

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNO VIEZZER FERNANDES

**ACHADOS HISTOLÓGICOS EM DISCOS ARTICULARES ACOMETIDOS POR
OSTEOARTRITE DA ATM**

CURITIBA

2017

BRUNO VIEZZER FERNANDES

**ACHADOS HISTOLÓGICOS EM DISCOS ARTICULARES ACOMETIDOS POR
OSTEOARTRITE DA ATM**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais, no Programa de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais, Departamento de Estomatologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel.

CURITIBA

2017

Fernandes, Bruno Viezzer

Achados histológicos em discos articulares acometidos por osteoartrite da ATM / Bruno Viezzer Fernandes - Curitiba, 2017.

54 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Leandro Eduardo Klüppel

Monografia de Especialização – Programa de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Articulação temporomandibular. 2. Osteoartrite. 3. Disco da articulação temporomandibular. I. Klüppel, Leandro Eduardo. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.643

Aos meus pais, Tito e Lúcia, pelo suporte e dedicação incondicionais, e por despertarem minha paixão pela profissão.

À minha irmã, Ana Carolina, pelo exemplo de esforço e comprometimento desde o início de seus estudos que me motiva.

À Marianna, pelo companheirismo e inspiração em me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Paraná, por me acolher como fonte inesgotável de conhecimento e oportunidades para que pudesse concretizar meu sonho.

Ao Hospital do Trabalhador e ao Hospital XV, e todas suas equipes, por fornecerem todas as condições necessárias ao desenvolvimento pessoal e profissional durante o curso.

Ao Prof. Dr. Delson João da Costa, pela paciência, competência, generosidade e pelos inúmeros ensinamentos, abraçando a todos em favor do bom andamento da Residência.

Ao Prof. Dr. Nelson Luis Barbosa Rebellato, que demonstra dedicação, personalidade e atitude em todas as suas atividades, nos mostrando a importância de fazer o bem e contribuir com a sociedade.

À Profa. Dra. Rafaela Scariot de Moraes, por mostrar novos caminhos pelos quais não imaginaria trilhar, contribuindo para o nosso aprendizado sempre com alegria e energia incessantes.

Ao Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel, pelas inúmeras oportunidades e exemplos inestimáveis ao longo dos anos. Agradeço por ter sido meu orientador, e principalmente pelo incentivo desde o início da graduação.

Ao Prof. Me. Ricardo Pasquini Filho, pela disponibilidade e altruísmo com que nos ensina de maneira ímpar, sempre demonstrando entusiasmo e paixão pela profissão.

Ao Prof. Dr. João César Zielak, por disponibilizar seu tempo e pela ajuda indispensável à realização deste trabalho.

Aos demais professores, preceptores e residentes com os quais tive o prazer de adquirir conhecimentos durante a Residência.

Aos servidores das diferentes instituições que engrandecem o curso, sem os quais não seria possível manter toda a sua estrutura.

A todos os colegas, alunos e ex-alunos que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação.

Aos pacientes, pela confiança em nosso trabalho, nos proporcionando os mais diversos aprendizados.

À minha família e queridos amigos que fizeram parte dessa etapa, sem o seu apoio nada disso seria possível.

“A melhor coisa que você pode fazer por uma pessoa é inspirá-la.”

Bob Dylan.

RESUMO

A osteoartrite da articulação temporomandibular (ATM) é uma doença degenerativa progressiva relacionada à má-adaptação dos tecidos frente à distribuição anormal de forças sobre as superfícies articulares. Seu principal fator etiológico é o trauma de baixa intensidade frequentemente associado ao deslocamento do disco articular. Possui predileção por mulheres em idade avançada, apresenta evolução lenta e pode permanecer assintomática durante longos períodos. Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações degenerativas do disco articular em pacientes portadores de osteoartrite da ATM, correlacionando o estágio da doença com características histopatológicas. Foram incluídas 6 pacientes submetidas a discectomia, num total de 7 articulações diagnosticadas com deslocamento anterior do disco sem redução, incluindo classes IV e V de Wilkes. As pacientes passaram por terapias não-cirúrgicas prévias sem sucesso, e foram diagnosticadas por meio de avaliação clínica e exame de ressonância magnética. Os discos articulares removidos foram corados com hematoxilina e eosina, e analisados sob microscopia óptica convencional. As alterações identificadas incluíram deformação anatômica, presença de perfuração, fragmentação e desorganização tecidual, degeneração da matriz extracelular, alterações de população celular e a presença de vasos sanguíneos. Todos os espécimes apresentaram algum grau de degeneração conforme a classificação histopatológica utilizada. Houve correspondência entre o estágio da doença com os achados histopatológicos. Os resultados apontaram uma correlação da deformação anatômica do disco com as alterações celulares. A osteoartrite resulta em alterações na morfologia e composição do disco, comprometendo suas propriedades biomecânicas e levando à progressão da doença. Os conceitos dos mecanismos responsáveis pela adaptação e degeneração tecidual da ATM são essenciais ao desenvolvimento de modalidades preventivas e intervenções cada vez mais precoces e efetivas no seu tratamento.

Palavras-chave: Articulação Temporomandibular; Osteoartrite; Disco da Articulação Temporomandibular.

ABSTRACT

Temporomandibular joint (TMJ) osteoarthritis is a progressive degenerative disease caused by maladaptation to abnormal joint loading. Its main etiologic factor consists of low-intensity repetitive trauma commonly associated with disc derangement. There is a predilection for older women, presenting slow evolution and often long symptom-free periods. This study aim was to evaluate the articular disk's signs of degeneration in patients diagnosed with TMJ osteoarthritis, correlating histopathology with disease staging. It included 6 female patients who underwent discectomy, in a total of 7 joints having anterior disc displacement without reduction, classified as Wilkes' stages IV and V. All the patients were refractory to non-surgical treatment, diagnosed by means of clinical exam and magnetic resonance imaging. The disks were stained with hematoxylin and eosin, and examined under conventional light microscopy. The findings included anatomic deformation, presence of perforation, tissue disorganization and fragmentation, extracellular matrix degeneration, altered cell type population and the presence of blood vessels. All the specimens showed some degree of degeneration, as defined by the chosen histopathological grading score system. The results pointed out a correlation between anatomic and cell type population changes. There was a correspondence between disease staging and histopathological findings. TMJ osteoarthritis results in altered disk morphology and composition, impairing its biomechanical properties and leading to disease progression. The concepts of TMJ's adaptive and degenerative mechanisms are essential to the development of preventive modalities and more effective therapies aimed at early disease management.

