DORIVAL TERRA MARTINI

***AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DA ATM
DE RATOS WISTAR ADULTOS APÓS MENISCECTOMIA UNILATERAL
COM ENXERTO DE CARTILAGEM AURICULAR AUTÓGENA***

Tese apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientador: Prof. Tit. Edson Aparecido Liberti.

SÃO PAULO

2007

RESUMO

MARTINI, D. T. *Avaliação histológica e imunohistoquímica da ATM de ratos Wistar adultos após meniscectomia unilateral com enxerto de cartilagem auricular autógena*. 2007. 75 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Com a finalidade de promover uma melhor compreensão, através da meniscectomia, seguida ou não de enxerto de cartilagem auricular autógena, das possíveis alterações nas superfícies articulares da articulação temporomandibular (ATM), que fazem desse procedimento um assunto ainda controverso, uma vez que o tempo de pós-operatório possa se constituir em um fator decisivo nas interpretações. Utilizaram-se 60 animais (♂) distribuídos nos grupos (n20 cada): GI, meniscectomia; GII, meniscectomia e enxerto; GIII, somente o acesso cirúrgico. Os antímeros direitos foram os controles do lado operado. Os grupos originaram os subgrupos conforme o período pós-operatório (10 e 30 dias) e lado (*G1e*, *G1d*; *GIIe*, *GIIId*; *GIIIe*, *GIIIId*). As ATMs foram submetidas às técnicas de histologia (Azo-carmin, Picro-Sírius, Verhoeff e Safranina O) (n18) e de MEV (n12). Para a marcação das células em mitose, utilizou-se o método do BrdU (n30). A quantificação foi realizada em 5 cortes de cada subgrupo, sendo que em cada corte, foram contados 3 campos na cartilagem articular da cabeça da mandíbula (Cm) (Tukey, $p < 0.05$). Nos animais GIII e nos subgrupos *G1d* e *GIIId*, a Cm e a superfície articular da fossa mandibular (Fm) exibiram características normais, com predomínio de fibras colágenas do tipo I. A Cm, estava organizada em camadas e ambas com aspecto liso e homogêneo, destacando-se feixes de fibrilas paralelos entre si e com orientação ântero-posterior. O osso subcondral apresentou aparência normal com cistos subcondrais de diferentes tamanhos. A Cm e a Fm nos animais *G1e* (10, 30 dias) estavam completamente desorganizadas, com o predomínio de fibras colágenas dos tipos I e III, visíveis grupos celulares na matriz cartilágnea e cistos subcondrais relativamente amplos. Nos espécimes *GIIe* (10 e 30 dias), o enxerto foi reabsorvido na região média. Erosão da Cm e a visível presença de grupos celulares, na matriz cartilágnea tanto da Cm, como da Fm. Predomínio de fibras colágenas do tipo I. Naqueles pontos onde parte do enxerto se manteve, as superfícies articulares apresentaram um nível razoável de organização estrutural e cistos subcondrais não tão amplos. Tanto a superfície superior como a inferior dos cotos do enxerto, estavam revestidas por membrana sinovial. Estatisticamente, destacamos a diferença significativa entre os subgrupos: *G1e*, *GIIe* com o *GIIIe* (10 dias), *G1d*, *GIIId* com o *GIIIId* (30 dias) e *G1e*, *GIIe* com o *GIIIe* (30 dias). Deste modo, pode-se afirmar que a interposição ou não de um enxerto promove danos as estruturas constituintes da ATM, que são vitais para o seu equilíbrio funcional.

Palavras-chave: Articulação temporomandibular; meniscectomia; enxerto autógeno; BrdU; Ultra-estrutura; cartilagem.

ABSTRACT

MARTINI, D. T. *Histological and imunohistochemical evaluations of the TMJ in adult wistar rats after unilateral meniscectomy with autogenous auricular cartilage graft*. 2007. 75 f. PhD thesis (Morphofunctional Sciences) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

The morphological features of the condyle and mandibular fossa of the temporomandibular joint (TMJ) of rats were studied after meniscectomy in the left side of the joint. The specimens were submitted or not to an interpositional auricular cartilage graft. According to the surgery procedure the animals formed the following groups: GI (meniscectomy); GII (meniscectomy plus graft); GIII (sham procedure). The post-operative periods (10 and 30 dias) allowed to form the *Gle*, *GId*, *GIIe*, *GIId*, *GIIIe*, *GIIIId* groups. The articular surface of the mandibular fossa exhibited layers of superimposed connective tissue. The articular, prechondroblastic, chondroblastic and hipertrophic layers of the condyle were clearly defined in the normal TMJs (GIII, *GId* and *GIId*) where the type I collagen fibers arranged in regular nets prevailed. Morphological changes as erosion of the articular surface with large subchondral cysts in the subjacent bone were verified in *Gle* and *GIIe* animals. The condyle's surface of the GII animals was regular and structurally preserved under the graft. The type I collagen fibers constituted the articular and chondroblastic layers in the *Gle* and *GIIe* animals where the type III collagen fibers were predominant in the prechondroblastic layer. Wide vascular spaces were evident in the bilaminar zone of the GI and GII animals.

Key-words: Temporomandibular joint; meniscectomy; autogenous graft; BrdU; Ultrastructure; cartilage

INTRODUÇÃO

Devido as diversas patogenias que acometem a articulação temporomandibular humana (*ATM*), a meniscectomia e o emprego de enxertos que visam atenuar as lesões decorrentes das diversas doenças dessa articulação se mantêm como tema atual. Dentre esses estados de alteração da estrutura e função normais da ATM, destaca-se a disfunção temporomandibular (DTM), que consiste de um grupo de patologias que afetam também os músculos da mastigação e demais estruturas relacionadas à articulação como ligamentos, vasos e nervos. Pesquisadores como Halpern *et al.* (1998) e McNeely *et al.* (2006) descrevem que esta condição afeta mais de 25% da população, com prevalência em indivíduos do sexo feminino.

