, M. C., Iwaoka, G. M., Kong, D., Martin, B. N., Patel, R. K., Lee, A. H., & Nathan, J. M. et al. (2015). Soft tissue ossification and condylar cartilage degeneration following TMJ disc perforation in a rabbit pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage*, *23*(4), 629-639.
- Fujita, S., & Hoshino, K. (1989). Histochemical and immunohistochemical studies on the articular disk of the temporomandibular joint in rats. *Acta Anat*, *134*(1), 26-30.
- Ghassemi Nejad, S., Kobezda, T., Tar, I., & Szekanez, Z. (2017). Development of temporomandibular joint arthritis: The use of animal models. *Joint bone spine*, *84*(2), 145-151.

- Gulses, A., Bayar, G. R., Aydintug, Y. S., Sencimen, M., Erdogan, E., & Agaoglu, R. (2013). Histological evaluation of the changes in temporomandibular joint capsule and retrodiscal ligaments following autologous blood injection. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 41(4), 316-320.
- Hakim, M. A., Guastaldi, F., Liapaki, A., Ahn, D. Y., Mueller, M. L., Troulis, M. J., & McCain, J. P. (2020). In vivo investigation of temporomandibular joint regeneration: development of a mouse model. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 49(7), 940-944.
- Herring, S. W., Decker, J. D., Liu, Z. J., & Ma, T. (2002). Temporomandibular joint in miniature pigs: anatomy, cell replication, and relation to loading. *The Anatomical Record*, 266(3), 152-166.
- Hu, Y., Yang, H. F., Li, S., Chen, J. Z., Luo, Y. W., & Yang, C. (2012). Condyle and mandibular bone change after unilateral condylar neck fracture in growing rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(8), 912-921.
- Huang, L., Zhang, L., Li, H., Yan, J., Xu, X., & Cai, X. (2020). Growth pattern and physiological characteristics of the temporomandibular joint studied by histological analysis and static mechanical pressure loading testing. *Archives of Oral Biology*, 111, 104639.
- Kalpaci, K. N., Willard, V. P., Wong, M. E., & Athanasiou, K. A. (2011). An interspecies comparison of the temporomandibular joint disc. *Journal of Dental Research*, 90(2), 193-198.
- King, A. M., Cranfield, F., Hall, J., Hammond, G., & Sullivan, M. (2010). Radiographic anatomy of the rabbit skull with particular reference to the tympanic bulla and temporomandibular joint: Part 1: Lateral and long axis rotational angles. *Veterinary Journal*, 186(2), 232-243.
- Kol, A., Arzi, B., Athanasiou, K. A., Farmer, D. L., Nolte, J. A., Rebhun, R. B., & Chen, X. et al. (2015). Companion animals: Translational scientist's new best friends. *Science Translational Medicine*, 7(308), 308-21.
- Kuyinu, E. L., Narayanan, G., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 11, 19.
- Kyllar, M., Paral, V., Pyszek, M., & Doskarova, B. (2017). Facial pillars in dogs: an anatomical study. *Anatomical Science International*, 92(3), 343-351.
- Kyllar, M., Putnová, B., Jekl, V., Stehlík, L., Buchtová, M., & Štebáček, J. (2018). Diagnostic imaging modalities and surgical anatomy of the temporomandibular joint in rabbits. *Laboratory Animals*, 52(1), 38-50.
- Lai, W. F., Tsai, Y. H., Su, S. J., Su, C. Y., Stockstill, J. W., & Burch, J. G. (2005). Histological analysis of regeneration of temporomandibular joint discs in rabbits by using a reconstituted collagen template. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(3), 311-320.
- Ma, B., Sampson, W., Fazzalari, N., Wilson, D., & Wiebkin, O. (2002). Experimental forward mandibular displacement in sheep. *Archives of Oral Biology*, 47(1), 75-84.
- Mazuqueli Pereira, E., Basting, R. T., Abdalla, H. B., Garcez, A. S., Napimoga, M. H., & Clemente-Napimoga, J. T. (2021). Photobiomodulation inhibits inflammation in the temporomandibular joint of rats. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 222, 112281.
- Mills, D. K., Daniel, J. C., & Scapino, R. (1988). Histological features and in-vitro proteoglycan synthesis in the rabbit craniomandibular joint disc. *Archives of Oral Biology*, 33(3), 195-202.
- Mizoguchi, I., Takahashi, I., Nakamura, M., Sasano, Y., Sato, S., Kagayama, M., & Mitani, H. (1996). An immunohistochemical study of regional differences in the distribution of type I and type II collagens in rat mandibular condylar cartilage. *Archives of Oral Biology*, 41(8-9), 863-869.
- Monteiro, J., Guastaldi, F., Troulis, M. J., McCain, J. P., & Vasconcelos, B. (2021). Induction, Treatment, and Prevention of Temporomandibular Joint Ankylosis-A Systematic Review of Comparative Animal Studies. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 79(1), 109-132.e6.
- Nicot, R., Barry, F., Chijcheapaza-Flores, H., Garcia-Fernandez, M. J., Raoul, G., Blanchemain, N., & Chai, F. (2021). A Systematic Review of Rat Models With Temporomandibular Osteoarthritis Suitable for the Study of Emerging Prolonged Intra-Articular Drug Delivery Systems. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 79(8), 1650-1671.
- Porto, G. G., Vasconcelos, B. C., Andrade, E. S., & Silva-Junior, V. A. (2010). Comparison between human and rat TMJ: anatomic and histopathologic features. *Acta Cir Bras*, 25(3), 290-293.
- Puricelli, E., Ponzoni, D., Munaretto, J. C., Corsetti, A., & Leite, M. G. (2012). 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*, 20(5), 526-530. doi: 10.1590/s1678-77572012000500006
- Puricelli, E., Artuzi, F. E., Ponzoni, D., & Quevedo, A. S. (2019). Condylotomy to Reverse Temporomandibular Joint Osteoarthritis in Rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 77(11), 2230-2244.
- Sato, M., Tsutsui, T., Moroi, A., Yoshizawa, K., Aikawa, Y., Sakamoto, H., & Ueki, K. (2019). Adaptive change in temporomandibular joint tissue and mandibular morphology following surgically induced anterior disc displacement by bFGF injection in a rabbit model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47(2), 320-327.
- Štebáček, J., Kyllar, M., Putnová, I., Stehlík, L., & Buchtová, M. (2012). The pig as an experimental model for clinical craniofacial research. *Laboratory Animals*, 46(4), 269-279.
- Sun, Z., Liu, Z. J., & Herring, S. W. (2002). Movement of temporomandibular joint tissues during mastication and passive manipulation in miniature pigs. *Archives of oral biology*, 47(4), 293-305.
- Vapniarsky, N., Aryaei, A., Arzi, B., Hatcher, D. C., Hu, J. C., & Athanasiou, K. A. (2017). The Yucatan minipig temporomandibular joint disc structure-function relationships support its suitability for human comparative studies. *Tissue Engineering. Part C, Methods*, 23(11), 700-709.