Key words: Temporomandibular Joint; Osteoarthritis; Temporomandibular Joint Disc.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 DESARRANJOS INTERNOS DA ATM.....	10
2.2 OSTEOARTRITE DA ATM	12
2.2.1 Etiopatogênese	13
2.2.2 Mecanismos biomoleculares.....	14
2.2.2.1 Trauma mecânico direto.....	15
2.2.2.2 Mecanismo de hipóxia-reperusão	15
2.2.2.3 Inflamação neurogênica	15
2.2.3 Biomarcadores da osteoartrite da ATM	16
2.2.4 Alterações histopatológicas do disco articular	17
2.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ATM.....	18
3 OBJETIVOS	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 TÉCNICA CIRÚRGICA.....	24
4.2 ARMAZENAMENTO E PROCESSAMENTO	26
4.3 ANÁLISE HISTOLÓGICA	26
4.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO GRAU DE DEGENERAÇÃO	27
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/SD) - UFPR	47
ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52

1 INTRODUÇÃO

A função e forma corretas da articulação temporomandibular (ATM) influenciam diretamente na mastigação, fonação, deglutição e suporte de via aérea. Tais funções essenciais à vida expõem a ATM a ciclos de aplicação e remoção de forças mais do que qualquer outra articulação do corpo humano (MERCURI, 2012).

Disfunção temporomandibular (DTM) é o termo utilizado para definir um grupo de alterações clínicas que envolvem os músculos da mastigação, a ATM e as estruturas orofaciais associadas. Consideradas como uma subclassificação das desordens musculoesqueléticas, as disfunções temporomandibulares (DTMs) são as principais causas de dor de origem não dental na região orofacial (OKESON & DE LEEUW, 2011). Estima-se que a doença afete entre 10% e 30% da população, apresentando-se mais frequentemente e com sinais e sintomas mais severos em mulheres e adultos em idade avançada (MILORO *et al*, 2013; MILORO & HENRIKSEN, 2010). Sua etiologia é multifatorial e inclui o trauma mandibular, hábitos parafuncionais, má-oclusão, sobrecarga articular, doenças sistêmicas, fatores psicológicos, e a posição ergonômica da cabeça (MILORO *et al*, 2013).

Os sinais e sintomas primários das DTMs originam-se do sistema mastigatório, portanto estão diretamente relacionados à função mandibular. Contudo, são fonte comum de dores crônicas na região da cabeça e outras estruturas orofaciais, quando podem ser associadas a alterações como somatização, ansiedade, depressão e doenças musculoesqueléticas sistêmicas. A dor decorrente da maioria das DTMs geralmente é exacerbada durante a atividade das estruturas musculoesqueléticas. Tal fato auxilia no diagnóstico diferencial de outras dores orofaciais que não são influenciadas pela função mandibular, como as dores neuropáticas e enxaqueca (OKESON & DE LEEUW, 2011).

As DTMs podem ser divididas em duas categorias de acordo com a origem da dor e disfunção: desordens dos músculos da mastigação e desordens intracapsulares. As desordens musculares são a queixa mais comum dos pacientes com DTM que buscam tratamento odontológico, e incluem desde sensibilidade dolorosa local até mialgias mediadas centralmente (OKESON & DE LEEUW, 2011).

Existem três formas distintas de desordens intracapsulares: desarranjos do complexo côndilo-disco, incompatibilidade estrutural das superfícies articulares, e desordens articulares inflamatórias. As duas primeiras referem-se a desordens

funcionais com origem anatômica, portanto coletivamente denominadas desarranjos internos da ATM (OKESON & DE LEEUW, 2011).

Artrite séptica, espondilite anquilosante e as artrites reumatóides adulta e juvenil são exemplos de condições inflamatórias de alta intensidade. A resposta localizada dos tecidos articulares à sobrecarga aguda ou crônica e ao trauma, resultando em dor e perda de função, caracteriza as desordens inflamatórias de baixa intensidade. Geralmente ocorrem de maneira secundária aos desarranjos internos, sendo que a osteoartrite é o principal exemplo e foco deste estudo (MERCURI, 2008).

De maneira geral, o tratamento para as DTMs é conservador e inclui modalidades como tratamento farmacológico, ortodôntico, fisioterapia, acupuntura, dispositivos interoclusais, tratamento psiquiátrico e psicológico, bem como uma associação entre eles (OKESON & DE LEEUW, 2011; MILORO *et al*, 2013; MANGANELLO *et al*, 2014). Um pequeno conjunto de pacientes que apresentam desordens intracapsulares e não respondem ao tratamento conservador podem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos. Dentre estes, a discectomia pode ser considerada em algumas situações específicas (MCKENNA, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010).

Uma vez que os mecanismos envolvidos nos processos degenerativos da ATM não são completamente elucidados na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar histologicamente os espécimes de disco articular removidos em cirurgias de discectomia, correlacionando achados clínicos e de imagem com características histopatológicas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESARRANJOS INTERNOS DA ATM

Os desarranjos internos da ATM ocorrem devido à relação anatômica anormal do disco articular com o côndilo, a fossa mandibular e eminência articular (SICUREZZA *et al*, 2013; MANGANELLO *et al*, 2014; AL-MORAISSEI, 2015). Compreendem desde alterações na dinâmica normal de movimentação dos elementos intracapsulares, como aderências e rupturas de discos normalmente posicionados, até o deslocamento do disco articular sem redução (MILORO *et al*, 2013; MANGANELLO *et al*, 2014). Os desarranjos internos incluem ainda os distúrbios de hiper mobilidade da ATM como a subluxação e a luxação (DE LEEUW, 2008).

Seus principais sintomas incluem dores principalmente localizadas na região pré-auricular, desencadeadas ou exacerbadas à movimentação articular. O distúrbio funcional resultante inclui ruídos articulares, sensação de deslocamento durante a abertura bucal, e em alguns casos a limitação de abertura (OKESON & DE LEEUW, 2011).

A ressonância magnética (RM) é indicada para o diagnóstico e estudo de grande parte das patologias da ATM, uma vez que possibilita a avaliação simultânea do disco articular, das estruturas ósseas e dos músculos da mastigação, principalmente o músculo pterigóideo lateral. A importância da avaliação da posição e morfologia do disco articular por RM se deve à influência do estágio das alterações intra-articulares no início do tratamento sobre os possíveis resultados terapêuticos (DIAS *et al*, 2012).

Alguns desarranjos internos podem se desenvolver com o disco normoposicionado, no caso das aderências e o fenômeno do disco ancorado. Conexões fibrosas podem se formar entre as superfícies articulares e o disco, denominadas adesões, tornando a limitação dos movimentos mais severa (DE LEEUW, 2008).

O deslocamento do disco articular é dividido em duas categorias de maneira a facilitar o diagnóstico clínico e tratamento: com redução, quando retorna à sua posição durante a abertura bucal, e sem redução (DE LEEUW, 2008). O disco anteriorizado se opõe à translação do côndilo, e devido à limitação de abertura bucal

resultante do deslocamento sem redução, o termo “*closed lock*” é comumente utilizado nessa condição (OKESON & DE LEEUW, 2011).

O deslocamento na direção anterior é o mais comum de todos, sendo também frequentes os anteromediais e anterolaterais. Casos mais raros envolvem o deslocamento posterior e os puramente laterais ou mediais (DE LEEUW, 2008).

O estadiamento dos desarranjos internos resultantes do deslocamento do disco articular pode ser determinado de acordo com a classificação de Wilkes (TABELA 1). Trata-se de uma classificação amplamente aceita, sendo que categoriza as desordens levando em consideração a frequência dos episódios de travamento e a severidade do deslocamento do disco (MILORO *et al*, 2013).