Nas pesquisas relativas às alterações da ATM humana são utilizados, principalmente, espécimes provenientes de autópsia o que dificulta, muitas vezes, a obtenção de dados sobre as condições clínicas e doenças articulares pré-existentes, que não podem ser avaliadas diante do desconhecimento das histórias clínicas (LEKKAS *et al.*, 1988). Sob estes fatos, estudos sobre a ATM utilizando espécimes animais têm sido realizados considerando-se que, com este tipo de material, torna-se possível a padronização de protocolos operacionais relativos à idade, sexo, raça e estágio da doença mesmo se considerando a existência de diferenças anatômicas e funcionais entre as diferentes espécies animais (OGI *et al.*, 1997a).

Dentre os diversos procedimentos utilizados para o tratamento cirúrgico da ATM, a meniscectomia ou a ablação de um disco ou menisco articular, inicialmente descrita por Lanz (1909), foi o procedimento mais comumente utilizado de 1900 a 1960, sem a reposição do disco excisado (IOANNIDES e FREIHOFER, 1988; ROBIONI, *et al.*, 1998; TONG e TIDEMAN, 2000a).

A indicação primária para a meniscectomia, é a dor intensa da ATM referida pelo paciente, como o último estágio de desorganização articular interna. Assim, considera-se como procedimento lógico, a extirpação do disco deslocado, deformado ou degenerado, o principal agente causador de inflamação e dor. Outras indicações específicas são: o insucesso de artroscopias, condilectomias, reposicionamento cirúrgico do disco (descrito por ANNANDALE em 1887) e adesões compactas, como a anquilose fibrosa (SPRINZ, 1963; HALL, 1994; WIDMARK *et al.*, 1996). Esta última condição, o último estágio da doença articular, tem sido relatada desde há algum tempo, como de baixa frequência por autores como Dingman e Moorman (1951) que verificaram, após meniscectomias realizadas em 12 pacientes, somente um desenvolveu anquilose fibrosa. Os onze restantes relataram ausência de estalo ou dor e se mostraram capazes de realizar todos os movimentos mandibulares realizando, inclusive, a ingestão de alimentos sólidos.

Segundo Ogus (1987), após a meniscectomia, a cicatrização ocorre eventualmente e uma nova superfície articular é formada, o que foi posteriormente corroborado por Takaku *et al.* (2000) que, ao analisarem imagens de ressonância magnética de 35 ATMs submetidas à meniscectomia (com um período pós operatório de 5 a 24 anos), verificaram a presença de uma estrutura delgada e flexível, semelhante a um disco no espaço articular, cujo tecido parecia ter se adaptado à demanda funcional da articulação.

Todavia, o contorno da cabeça da mandíbula pode apresentar-se extremamente alterado, não significando uma alteração degenerativa, e sim uma remodelagem rápida da cabeça da mandíbula. Complementando essas observações com dados anteriormente descritos, Hall (1985) afirmou que a artrose pós-meniscectomia representa um processo benéfico, uma vez que a ausência da correlação entre o nível de artrose/dor, é também sugestiva de um processo não patológico. Kreutziger e Mahan (1975) observaram uma

remodelagem progressiva e periférica que compreende a proliferação celular nas superfícies articulares ocorrendo mais freqüentemente na periferia ou nas áreas que suportam carga. Notaram que, com isso, surgem pequenas áreas radiolúcidas, os cistos subcondrais no osso esclerosado, o que foi confirmado por outros pesquisadores (SPRINZ, 1961; SHAPIRO e GORLIN, 1970* *apud* KREUTZIGER e MAHAN, 1975; WALLACE e LASKIN, 1986).

Ao compararem a menisctomia com a artroscopia e posterior lavagem no tratamento da ATM, Holmlund *et al.* (2001) verificaram em seus pacientes que estes procedimentos reduziram significativamente a dor no período pós-operatório de 1 ano. A meniscectomia artroscópica com a utilização do laser Holmium YAG preconizada por Mazzonetto e Spagnoli (2001) proporcionou aos pacientes, não somente uma significativa melhora na abertura de boca, mas também um índice de recuperação mais rápido se comparado com a meniscectomia aberta.

Considerando que a meniscectomia, de maneira geral, promove uma alteração na estrutura dos ossos componentes da ATM, particularmente a cabeça da mandíbula, diversos autores se preocuparam em utilizar enxertos de materiais aloplásticos ou substitutos autógenos para o disco articular, incluindo a derme, a dura-máter liofilizada, o músculo e a fáscia temporais e a cartilagem auricular. Assim, as pesquisas realizadas foram as descritas a seguir.

O principal trabalho utilizando enxerto de cartilagem auricular para substituir o disco articular foi o realizado por Perko (1973)** *apud* Sandler *et al.* (1997) que serviu de base para outros subseqüentes em animais (experimentais) e humanos (clínicos), com resultados geralmente favoráveis. A partir disso, esse tipo de enxerto consagrou-se por diversos fatores, dentre os quais a facilidade de se obter a cartilagem, seu tamanho e contorno adequados, a

* SHAPIRO, B.L.; GORLIN, R.J. *Disorders of the temporomandibular joint*. 6.ed., St. Louis: Mosby, 1970. p. 591.

**PERKO, M. Indikationen und Kontraindikationen für chirurgische Eingriffe am Kiefergelenk. *Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkd.* v. 83, p. 73-81, 1973.

morbidade mínima do local doador e a compatibilidade biológica (WITSENBURG e FREIHOFFER, 1984; HALL e LINK, 1989; MATUKAS e LACHNER, 1990; ARMSTRONG *et al.*, 1992; YIH *et al.*, 1992).