Voudouris, J. C., Woodside, D. G., Altuna, G., Angelopoulos, G., Bourque, P. J., Lacouture, C. Y., & Kufinec, M. M. (2003). Condyle-fossa modifications and muscle interactions during Herbst treatment, Part 2. Results and conclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *124*(1), 13-29.

Weijs, W. A., Brugman, P., & Grimbergen, C. A. (1989). Jaw movements and muscle activity during mastication in growing rabbits. *The Anatomical Record*, *224*(3), 407-416.

Xiang, T., Tao, Z. Y., Liao, L. F., Wang, S., & Cao, D. Y. (2021). Animal Models of Temporomandibular Disorder. *Journal of pain research*, *14*, 1415–1430.

Yan, Y. B., Zhang, Y., Gan, Y. H., An, J. G., Li, J. M., & Xiao, E. (2013). Surgical induction of TMJ bony ankylosis in growing sheep and the role of injury severity of the glenoid fossa on the development of bony ankylosis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *41*(6), 476-486.

Yang, K., Wang, H. L., Dai, Y. M., Liang, S. X., Zhang, T. M., Liu, H., & Yan, Y. B. (2020). Which of the fibrous layer is more important in the genesis of traumatic temporomandibular joint ankylosis: The mandibular condyle or the glenoid fossa? *Journal of Stomatology, Oral And Maxillofacial Surgery*, *121*(5), 517-522.