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DE WILKES DOS DESARRANJOS INTERNOS DA ATM

Classificação	Manifestação clínica	Achados em exames de imagem	Características anatômicas/patológicas
I: Estágio inicial	Estalido recíproco na abertura inicial; sem dor ou limitação de movimentação.	Discreto deslocamento anterior do disco com contorno anatômico preservado; sem alterações ósseas.	Excelente forma anatômica; descoordenação passiva demonstrável.
II: Estágio inicial/ intermediário	Um ou mais episódios de dor; estalidos na abertura intermediária para tardia, captura transitória e travamento.	Discreto deslocamento anterior do disco com ligeiro espessamento da região posterior; sem alterações ósseas.	Deslocamento anterior do disco com deformidade anatômica inicial e boa área articular central.
III: Estágio intermediário	Múltiplos episódios de dor; travamento intermitente ou <i>closed lock</i> , restrição de movimentos e limitação funcional.	Deslocamento anterior do disco com deformidade significativa (maior espessamento da banda posterior); sem alterações ósseas.	Deformidade anatômica marcante do disco com deslocamento anterior; sem alterações nos tecidos duros.
IV: Estágio intermediário / tardio	Aumento discreto em severidade em relação ao estágio intermediário.	Aumento em severidade em relação ao estágio intermediário; alterações degenerativas iniciais a moderadas - achatamento da eminência, deformação do côndilo, esclerose óssea.	Remodelação óssea degenerativa de ambas as superfícies articulares (osteofitose); múltiplas aderências; sem perfuração do disco e inserções.
V: Estágio final	Crepitação e ruídos articulares; dor episódica ou contínua; restrição crônica de movimentação; limitação funcional.	Perfurações do disco ou das inserções; defeitos de preenchimento; deformidade anatômica grosseira do disco e tecidos duros; alterações artríticas essencialmente degenerativas.	Alterações degenerativas grosseiras do disco e tecidos duros; perfuração da inserção posterior; múltiplas aderências; osteofitose; achatamento do côndilo e eminência; cistos subcorticais.

FONTE: adaptado de MILORO *et al* (2013).

2.2 OSTEOARTRITE DA ATM

O termo osteoartrite é sinônimo de osteoartrose, conforme sugerido por Mercuri (2008) para designar ambas as entidades. Diferenças de nomenclatura entre as literaturas ortopédica e odontológica geram certa confusão no uso desses termos, porém definem entidades semelhantes no que diz respeito à etiologia básica, patologia, e tratamento.

A osteoartrite da ATM é uma doença degenerativa progressiva causada pelo desequilíbrio patológico entre os processos dinâmicos de desintegração e reparo tecidual (HASKIN *et al*, 1995; GOMES *et al*, 2015). O termo osteoartrite tem sido utilizado para definir a má-adaptação da ATM frente às forças mecânicas aplicadas numa articulação acometida por desarranjos internos (MERCURI, 2008). Trata-se de uma doença que afeta não apenas as cartilagens, mas da articulação como um todo envolvendo as interações entre seus vários componentes biológicos. A transformação estrutural dinâmica diante dessas interações, normalmente se estendendo ao longo de anos, ocasiona a degradação da cartilagem articular e disco, alterações ósseas, proliferação sinovial, fraqueza de músculos e tendões, e fadiga (CEVIDANES *et al*, 2014).

Seu principal sintoma é a dor de origem nos tecidos moles ao redor da articulação que encontram-se sob tensão. Dores também podem surgir dos músculos da mastigação, que provocam o reflexo de cocontração protetora em resposta a lesões intra-articulares, e do osso subcondral em processo de degeneração. Sinais e sintomas incluem limitação dos movimentos mandibulares e crepitação, comumente associados ao histórico de hábitos parafuncionais, como mastigação unilateral e bruxismo (MERCURI, 2008; DIAS *et al*, 2016).

Exames laboratoriais podem demonstrar atividade inflamatória de baixa intensidade, bem como baixa contagem de leucócitos no fluido sinovial (MERCURI, 2008). Exames de imagem evidenciam sinais de degeneração focal na articulação afetada, incluindo uma ou mais das seguintes características: erosão de corticais ósseas, esclerose óssea subcortical parcial ou total, achatamento das superfícies articulares, e formação de osteófitos (MILORO *et al*, 2013; MERCURI, 2008; MANGANELLO *et al*, 2014). Estágios mais avançados da doença também podem demonstrar cistos subcorticais, redução do espaço articular e sinais de perfuração do disco em exames de RM (NITZAN & PRICE, 2001). A tomografia

computadorizada de feixe cônico é a técnica mais indicada para análise das alterações ósseas, enquanto que a RM representa o padrão-ouro para o exame do disco, com visualização das estruturas ósseas e musculares simultaneamente (DIAS *et al*, 2016).

Atualmente, não existem terapias modificadoras de doença comprovadas para a osteoartrite, e tratamentos efetivos contra a dor articular crônica são escassos (CEVIDANES *et al*, 2014). Desse modo, há um crescente interesse nos mecanismos responsáveis pelo início e progressão da doença, com vários estudos sendo realizadas para melhor definir possíveis alvos terapêuticos.

2.2.1 Etiopatogênese

Assim como todas as DTMs, a osteoartrite possui inúmeros fatores de risco etiológicos, os quais incluem idade, sexo, trauma, uso excessivo da articulação, fatores genéticos e hormonais (CEVIDANES *et al*, 2014).

O trauma é o principal fator desencadeante dos desarranjos internos da ATM. O macrotrauma é responsável por danos diretos aos tecidos intra-articulares, que podem se manifestar clinicamente de imediato, como a maioria dos impactos resultantes de trauma facial. A abertura bucal prolongada e a aplicação de forças excessivas durante procedimentos odontológicos, extrações dentárias e intubação endotraqueal podem ocasionar estiramento de ligamentos, a frouxidão dos componentes intra-articulares, e até mesmo a luxação da ATM (NITZAN, 2001; DE LEEUW, 2008). Dessa forma, as alterações decorrentes do macrotrauma podem se manifestar a longo prazo e de maneira gradual devido à instabilidade articular (OKESON & DE LEEUW, 2011). Já a aplicação repetitiva de forças menos intensas é denominada microtrauma, e inclui os danos ocasionados por hábitos parafuncionais como o apertamento diurno e o bruxismo (DE LEEUW, 2008).

As funções biomecânicas do disco articular na dinâmica da ATM são: absorção de forças, adaptação entre as superfícies articulares, auxílio nos movimentos articulares, distribuição de cargas funcionais, e dispersão do líquido sinovial (MERCURI, 2008). Os efeitos dos desarranjos internos ao disco consistem em alterações de posição, morfologia e composição. Sua anatomia bicôncava, com bandas anterior e posterior espessas e uma região intermediária mais fina, pode sofrer deformação significativa decorrente do deslocamento. Também é passível de

alterações teciduais degenerativas como resultado da má-adaptação à sobrecarga funcional, dependendo de fatores como o tempo de evolução, tipo e grau de deslocamento (HASKIN *et al*, 1995; LEONARDI *et al*, 2007; LEONARDI *et al*, 2010).