Após estudos sobre osteoartrose, Kreutziger e Mahan (1975) a definiram como uma doença que começa na matriz cartilaginosa das superfícies articulares, com envolvimento secundário do osso subcondral e da cápsula articular. Com isso Ogi *et al.* (1997 b), realizaram enxertos alográficos de menisco fresco após meniscectomia, na tentativa de impedir a progressão da doença. Notaram que os resultados não foram favoráveis, pois as ATMs exibiram aplainamento, alterações de forma e dimensão, porém pode prevenir a anquilose fibrosa.

Hall (1985) após realizar 44 meniscectomias em humanos e interpor, entre as superfícies articulares, uma delgada lâmina de silicone por um curto período de tempo, verificou a ocorrência de remodelagem da superfície da cabeça da mandíbula com nível de aplainamento variável. Notou ainda, o aumento de contato entre as superfícies articulares e, por conseguinte, o decréscimo da carga por unidade de área, o que provavelmente diminuía a probabilidade de lesões por trauma à essas superfícies.

Ioannides e Maltha (1988) substituíram o menisco da ATM de cobaias por cartilagem auricular alogênica, liofilizada. Verificaram que, após 24 semanas, o enxerto estava quase que totalmente reabsorvido e inteiramente substituído por tecido conjuntivo fibroso, completamente separado da cabeça da mandíbula e da fossa mandibular. Concluíram que esses transplantes apresentaram efeitos benéficos aos componentes articulares.

Realizando em humanos, meniscectomias seguidas ou não de enxertos com cartilagem auricular, Hall e Link (1989) descreveram seus resultados precoces como desapontadores nos pacientes que não receberam o enxerto, uma vez que evidenciaram lesões líticas da cabeça da

mandíbula ou adelgaçamento da sua camada cortical.

Feinberg e McDonnel (1995) após meniscectomias em coelhos, formaram 4 grupos, sendo que um grupo controle, outro, sem substituição do disco, e os outros dois, com enxertos de colágeno e de derme. Verificaram que os espécimes, onde o disco não foi substituído, apresentavam erosão da cartilagem articular, superfícies articulares aplainadas e sem a interposição de tecido fibroso entre as superfícies. Os espécimes enxertados possuíam uma superfície articular semelhante à do controle. A derme e o colágeno parecem prevenir precoces alterações degenerativas, possivelmente por preservarem intacta a camada mais superficial da cartilagem articular da cabeça da mandíbula (**Cm**). A performance da folha de colágeno compara igualmente com a de derme.

Ao promoverem enxertos autógenos de pericrânio em ATMs de coelhos adultos submetidos à meniscectomia e também condilectomia alta, Wong *et al.* (1996) observaram que a maioria das articulações exibia um precoce e relativamente organizado tecido de cobertura, uma neocondrogênese mais substancial e uma melhor organização da cartilagem regenerada.

Sandler *et al.* (1997) considerando que enxertos de materiais aloplásticos, por proporcionarem o desenvolvimento de processos inflamatórios, reações de corpo estranho e reabsorção óssea realizaram inicialmente em pacientes com DTM e cirurgias articulares prévias, enxerto autógeno de cartilagem auricular, obtendo resultados limitados, ou seja, calcificação e ossificação estavam presentes nas áreas de degeneração da cartilagem e com aumento da vascularização.

Segundo Eriksson e Westesson (1986) que submeteram à meniscectomia e posterior enxerto de silicone 27 pacientes e Spagnoli e Kent (1992) que avaliaram no período compreendido entre 1987 e 1989 os resultados de enxertos de teflon em 680 ATMs,

independentemente do tipo de material aloplástico empregado, estas substâncias apresentam a tendência de produzirem fragmentos que migram e induzem à uma reação destrutiva de corpo estranho. Friction *et al.* (2002), obtiveram após um longo período de acompanhamento dos seus pacientes, melhores resultados através do tratamento conservador e da meniscectomia simples quando comparados com a interposição temporária ou não de materiais aloplásticos em ATMs com indicações cirúrgicas.

Utilizando dois métodos de enxertos frescos (cartilagem auricular autógena e de menisco) em ATMs osteoartróticas pré-condicionadas de ovelhas, Ogi *et al.* (1997a, b) verificaram que o de cartilagem auricular foi o que apresentou melhores resultados. Assim, em trabalho subsequente (OGI *et al.*, 1999), compararam os resultados do enxerto de cartilagem auricular autógena com os do enxerto de cartilagem auricular congelada. Verificaram também nesse estudo, que o enxerto com cartilagem fresca apresentou-se como a melhor opção, uma vez que, se por um lado a cartilagem congelada diminui o índice de rejeição por outro, determina a “morte” das células do enxerto. Todavia, alterações ósseas degenerativas similares, tais como erosão, aplainamento, formação de osteófito e esclerose foram detectadas em todos os casos.

Após realizarem meniscectomias em 8 macacos *Rhesus* adultos, Tong e Tideman (2000 b), promoveram enxerto com cartilagem auricular em 4 animais e com retalho de músculo temporal, nos restantes. Verificaram que o enxerto de cartilagem auricular, em 3 animais, não teve efeito protetor das superfícies articulares relativo a extensas lesões osteoartróticas, nem tampouco promoveu a indução de neoformação do disco articular. Já o enxerto de músculo temporal, desenvolveu-se como uma faixa de tecido fibrovascular composto, sob o aspecto ultra-estrutural, por fibrilas colágenas, o que determinou níveis brandos de alterações osteoartróticas e de remodelagem das superfícies articulares da ATM.