A osteoartrite está relacionada ao desequilíbrio entre os processos dinâmicos de perda e reparo tecidual da articulação, com a prevalência da desintegração da matriz extracelular (HASKIN *et al*, 1995; SICUREZZA *et al*, 2013; LORETO *et al*, 2016). A degeneração tecidual pode resultar da aplicação de forças, mesmo dentro do limite fisiológico, sobre uma cartilagem articular que possui capacidade adaptativa reduzida. Da mesma forma, o desequilíbrio ocorre quando um tecido cartilaginoso normal sofre a ação de forças que excedem a sua capacidade de adaptação (STEGENGA *et al*, 1991; LEONARDI *et al*, 2007; DE LEEUW, 2008). Os eventos biomoleculares frente a essas condições incluem injúria por hipóxia-reperfusão, produção de radicais livres, inflamação neurogênica, alteração na atividade de citocinas, e alteração da função celular devido ao estresse (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005).

Na osteoartrite, a sobrecarga também resulta na erosão da cartilagem articular, reduzindo sua espessura e alterando suas propriedades biomecânicas, o que gera aumento na densidade óssea subcondral e formação de osteófitos (MERCURI, 2008). Devido ao íntimo contato da cartilagem articular com a cortical condilar, esta torna-se particularmente vulnerável a danos inflamatórios (CEVIDANES *et al*, 2014). Com a progressão da doença podem se desenvolver anquilose da articulação envolvida, ou reabsorção condilar e consequente deformidade facial devido à redução da dimensão vertical posterior da mandíbula (MERCURI, 2008).

2.2.2 Mecanismos biomoleculares

A degradação dos tecidos articulares característica da osteoartrite tem origem em diferentes teorias biomoleculares. Foram propostos três modelos para a produção de substâncias que desencadeiam as cascatas moleculares nas doenças degenerativas da ATM: o trauma mecânico direto; o modelo de hipóxia-reperfusão; a inflamação neurogênica (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005).

2.2.2.1 Trauma mecânico direto

Radicais livres são moléculas instáveis produzidas de maneira instantânea após o impacto por fissão homolítica. Desencadeiam a cascata de oxirredução capaz de alterar a composição dos tecidos articulares e do líquido sinovial (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005). O *stress* oxidativo resultante do trauma contribui para a degradação de ácido hialurônico presente no líquido sinovial e o *crosslinking* de fibrinogênio e fibronectina, levando à lubrificação deficiente dos componentes intra-articulares e à possível formação de adesões, respectivamente (DIJKGRAAF *et al*, 2003; DE LEEUW, 2008). De acordo com Nitzan (2001), o atrito entre as superfícies articulares gerado pela degradação do ácido hialurônico pode levar ao deslocamento do disco articular.

2.2.2.2 Mecanismo de hipóxia-reperusão

Estímulos intermitentes de sobrecarga, como os resultantes de bruxismo e hiperatividade muscular, geram aumento de pressão hidrostática intra-articular e estresse por contato, ambos fatores que interferem no suprimento sanguíneo local. Após breves períodos de hipóxia, a consequente reperusão dos tecidos ocorre de maneira cíclica (HASKIN *et al*, 1995; NITZAN & PRICE, 2001). Além da produção de radicais livres pela exposição das células hipóxicas ao oxigênio, seu metabolismo também é alterado (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005).

2.2.2.3 Inflamação neurogênica

A ATM é vastamente inervada por neurônios sensoriais localizados no tecido retrodiscal e na região anterior do ligamento capsular. Em resposta ao estímulo mecânico dessas estruturas, as terminações nervosas são ativadas liberando neuropeptídeos pró-inflamatórios no líquido sinovial e tecidos articulares adjacentes, promovendo uma resposta inflamatória local (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005). Inclusive, uma vez presentes na articulação, são capazes de estimular a função imunológica, o metabolismo e proliferação celular, induzir a vasodilatação, a reabsorção óssea e degradação de cartilagens (HASKIN *et al*, 1995). Embora diversos neuropeptídeos tenham sido isolados de amostras de fluidos e tecidos da

ATM em humanos, como a substância P, a participação exata desses compostos ainda não foi totalmente esclarecida (HOLMLUND *et al*, 1991; MILAM, 2005; KANEYAMA *et al*, 2007; SATO *et al*, 2007).

2.2.3 Biomarcadores da osteoartrite da ATM

Sabe-se da existência de mais de 100 biomarcadores associados à fisiopatologia da osteoartrite. Estes mediadores podem estar presentes tanto no líquido sinovial quanto a nível sistêmico, e são responsáveis por eventos como nocicepção, inflamação, angiogênese e reabsorção óssea (CEVIDANES *et al*, 2014).

A base bioquímica desses eventos na ATM constitui-se de distúrbios homeostáticos resultantes da atividade de citocinas e mediadores inflamatórios, produção de fatores de crescimento, degradação tecidual por enzimas, e dos efeitos do processo inflamatório no líquido sinovial (STEGENGA & DE BONT, 1996). Mediadores inflamatórios relacionados à sintomatologia dolorosa incluem prostaglandinas, bradicinina, leucotrienos, e substância P, que contribuem de diversas maneiras para a evolução do processo degenerativo (MILAM, 2005; KANEYAMA *et al*, 2007). Como exemplos, fator de necrose tumoral (TNF)- α , fatores de crescimento tumoral (TGF- β), e interleucina (IL)-1 β são exemplos de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na expressão de moléculas especificamente relacionadas ao processo de remodelamento de cartilagens na osteoartrite, denominadas defensinas (SICUREZZA *et al*, 2013). Ainda, a degeneração da matriz extracelular é induzida pela presença de citocinas como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (HASKIN *et al*, 1995, LORETO *et al*, 2011).

O desgaste dos componentes articulares desencadeia o colapso da matriz de colágeno e perda de glicosaminoglicanos, principalmente no disco articular. As metaloproteinases (MMPs) presentes na ATM, tanto na forma ativa quanto latente, têm papel fundamental nesse processo (NITZAN & PRICE, 2001; MILAM, 2005). As adamalinas (ADAM e ADAMTS), um grupo de moléculas da família das MMPs, têm recebido atenção nas pesquisas sobre osteoartrite da ATM. São responsáveis pela degradação de proteoglicanos, um evento determinante para o início da degeneração do disco articular. Estudos recentes identificaram níveis elevados de ADAM e ADAMTS em amostras de discos articulares de ATMs acometidas por

osteoartrite (MATSUMOTO *et al*, 2008; LEONARDI *et al*, 2015; LORETO *et al*, 2016).

Segundo De Leeuw (2008), o equilíbrio existente entre a formação de radicais livres e seus mecanismos de neutralização é essencialmente prejudicado pela sobrecarga mecânica. Entretanto, a presença de substâncias antioxidantes nos tecidos da ATM também pode ser influenciada pelo envelhecimento e deficiências nutricionais (HASKIN *et al*, 1995). Além da degeneração tecidual resultante desses mecanismos, também podem contribuir para o estímulo da sintomatologia dolorosa.