Manganello e Silva (2004) trataram cirurgicamente pacientes com DTM realizando meniscectomia e posterior enxerto de músculo temporal. Comparando, através da análise da função mandibular e sintomatologia dolorosa, a evolução desses pacientes com a daqueles que não foram operados verificaram que naqueles, os resultados foram mais significativos, no que se referia a uma melhora da dor e da abertura de boca.

Utilizando método de ressonância magnética, Chan *et al.* (2004) avaliaram após 3 meses, os efeitos da interposição de guias de colágeno bovino reconstituído em ATMs parcialmente meniscectomizadas de coelhos. Observaram um sinal homogêneo de baixa intensidade, sugestivo de regeneração, inclusive do disco parcialmente excisado que, sob análise histológica, revelou a presença de neo-formação de feixes de colágeno. Notaram também que esses aspectos não se repetiram nos animais que não receberam enxerto.

Relativamente à análise estrutural dos componentes da ATM baseada em respostas celular e tecidual, alguns autores utilizaram a técnica da 5-Bromo-2-Deoxiuridine (BrdU), capaz de marcar as células na fase “S” da mitose, principalmente em animais normais. Desta forma, Sekine *et al.* (1991) detectaram na ATM de ratos, a partir da superfície, os núcleos das células da 3ª camada da cabeça da mandíbula (condroblástica), da medula metafisial do colo da mandíbula e da medula do osso temporal. Nenhuma marcação foi verificada nas demais camadas constituintes das cartilagens articulares, no disco e na cápsula da ATM.

Também utilizando ratos, porém com idades entre 3 semanas e 12 meses de vida, Sano *et al.* (1992) verificaram que o número de estratos celulares da zona intermediária (camada pré-condroblástica) da cartilagem articular da cabeça da mandíbula (em torno de sete, nos animais jovens) diminuía nos animais com mais tempo de vida, com menor densidade de células marcadas com BrdU.

Em procedimentos cirúrgicos da ATM, Miyaki *et al.* (1994) promoveram meniscectomias em coelhos e observaram que a marcação com o BrdU ocorreu de maneira gradativa a partir de 3 dias pós-operatório, na superfície articular e medula óssea subjacente, culminando com a máxima visualização no período de 4 semanas. A partir desse período, o número de células começou a decrescer até a 8ª semana, onde as células marcadas foram, ocasionalmente, observadas entre os condrócitos na zona de proliferação da cartilagem articular da cabeça da mandíbula. Nesta mesma região da ATM de coelhos submetidos à distração mandibular (de 2 mm e 3,5 mm), Kim *et al.* (2003) verificaram imunorreatividade positiva ao BrdU, indicador de intensa proliferação celular.

De acordo com o até aqui exposto, verifica-se que a meniscectomia seguida de enxerto experimental ou empregado com fins terapêuticos, pode promover ou não alterações que fazem desse procedimento um assunto ainda controverso, uma vez que o tempo de pós-operatório possa se constituir em um fator decisivo nas interpretações.

Deste modo, no presente trabalho foram realizadas meniscectomias seguidas de enxerto autógeno de cartilagem auricular, avaliadas em tempos diferentes sob os aspectos estrutural, ultra-estrutural e imunohistoquímico (BrdU). Acredita-se que as observações decorrentes das diferentes metodologias empregadas possam contribuir para uma melhor compreensão das possíveis alterações dos componentes da ATM e do enxerto, tentando correlacioná-las de acordo com os intervalos regulares de tempo pós-operatório previamente estabelecidos.

CONCLUSÕES

5.1 Conclusões gerais

A meniscectomia seguida ou não de enxerto de cartilagem auricular autógena promoveu alterações, com graus de intensidade variáveis, sugestivas de osteoartrose nos animais submetidos à meniscectomia com ou sem enxerto. Desta forma o enxerto não obteve o mesmo desempenho, no que tange à proteção das superfícies articulares da ATM, se comparado com o menisco articular. Deste modo, pode-se afirmar que a interposição ou não de um enxerto desta natureza promove danos as estruturas constituintes da ATM, que são vitais para o seu equilíbrio funcional.

5.2 Conclusões específicas

De acordo com as proposições estabelecidas, a metodologia empregada e os resultados obtidos, conclui-se que:

1. A morfologia da ***Cm*** nos animais do grupo controle (***GIII***) e dos subgrupos ***GId*** e ***GIIId***, evidenciaram de forma bem definida a presença das camadas articular, pré-condroblástica, condroblástica e hipertrófica, independentemente do período pós-operatório.
2. As superfícies da ***Cm*** e da ***Fm*** dos animais do grupo ***GIII*** e dos subgrupos ***GId*** e ***GIIId***, apresentaram-se com aspecto liso e homogêneo, destacando-se feixes de fibrilas paralelos entre si e com orientação no sentido ântero-posterior.
3. A superfície articular da ***Fm*** dos animais do grupo ***GIII*** e dos subgrupos ***GId*** e ***GIIId***, apresentou-se constituída por camadas regularmente sobrepostas.

4. Nos animais do grupo **GIII** verificou-se que as fibras colágenas do tipo I eram o principal constituinte estrutural das camadas articular, pré condroblástica e hipertrófica, ao passo que na camada condroblástica, ocorreu o predomínio das fibras do tipo III.
5. No subgrupo **Gle**, em alguns pontos da **Cm** foi possível de se observar a presença de suas camadas constituintes, muito embora desorganizadas (com a presença dos tipos I e III de fibras colágenas), bem como o osso subcondral exposto.
6. Nos subgrupos **GIIe** ocorreu o predomínio das fibras colágenas do tipo I na **Cm**, cuja malha pantográfica de fibras colágenas exibe diferentes orientações quanto ao entrelaçamento das mesmas.
7. A **Cm** e a superfície articular da **Fm** dos animais dos subgrupos **Gle** e **GIIe**, apresentaram uma morfologia totalmente alterada, não sendo possível a identificação das suas camadas constituintes.
8. Os cistos subcondrais estavam presentes em todos os animais dos grupos estudados, porém aparentaram ser mais amplos e em maior número nos animais **Gle**.
9. Nos animais **GIIe**, onde parte do enxerto se manteve, as duas superfícies articulares (Cm e Fm) apresentaram um nível razoável de organização de suas camadas.
10. Em nenhum grupo estudado verificou-se a presença de fibras elásticas na **Cm** e **Fm**.
11. Em nenhum animal enxertado, o enxerto manteve-se íntegro, preservando na totalidade as características normais das superfícies articulares da ATM.
12. A menisectomia, seguida ou não de enxerto de cartilagem auricular autógena, não estimulou um aceleração na mitose celular com finalidade reparadora.

REFERÊNCIAS*

- AGERBERG, G.; LUNDBERG, M. Changes in the temporomandibular joint after surgical treatment. *Oral. Surg.*, v. 32, p. 865-875, 1971.
- APPLETON, J. The ultrastructure of the articular tissue of the mandibular condyle in the rat. *Arch. Oral Biol.*, v. 20, p. 823-826, 1975.
- APTE, S.S. Application of monoclonal antibody to bromodeoxyuridine to detect chondrocyte proliferation in growth plate cartilage in vivo. *Med. Sci. Res.*, v. 16, p. 405-406, 1988.
- AHMED, D.Z.; ERCHER, J.R.; BROWN, R.A. Cell proliferation within the growth plate of the tich mouse. *Bone*, v. 16, p. 305s-310s, 1995.
- ANNANDALE, T. Displacement of the inter-articular cartilage of the lower jaw, and its treatment by operation. *Lancet*, v. 26, p. 411, 1887.
- ARMSTRONG, J.W.; HEIT, J.M.; EDWARDS, R.C. Autogenous conchal cartilage as a replacement after a discectomy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 73, p. 269, 1992.
- BENIGNO, M.I.M.; AZEREDO, R.A.; LEMOS, J.L.R.; KÖNIG JR, B.; LIBERTI, E.A. The structure of the bilaminar zone in the human temporomandibular joint: a light and scanning electron microscopy study in young and elderly subjects. *J. Oral Rehabil.*, v. 28, p. 113–119, 2001.
- BJØRNLAND, T.; HAANAES, H.R. Discectomy of the temporomandibular joint: an experimental study im monkeys. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 27, p. 113-116, 1999.
- BLOCK, M.S.; UNHOLD, G.; BOUVIER, M. The effect of diet texture on healing following temporomandibular joint discectomy in rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 46, p. 580-588, 1988.
- BLOCK, M.S.; BOUVIER, M. Adaptive remodeling of the rabbit temporomandibular joint following discectomy and dietary variations. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 48, p. 482-6, 1990.
- CHAN, W.P.; LIN, M.F.; FANG, C.-L.; LAI, W.F.T. MRI and histology of collagen template disc implantation and regeneration in rabbit TMJ: Preliminary report. *Transplant. Proc.*, v. 36, p. 610-12, 2004.
- DE BONT, L.G.M.; BOERING, G.; LIEM, R.S.B.; HAVINGA, P. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a light and scanning electron microscopic study of the articular cartilage of the mandibular condyle. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 43, p. 481-488, 1985.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR6023*: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

DE BONT, L.G.M.; BOERING, G.; LIEM, R.S.B.; EULDERINK, F.; WESTESSON, P.L. Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: A light microscopy study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 44, p.634-643, 1986.

DE FAZIO, A.; LEARY, J.A.; HEDLEY, D.W.; TATTERSALL, M.H.N. Immunohistochemical detection of proliferating cells in vivo. *J. Histochem. Cytochem.*, v. 35, p. 571-577, 1987.

DINGMAN, R.O.; MOORMAN, W.G. Meniscectomy in the treatment of lesions of the temporomandibular joint. *J. Oral Surg.*, v. 9, p. 214-224, 1951.

DOLBEARE, F.; GRATZNER, H.; PALLAVICINI, M.G.; GRAY, J.W. Flow cytometric measurement of total DNA content and incorporated bromodeoxyuridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 80, p. 5573-5577, 1983.

DOLBEARE, F. Bromodeoxyuridine: a diagnostic tool in biology and medicine, part III: Proliferation in normal, injured and diseased tissue, growth factors, differentiation, DNA replication sites and in situ hybridization. *Histochem. J.*, v. 28, p. 531-575, 1996.

ELMER, R.M.; MOSKOWITZ, R.W.; FRANKEL, V.H. Meniscal regeneration and postmeniscectomy degenerative joint disease. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, v. 124, p. 304-310, 1974.

ERIKSSON, L.; WESTESSON, P.N. Long-term evaluation of meniscectomy of the TMJ. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 43, p. 263-269, 1985.

ERIKSSON, L.; WESTESSON, P.N. Deterioration of temporary silicone implants in the TMJ. A clinical and arthroscopic follow up study. *Oral Surg.*, v. 62, p. 2-6, 1986.

FARNUN, C.E.; WILSMAN, N.J. Determination of proliferative characteristics of growth plate chondrocytes by labeling with bromodeoxyuridine. *Calcif. Tissue Int.*, v. 52, p. 110-119, 1993.

FEIMBERG, S.E.; MCDONNELL, E.J. The use of a collagen sheet as a disc replacement in the rabbit temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 53, p. 535-542, 1995.

FRICITION, J.R.; LOOK, J.O.; SCHIFFMAN, E.; SWIFT, J. Long-term study of temporomandibular joint surgery with alloplastic implants compared with nonimplant surgery and nonsurgical rehabilitation for painful temporomandibular joint displacement. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 60, p. 1400-1411, 2002.