A produção de prostaglandina E2 na ATM pela ação de radicais livres pode sensibilizar neurônios primários aferentes, produzindo alodínia em resposta à movimentação articular normal (HASKIN *et al*, 1995; KANEYAMA *et al*, 2007; SATO *et al*, 2007). Da mesma forma, a própria inflamação neurogênica pode aumentar os níveis de mediadores inflamatórios. Logo, esses mecanismos de *feedback* positivo são capazes de perpetuar a produção de substâncias nocivas aos tecidos articulares (HASKIN *et al*, 1995).

2.2.4 Alterações histopatológicas do disco articular

Na ausência de patologia, o disco articular da ATM é constituído de fibrocartilagem, um tecido conjuntivo denso avascular. Os tipos celulares que podem ser identificados são fibroblastos, fibrocondrócitos e células indiferenciadas (KATCHBURIAN & ARANA, 2004; LEONARDI *et al*, 2007). As células são esparsamente dispostas numa rede de fibras colágenas densas e regularmente arranjadas, entremeadas pela matriz extracelular composta de colágeno (predominantemente do tipo I) e complexos de proteoglicano (HASKIN *et al*, 1995; LEONARDI *et al*, 2010; LORETO *et al*, 2016).

Principalmente devido às propriedades viscoelásticas proporcionadas pelos proteoglicanos, a matriz extracelular é capaz de dissipar cargas e resistir às forças de tensão, compressão e cisalhamento (TANAKA & VAN EIJDEN, 2003; LORETO *et al*, 2016). O agregano, um dos tipos de proteoglicanos, tem papel importante na resistência do disco articular à compressão e deformação (LEONARDI *et al*, 2015). As MMPs participam do *turnover* tecidual normal das macromoléculas da matriz extracelular, porém sua síntese elevada leva à perda de agregano. Desse modo, inicia-se a degeneração da matriz extracelular pela degradação das fibrilas

colágenas, resultando na falha biomecânica tecidual irreversível (TANAKA & VAN EIJDEN, 2003; LEONARDI *et al*, 2015; LORETO *et al*, 2016).

Estudos sobre discos mal posicionados frequentemente demonstram a mudança do fenótipo celular para fibrocondrócitos e condrócitos na tentativa de reparo e manutenção da integridade tecidual, embora sem sucesso (DIMITROULIS, 2005; LEONARDI *et al*, 2007). Ainda que ambos os tipos celulares possam ser encontrados em discos articulares livres da doença, sua proliferação e a presença de aglomerados de condrócitos estão relacionados à degeneração tecidual (LEONARDI *et al*, 2007; LEONARDI *et al*, 2010; LORETO *et al*, 2016). Apoptose celular pode ocorrer nas regiões mais sobrecarregadas do disco articular, induzida pelo *stress* oxidativo e ação de citocinas como TGF- β e TNF- α , capaz de promover danos adicionais ao tecido (LORETO *et al*, 2011).

A angiogênese é característica do processo de reparo tecidual, bem como do desenvolvimento de algumas doenças malignas ou inflamatórias. No tecido cartilaginoso normal, condrócitos expressam peptídeos inibidores da angiogênese. No entanto, passam a produzir fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) na osteoartrite em resposta à sobrecarga articular (TANAKA *et al*, 2005). Yoshida *et al* (2009) demonstraram uma relação entre a severidade dos desarranjos internos da ATM e a intensidade da angiogênese em espécimes de discos articulares, ocorrendo em direção centrípeta. Dessa maneira, a infiltração de vasos sanguíneos tem sua origem nos tecidos ao redor do disco, atingindo inicialmente sua periferia.

As consequências desses eventos podem ser identificadas microscopicamente como mudanças na proporção de populações celulares, desorganização e fragmentação das fibras de colágeno, neoformação de vasos sanguíneos, rupturas e perfurações no disco, degeneração mucoide, infiltração adiposa, e hialinização (LEONARDI *et al*, 2007; LORETO *et al*, 2011).

2.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ATM

A grande maioria dos pacientes acometidos por desarranjos internos da ATM pode ser tratada com sucesso através de terapias não-cirúrgicas (AL-MORAISSI, 2015). Da mesma forma, quando tratada apropriadamente em seus estágios iniciais, a osteoartrite da ATM dificilmente requer intervenção cirúrgica invasiva (MERCURI, 2008). Entretanto, aproximadamente 5% dos casos são refratários e requerem o

manejo cirúrgico da ATM (MILORO & HENRIKSEN, 2010; MANGANELLO *et al*, 2014).

Métodos conservadores incluem terapia medicamentosa, uso de dispositivos interoclusais e fisioterapia. Dentre as terapias minimamente invasivas, as injeções intra-articulares de ácido hialurônico e corticosteroides podem ser utilizadas no controle da sintomatologia, porém não parecem ser eficazes no combate à progressão da osteoartrite (MERCURI, 2008). Artrocentese e artroscopia possuem suas indicações, com bons resultados sendo demonstrados em estágios iniciais da doença e como meio de diagnóstico dos casos que necessitam de terapias invasivas (NITZAN & PRICE, 2001; MERCURI, 2008). A abordagem sequencial é recomendada, portanto a intervenção cirúrgica deve ser indicada apenas quando as terapias previamente citadas não são efetivas, e quando dor ou disfunção são moderadas a severas (MILORO *et al*, 2013; AL-MORAISSEI, 2015).

O papel das cirurgias da ATM no manejo da DTM teve destaque a partir do momento em que se reconheceu a importância das alterações do disco articular como causa primária de dores e disfunção. Como resultado, surgiram inúmeras técnicas de artroplastia da ATM visando o reposicionamento e adaptação do disco articular, ou mesmo sua remoção e substituição por materiais de maneira temporária ou permanente (MILORO & HENRIKSEN, 2010). Contudo, diversos procedimentos cirúrgicos que não afetam a posição do disco articular podem ser aplicados com resultados satisfatórios.

A terapia cirúrgica vem sofrendo mudanças com ênfase nas intervenções que preservam as estruturas anatômicas normais, como a membrana sinovial, cápsula e ligamentos, visando manter ou aprimorar a mecânica da ATM (MCKENNA, 2001). Portanto, ao longo das duas últimas décadas houve uma redução nas indicações de cirurgias abertas da ATM com grande parte dos cirurgiões bucomaxilofaciais adotando a filosofia de “*less is more*”, ou seja, um pequeno número de condições é abordado cirurgicamente através de técnicas igualmente específicas (MILORO & HENRIKSEN, 2010).

Várias técnicas cirúrgicas têm sido descritas para o tratamento da osteoartrite, incluindo condilectomia alta, discectomia, discopexia, e reconstrução total autógena e aloplástica (MERCURI, 2008; MILORO & HENRIKSEN, 2010).

A discectomia da ATM foi um dos primeiros procedimentos cirúrgicos intra-articulares relatados, sendo o mais comumente realizado e com maior número de

dados a longo prazo disponíveis na literatura. Consiste na remoção total do disco articular e tecido retrodiscal, com ou sem sua substituição por meio de enxertos autógenos ou aloplásticos (MCKENNA, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010).