GHADIALLY, F.N.; GHADIALLY, J.A.; ORYSCHAK, A.F.; YONG, N.K. Experimental production of ridges on rabbit articular cartilage: a scanning electron microscope study. *J. Anat.*, v. 121, p. 119-132, 1976.

GHADIALLY, F.N.; WEDGE, J.N.; LALONDE, J.M. A. Experimental methods of repairing injured menisci. *J. Bone Joint Surg.*, v. 68-b, p. 106-110, 1986.

GRATZNER, H.G. Monoclonal antibody to 5-Bromo-and-5-Iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science*, v. 218, p. 474-475, 1982.

HALL, H.D. Meniscectomy for damaged disks of the temporomandibular joint. *South Med. J.*, v. 78, p. 569-572, 1985.

HALL, H.D.; LINK, J.J. Discectomy alone and with ear cartilage interposition grafts in joint reconstruction. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, v. 1, p. 329-340, 1989.

HALL, H.D. Long-term evaluation of discectomy of the temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 52, p. 727-728, 1994.

HALPERN, L.R.; CHASE, D.C.; GERARD, D.A.; BEHR, M.M.; JACOBS, W. Temporomandibular disorders: clinical and laboratory analyses for risk assessment of criteria for surgical therapy, a pilot study. *Cranio*, v. 16, p. 35-43, 1998.

HELMY, E.; BAYS, R.; SHARAWY, M. Osteoarthritis of the temporomandibular joint following experimental disc perforation in *Macaca Fascicularis*. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 46, p. 979-990, 1988.

HIGUCHI, K.; MATSUMOTO, K.; LIN, Y.T.; KUZAWA, M.; OR, S.; SAKUDA, M. Meniscectomy operation as a surgical treatment for internal derangement of the temporomandibular joint in our department. *J. Osaka Univ. Dent. Sch.*, v. 30, p. 161-170, 1990.

HINTON, R.J. Alterations in rat condylar cartilage following discectomy. *J. Dent. Res.*, v. 71, p. 1292-1297, 1992.

HINTON, R.J.; STINSON, J.L. Effect of postoperative diet on condylar cartilage response to discectomy. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 55, p. 1259-1264, 1997.

HINTON, R.J. ; CARLSON, D.S. Regulation of growth in mandibular condylar cartilage. *Semin. Orthod.*, v. 11, p. 209-218, 2005.

HOLMLUND, A.B.; AXELSSON, S.; GYNTHNER, G.W. A comparison of discectomy and arthroscopic lysis and lavage for the treatment of chronic closed lock of the tmj: a randomized outcome study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 59, p. 972-977, 2001.

HUME, W.J.; KEAT, S. Immunohistological optimization of detection of Bromodeoxyuridine-labeled cells in decalcified tissue. *J. Histochem. Cytochem.*, v. 38, p. 509-513, 1990.

IOANNIDES, C.; FREIHOFER, H.P.M. Replacement of the damaged interarticular disc of the TMJ. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 16, p. 273-278, 1988.

IOANNIDES, C.; MALTHA, J.C. Lyophilized auricular cartilage as a replacement for the interarticular disc of the craniomandibular joint. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 16, p. 295-300, 1988.

ISHIGAKI, S.; BESSETTE, R.W.; MARUYAMA, T. The distribution of internal derangement in patients with tmj dysfunction- prevalence, diagnosis and treatments. *Cranio*, v. 10, p. 289-296, 1992.

ISHIMARU, J.I.; GOSS, A.N. A model for osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 50, p. 1191-1195, 1992.

JAGGER, R.G.; WITTAKER, D.K. The surface structure of the human mandibular condyle in health and disease. A scanning electron microscopic study. *J. Oral Rehabil.*, v. 4, p. 377-385, 1977.

JUNQUEIRA, L.C.U.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R. Differential staining of collagens type I, II and III by syrius red polarization microscopy. *Arch. Histol. Jpn.*, v. 41, p. 267-274, 1978.

KIM, S.G.; PARK, J.C.; KANG, D.W.; KIM, B.O.; YOON, J.H.; CHO, S.I.; CHOE, H.C.; BAE, C.S. Correlation of immunohistochemical characteristics of the craniomandibular joint with degree of mandibular lengthening in rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 61, p. 1189-1197, 2003.

KREUTZIGER, K.L.; MAHAN, P.E. Temporomandibular degenerative joint disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 40, p. 165-182, 1975.

LANZ. Discitis mandibularis. *Zentralbl. Chir.*, v. 9, p. 289-291, 1909.

LEI, Z. Auricular cartilage graft interposition after temporomandibular joint ankylosis surgery in children. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 60, p. 985-987, 2002.

LEKKAS, C.; HONNÉE, G.L.J.M.; VANDERHOOF, A. Effects of experimental defects of the articular disc of the temporomandibular joint in rats. *J. Oral Rehabil.*, v. 15, p. 141-148, 1988.

LEKKAS, C. Experimental degenerative TMJ disease. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 23, p. 423-424, 1994.

LIVNE, E.; VON DER MARK, K.; SILBERMANN, M. Morphologic and cytochemical changes in maturing and osteoarthritic articular cartilage in the TMJ of mice. *Arthritis Rheum.*, v. 28, p. 1027-1038, 1985.

LUBSEN, C.L.; HANSON, T.L.; NORDSTRÖM, B.B.; SOLBERG, W.K. Histomorphometric analysis of cartilage and subchondral bone in mandibular condyles of young human adults at autopsy. *Arch. Oral Biol.*, v. 30, p. 129-136, 1985.

LUDER, H.V. Frequency and distribution of articular tissue features in adult human mandibular condyles: a semi-quantitative light microscopy study. *Anat. Rec.*, v. 248, p. 18-28, 1997.

LUDER, H. Age changes in the articular tissue of human mandibular condyles from adolescence to old age: a semiquantitative light microscopic study. *Anat. Rec.*, v. 251, p. 439-447, 1998.

LUFTI, A.M. A morphological changes in the articular cartilage after meniscectomy. *J. Bone Joint Surg.*, v. 57-B, p. 525-529, 1975.

LUNA, L.G. *Histologic Staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3.ed., New York: Mc Graw-Hill, 1968, p. 62.

MANGANELLO, L.C.; SILVA, A.A.F. Desarranjos internos da articulação temporomandibular: cirurgia ou tratamento clínico? *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, v. 58, p. 379-383, 2004.

MANKIN, H.J. Reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *N. Eng. J. Med.*, v. 291, p. 1285-1292, 1974. Part 1.

MANKIN, H.J. Reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *N. Eng. J. Med.*, v. 291, p. 1335-1340, 1974. Part 2.

MARTINI, D.T.; BOLDRINI, S.C.; FONTES, R.B.V.; LIBERTI, E.A. Ultrastructural study of the temporomandibular joint after unilateral meniscectomy in Wistar rats. *J. Oral Rehabil.*, v. 33, p. 722-728, 2006.

MATUKAS, V.J.; LACHNER, J. The use of autogenous auricular cartilage for temporomandibular joint disc surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 48, p. 438, 1990.

MAZZONETTO, R.; SPAGNOLI, D.B. Long-term evaluation of arthroscopic discectomy of the temporomandibular joint using the Holmium YAG laser. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 59, p. 1018-1023, 2001.

McNEELY, M.L.; OLIVO, S.A.; MAGEE, D.J. Asystematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders, *Phys. Ther.*, v. 86, p. 710-725, 2006.

MIYAKI, K.; MURAKAMI, K.; SEGAMI, N.; IIZUKA, T. Histological and immunohistochemical studies on the articular cartilage after experimental discectomy of TMJ in Rabbits. *J. Oral Rehabil.*, v. 21, p. 299-310, 1994.

MIYAMOTO, H.; KURITA, K.; OGI, N.; ISHIMARU, J.I.; GOSS, A. The role of the disk in sheep temporomandibular joint ankylosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 88, p. 151-158, 1999.

MOFFETT, B.C.; JOHNSON, L.C.; McCABE, J.B.; ASKEW, H.C. Articular remodeling in adult human temporomandibular joint. *Am. J. Anat.*, v. 115, p. 119-142, 1964.

MOSKOWITZ, R.W.; DAVIS, W.; SAMMARCO, J.; MARTENS, M.; BAKER, J.; MAYOR, M.; BURSTEIN, A. H.; FRANKEL, V.H. Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit. *Arthritis. Rheum.*, v. 16, p. 397-405, 1973.

MUSKHELISHVILI, L.; LATENDRESSE, J.R.; KODEL, R.L.; HENDERSON, E.B. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67 (MIB 5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA. *J. Histochem. Cytochem.*, v. 51, p. 1681-1688, 2003.

NYBERG, J.; ADELL, R.; SVENSSON, B. Temporomandibular joint discectomy for treatment of unilateral internal derangements - a 5 year follow-up evaluation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 33, p. 8-12, 2004.

OGI, N.; ISHIMARU, J.I.; KURITA, K.; HANDA, Y.; JONES, R.H.B.; GOSS, A.N. Comparison of different methods of temporomandibular joint disc reconstruction – An animal model. *Aust. Dent. J.*, v. 42, p. 121-124, 1997.

OGI, N.; KURITA, K.; HANDA, Y.; GOSS, A.N. Short-term effect of fresh disk allograft on the osteoarthrotic sheep temporomandibular joint. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 84, p. 259-264, 1997.

OGI, N.; KURITA, K.; ISHIMARU, J.I.; GOSS, A.N. Short-term effect of deep-frozen stored auricular cartilage allograft repair on the osteoarthrotic sheep temporomandibular joint. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 28, p. 393-397, 1999.

OGUS, H.T. The mandibular joint: internal rearrangement. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 25, p. 218-226, 1987.

PINCOCK, J.L.; DANN, J.J. Auricular cartilage grafting after discectomy of the temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 51, p. 256-260, 1993.

RABIE, A.B.M.; WONG, L.; TSAI, M. Replicating mesenchymal cells in the condyle and the glenoid fossa during mandibular forward positioning. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 123, p. 49-57, 2003.

RABIE, A.B.M.; WONG, L.; HÄGG, U. Correlation of replicating cells and osteogenesis in the glenoid fossa during stepwise advancement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, v. 123, p. 521-526, 2003.

RAFFERTY, K.L.; ZONGYANG, S.; EGBERT, M.; BAKKO, D.W.; HERRING, S.W. Changes in growth and morphology of the condyle following mandibular distraction in minipigs: Overloading or underloading? *Archs. Oral Biol.*, v. 52, p. 967-976, 2007.

ROBIONI, M.; DEMITRI, V.; COSTA, F.; POLITI, M. Surgical treatments for temporomandibular joint osteoarthritis, case report. *Minerva Stomatol.*, v. 47, p. 605-611, 1998.

ROMEIS, B. *Mikroskopische Technik*. 16.ed. Munchen: Oldenburg, 1968. p. 368-389.

SANDLER, N.A.; MACMILLAN, C.; BUCKLEY, M.J.; BARNES, L. Histologic and histochemical changes in failed auricular cartilage grafts used for a TMJ disc replacement. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 55, p. 1014-1019, 1997.