A literatura é controversa no que diz respeito à necessidade de substituição do disco. Materiais aloplásticos foram aplicados com altos índices de falha, principalmente relacionados a reações de corpo estranho. Após colocados em função na ATM, materiais como silicone e Proplast-Teflon geram resíduos que resultam em severa destruição óssea, sendo portanto contraindicados como substitutos permanentes do disco (MCKENNA, 2001; DEMERLE *et al*, 2016).

Os tecidos autógenos são os mais utilizados para enxertia associada à discectomia. Dentre eles, são citados: derme e tecido adiposo abdominal, corpo adiposo bucal, retalhos de fáscia e músculo temporal, e cartilagem auricular (SINGH *et al*, 2011; DEMERLE *et al*, 2016). Os enxertos interposicionais de tecido adiposo abdominal na ATM são utilizados para prevenção de anquilose e em substituição ao disco articular. Apresentam benefícios como fácil preenchimento do espaço morto e são capazes de minimizar a fibrose excessiva e ossificação heterotópica. A desvantagem de um procedimento cirúrgico adicional no leito doador pode ser minimizada com a aplicação do enxerto de corpo adiposo bucal (DIMITROULIS, 2011; SINGH *et al*, 2011).

Além da morbidade associada à sua obtenção, enxertos autógenos estão sujeitos à degradação tecidual em resposta às cargas funcionais geradas pela ATM (DEMERLE *et al*, 2016). Assim sendo, a falta de evidências científicas sobre o assunto impede que as propriedades de um material ideal sejam definidas (MERCURI, 2008). No entanto, bons resultados a curto e longo prazo foram demonstrados após discectomia sem substituição (MCKENNA, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010).

A remoção do disco articular apresenta consequências similares às alterações ósseas que ocorrem na osteoartrite, embora caracterizadas como um processo de adaptação funcional. A remodelação das superfícies articulares gera o aumento da área de contato e, portanto, a diminuição da carga por unidade de área. O único aspecto negativo esperado se deve ao provável aumento dos ruídos articulares após o procedimento, sendo que apresenta um baixo risco de complicações pós-operatórias (MCKENNA, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010).

Com o aumento do espaço articular, a remoção de interferências mecânicas e eliminação do trauma repetitivo às superfícies articulares, é esperada uma redução na produção de mediadores inflamatórios resultantes do colapso tecidual, e conseqüentemente da dor associada (MCKENNA, 2001). Assim sendo, a indicação mais frequente para discectomia é o quadro de dor secundária aos estágios avançados de desarranjo interno, em que o reposicionamento do disco não é possível devido ao grau de deformidade, degeneração, deslocamento e inelasticidade da inserção anterior (MILORO & HENRIKSEN, 2010). Tais quadros clínicos correspondem às classes IV e V de Wilkes, embora seja estimada maior chance de sucesso do procedimento quando não há evidência de degeneração (MCKENNA, 2001).

Também pode ser indicada nos casos de falha de procedimentos cirúrgicos prévios que preservam o disco, como artroscopia, discopexia, eminectomia ou condilotomia (MILORO & HENRIKSEN, 2010; DEMERLE *et al*, 2016). Considerando que o aumento do número de intervenções cirúrgicas reduz a chance de sucesso no tratamento cirúrgico de uma ATM, a morbidade pode ser minimizada com a indicação da discectomia como primeira opção nos casos em que alterações degenerativas são evidentes (MCKENNA, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010; HOLMLUND *et al*, 2013).

A reconstrução total aloplástica é aplicada no tratamento do estágio final da doença, para articulações com deformação anatômica e disfunção fisiológica significativas (MERCURI, 2016). Casos de osteoartrite severa refratária ao tratamento cirúrgico, distúrbios inflamatórios de alta intensidade, neoplasias, falha de enxertos autógenos, articulações operadas múltiplas vezes, aplicação prévia de materiais aloplásticos sem sucesso, e anquilose recorrente, constituem indicações para a reconstrução com prótese total de ATM (MERCURI, 2008; MERCURI, 2016). Contudo, contraindicações relativas do procedimento incluem pacientes em idade de crescimento, fatores psicológicos negativos, doenças sistêmicas não controladas, processo infeccioso ativo no local de implantação, e pacientes alérgicos aos materiais que compõem a prótese (MERCURI, 2016).

Dentro da modalidade de tratamento, as próteses customizadas apresentam benefícios únicos aos pacientes e cirurgiões quando comparadas aos sistemas de estoque, possibilitando inclusive a realização de cirurgia ortognática concomitante

para correção de deformidades dentofaciais coexistentes com previsibilidade de resultados a longo prazo (MERCURI, 2016; WOLFORD, 2016).