SANO, K.; SEKINE, J.; PE, M.B.; INOKUCHI, T. Bromodeoxyuridine immunohistochemistry for evaluation age-related changes in the rat mandibular condyle decalcified by intravenous infusion. *Biotech. Histochem.*, v. 67, p. 297-302, 1992.

SATO, S.; GOTO, S.; KOEDA, S.; MOTEGI, K. Changes of the fibre network of the rabbit TMJ following discectomy. *J. Oral Rehabil.*, v. 29, p. 847-852, 2002.

SCHNEIDER, E.L.; STEINBERG, H.; RAYMOND, R.T. In vivo analysis of cellular replication (rat bone marrow/BrdUrd differential staining/metaphase chromosomes). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 74, p. 2041-2044, 1977.

SEKINE, J.; SANO, K.; HIRONAKA, R.; INOKUCHI, T. Application of bromodeoxyuridine immunohistochemistry to the rat TMJ. *Okajimas Folia Anat. Jpn.*, v. 68, p. 219-224, 1991.

SEKINE, J.; SANO, K.; INOKUCHI, T. Effect of aging on the rat condylar fracture model evaluated by BrdU immunohistochemistry. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 53, p. 1317-1321, 1995.

SILBERMANN, M. Experimentally induced osteoarthritis in the temporomandibular joint of the mouse. *Acta Anat.*, v. 96, p. 9-24, 1976.

SPAGNOLI, D.; KENT, J.N. Multicentre evaluation of temporomandibular joint Proplast Teflon disk implant. *Oral Surg.*, v. 74, p. 411-421, 1992.

SPRINZ, R. Further observations on the effect of the effect of surgery on the meniscus of the mandibular joint in rabbits. *Arch. Oral Biol.*, v. 5, p. 195-201, 1961.

SPRINZ, R. The role of the meniscus in the healing process, following excision of the articular surfaces of the mandibular joint in rabbits. *J. Anat.*, v. 97, p. 345-352, 1963.

TAKAISHI, M.; KURITA, K.; MATSUURA, H.; GOSS, A.N. effect of auricular cartilage graft in the surgical treatment of temporomandibular joint ankylosis: an animal study using sheep. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 65, p. 198-204, 2007.

TAKAKU, S.; SANO, T.; YOSHIDA, M. Long-term magnetic resonance imaging after temporomandibular joint discectomy without replacement. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 58, p. 739-745, 2000.

TAKAKU, S.; TOYODA, T. Long-term evaluation of discectomy of the temporomandibular joint. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 52, p. 722-726, 1994.

TOLLER, P. Ultrastructure of the condylar articular surface in severe mandibular pain-dysfunction syndrome. *Int. J. Oral Surg.*, v. 6, p. 297-312, 1977.

TOLVANEN, M.; OIKARINEN, V.J.; WOLF, J. A 30 year follow-up study of TMJ meniscectomies: a report on five patients. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 26, p. 311-316, 1988.

TONG, A.C.K.; TIDEMAN, H. A comparative study on meniscectomy and autogenous graft replacement of the monkey temporomandibular joint articular disc. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 29, p. 140-145, 2000. Part 1.

TONG, A.C.K.; TIDEMAN, H. A comparative study on meniscectomy and autogenous graft replacement of the Rhesus monkey temporomandibular joint articular disc. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 29, p. 146-154, 2000. Part 2.

TUCKER, M.R.; KENNADY, M.C.; JACOWAY, J.R. Autogenous auricular cartilage implantation following discectomy in the primate temporomandibular joint. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 48, p. 38-44, 1988.

WALLACE, D.W.; LASKIN, D.M. Healing of surgical incisions in the disc and retrodiscal tissue of the rabbit temporomandibular joint. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 44, p. 965-971, 1986.

WEI, L.; SUN, X.J.; WANG, Z.; CHEN, Q. CD95 induced osteoarthritic chondrocyte apoptosis and necrosis: dependency on p38 mitogen-activated protein kinase. **Arthritis Res. Ther.**, v. 8, p. R37, 2006.

WESTESSON, P.L.; ROHLIN, M. Internal derangement related to osteoarthritis in temporomandibular joint autopsy specimens. **Oral Surg.**, v. 57, p. 17-22, 1984.

WHEAT, P.N.; EVASKUS, D.S.; LASKIN, D.M. Effects of temporomandibular joint meniscectomy in adult and juvenile primates. **J. Dental Res.**, v. 56, p.139,1977.

WIDMARK, G.; GRÖNDAHL, H.G.; KAHNBERG, K-E.; HARALDSON, T. Radiographic morphology in the temporomandibular joint after discectomy. **Cranio**, v. 14, p. 37-41, 1996.

WITSENBURG, B.; FREIHOFFER, H.P.M. Replacement of the pathological temporomandibular articular disc using autogenous cartilage of the external ear. **Int. J. Oral Surg.**, v. 13, p. 401-405, 1984.

WONG, T.Y.; JIN, Y.T.; LASKIN, D. Autologous pericranial graft resurfacing after high condylectomy and discectomy of the temporomandibular joint in rabbits. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 54, p. 747-752, 1996.

YAILLEN, D.M.; SHAPIRO, P.A.; LUSCHEI, E.S.; FELDMAN, G.R. Temporomandibular joint meniscectomy – effects on joint structure and masticatory function in *Macaca fascicularis*. **J. Maxillofac. Surg.**, v. 7, p. 255-264, 1979.

YIH, W-Y.; ZYSSET, M.; MERRYL, R.G. Histoogic study of the fate of autogenous auricular cartilage grafts in the human temporomandibular joint. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 50, p. 964-968, 1992.

ZAR, J.H. *Bioestatistical analysis*. 2.ed.. New Jersey: Prentice-Hall, 1984.