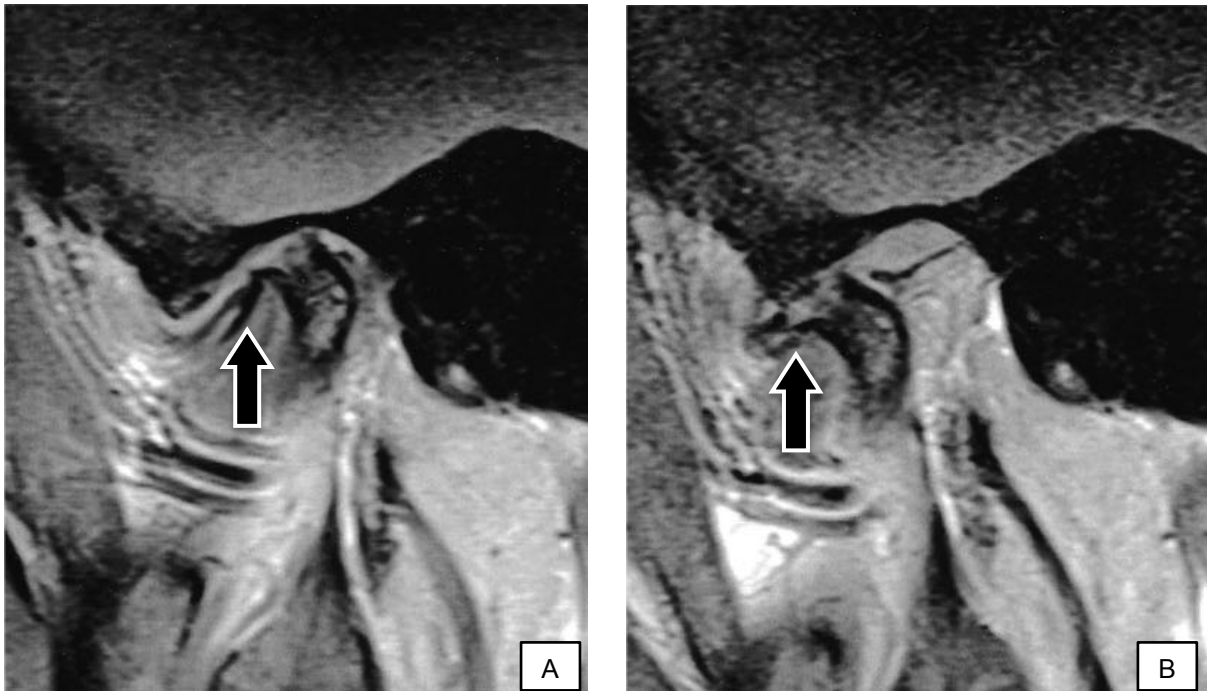
3 OBJETIVOS

Este estudo tem como propósito avaliar as alterações degenerativas de discos articulares ao nível tecidual em pacientes portadores de osteoartrite da ATM submetidos a discectomia, correlacionando o estágio da doença com características histopatológicas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR (CEP/SD) sob CAAE nº 61013316.7.0000.0102. A seleção de pacientes foi baseada no diagnóstico de desarranjo interno da ATM em estágio avançado, que passaram por terapias não-cirúrgicas previamente sem sucesso, com indicação de cirurgia aberta da ATM. O diagnóstico foi obtido através da história clínica, exames físico e de imagens, incluindo RM das ATMs seguindo o protocolo em posições de boca aberta e fechada (FIGURA 1). Os critérios de exclusão foram pacientes com outras patologias da ATM, cirurgia prévia na ATM, histórico de trauma mandibular significativo e deformidades dentofaciais.

FIGURA 1 - EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA ATM



LEGENDA: A) Exame de RM de ATM classe V de Wilkes em posição de boca fechada demonstrando o deslocamento anterior do disco articular (seta); e B) em posição de boca aberta, a deformação do disco irreductível (seta).

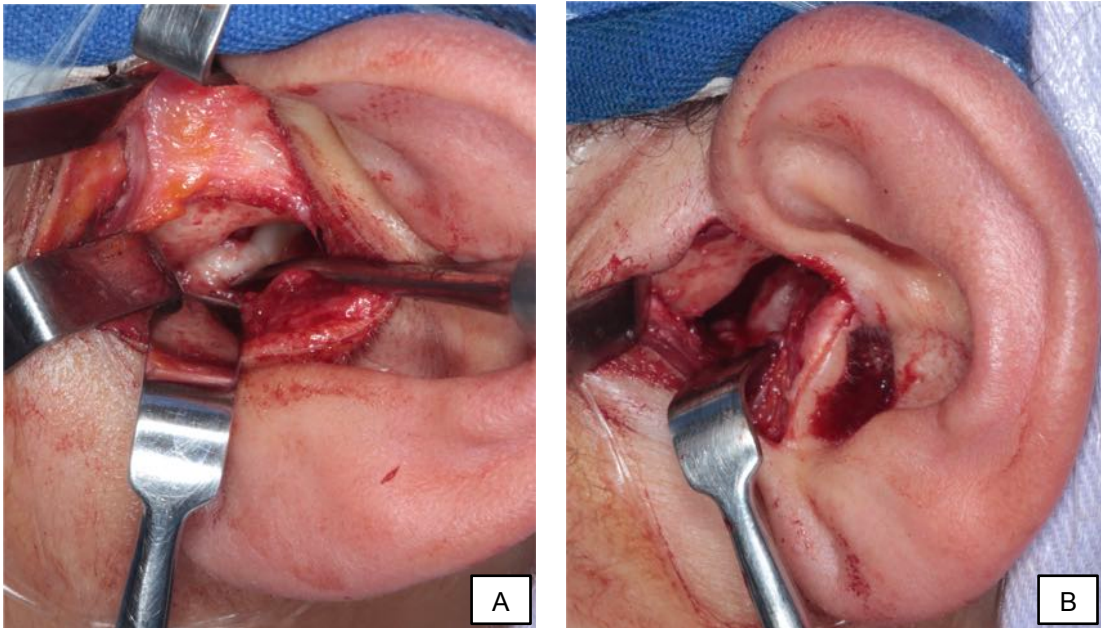
FONTE: os autores.

4.1 TÉCNICA CIRÚRGICA

Os procedimentos foram realizados utilizando-se de acesso pré-auricular ou endaural para exposição dos componentes intra-articulares (FIGURA 2). Após a

dissecção por planos e acesso ao espaço articular superior, o disco articular foi dissecado, apreendido com pinça anatômica e inspecionado. Na presença de deformidade significativa, perfuração ou impossibilidade de reposicionamento adequado, optou-se por sua excisão completa (FIGURA 3).

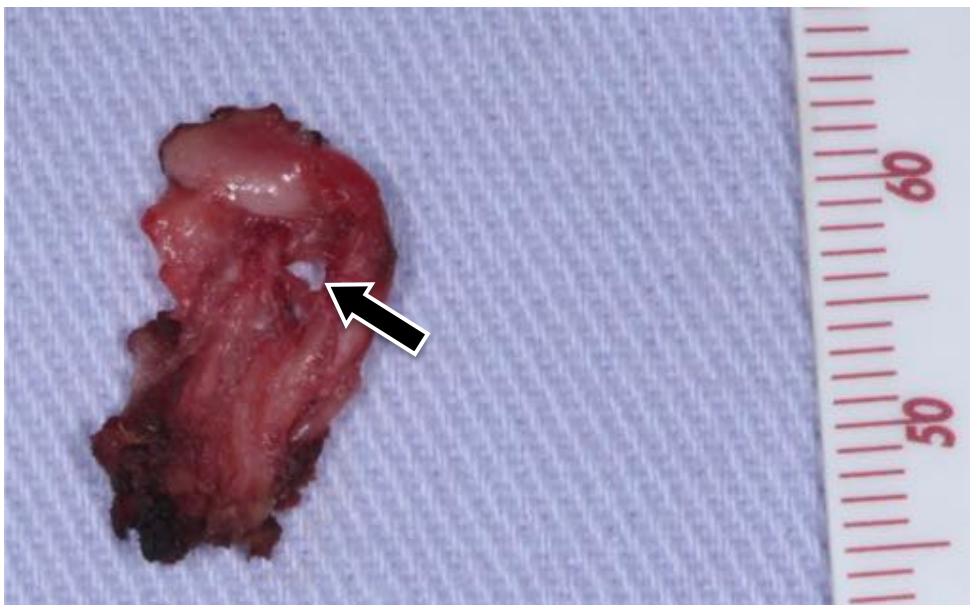
FIGURA 2 - ACESSO CIRÚRGICO ENDAURAL À ATM



LEGENDA: A) Exposição cirúrgica do disco articular via acesso endaural; e B) aspecto após sua excisão.

FONTE: os autores.

FIGURA 3 - DISCO ARTICULAR REMOVIDO



LEGENDA: É possível notar a presença de perfuração (seta), além de alteração anatômica significativa.

FONTE: os autores.

Na sequência, as superfícies articulares foram inspecionadas e cuidadosamente regularizadas conforme a presença de osteófitos. Enxertos de tecido adiposo abdominal e de corpo adiposo bucal foram utilizados como material de interposição de acordo com a indicação para cada caso, com posterior irrigação abundante com solução de clindamicina. Prosseguiu-se com controle de hemostasia e sutura por planos. O protocolo pós-operatório incluiu antibioticoterapia, analgesia e uso de relaxantes musculares, com fisioterapia motora, uso de dispositivo interoclusal e retorno gradual à função mastigatória.

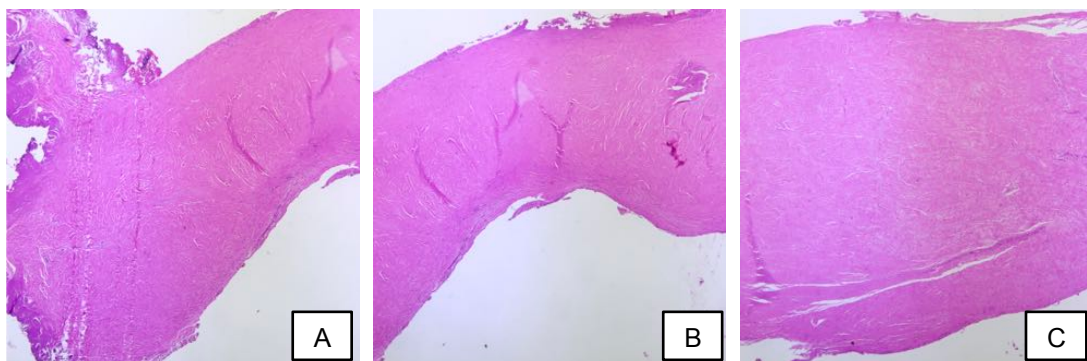
4.2 ARMAZENAMENTO E PROCESSAMENTO

Os discos articulares foram acondicionados em frascos contendo solução de formol a 10%. Após fixados e lavados, foram cortados longitudinalmente, processados pelo método de rotina e incluídos em parafina, preservando sua orientação anatômica. Os cortes histológicos foram realizados em micrótomo, com espessura média de 5µm, e corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise por microscopia óptica convencional. O processamento das peças foi realizado pelo Laboratório de Histopatologia Odontológica da Universidade Positivo - Curitiba, PR.

4.3 ANÁLISE HISTOLÓGICA

As imagens foram capturadas por câmera fotográfica acoplada ao microscópio óptico. Os espécimes foram examinados sob aumentos de 40x, 100x e 400x para análise da região intermediária, bandas anterior e posterior (FIGURA 4).

FIGURA 4 - CORTES HISTOLÓGICOS DE DISCO ARTICULAR DA ATM



LEGENDA: Cortes corados por HE sob aumento de 40x exibindo: A) banda anterior; B) região intermediária; e C) banda posterior.

FONTE: os autores.

Os discos articulares foram analisados quanto à deformação anatômica, presença de perfuração, fragmentação e desorganização tecidual, degeneração da matriz extracelular, alterações de população celular, e presença de vasos sanguíneos.

4.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO GRAU DE DEGENERAÇÃO

Foi atribuída uma pontuação para cada espécime seguindo a classificação histopatológica de degeneração do disco articular da ATM proposta por Leonardi *et al* (2010). O sistema leva em consideração algumas das características patológicas previamente citadas, sendo elas divididas em alterações vasculares, teciduais e degenerativas (TABELA 2).

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO DISCO ARTICULAR DA ATM

Alterações teciduais	
0	Organização multidirecional das fibras colágenas preservada
1 ponto	Fragmentação das fibras colágenas e/ou alteração de sua arquitetura
2 pontos	Fendas no interior do disco
3 pontos	Rupturas e perfuração do disco
Alterações vasculares	
0	Ausência de vasos sanguíneos
1 ponto	Presença de capilares
2 pontos	Presença de arteríolas e/ou vênulas
Degeneração (infiltração adiposa, áreas de calcificação, hialinização, metaplasia)	
0	Ausência de sinais de degeneração
1 ponto	Presença de um dos sinais de degeneração
2 pontos	Presença de dois tipos de degeneração
3 pontos	Presença de três ou mais tipos de degeneração
Somatória	Classificação
0 a 1 ponto	Ausência de degeneração no disco articular
2 a 3 pontos	Grau moderado de degeneração do disco
4 a 8 pontos	Grau severo de degeneração

FONTE: adaptado de LEONARDI *et al* (2010).

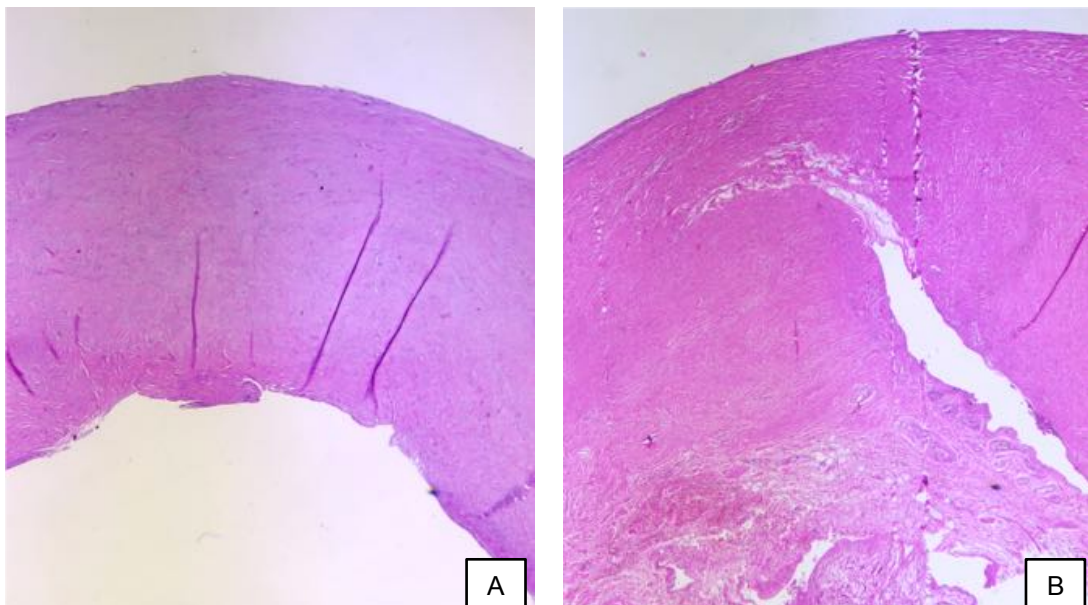
Os dados obtidos foram tabulados e organizados no software Microsoft Excel for Mac 2011®, onde foram realizados os cálculos de média e desvio-padrão.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 7 discos articulares de um total de 6 pacientes, todas mulheres, portadoras de osteoartrite da ATM que foram submetidas à discectomia. A média de idade da amostra foi $50,3 \pm 11$ anos variando de 34 a 63 anos. Em relação à articulação afetada, 3 casos envolveram o lado direito, 2 o lado esquerdo e apenas 1 paciente apresentou envolvimento bilateral. Quanto ao diagnóstico, 6 das 7 ATMs estudadas foram incluídas na classe IV de Wilkes, e apenas 1 delas encontrava-se no estágio final da doença (classe V de Wilkes).

Nenhum dos discos articulares possuía formato anatômico totalmente preservado, apresentando diferentes graus de deformação. Os 2 espécimes em que foi notada alguma organização das bandas anterior, posterior e região intermediária, e não possuíam dobras ou grandes rupturas, foram considerados como possuindo alteração anatômica discreta. A maioria teve alteração severa de sua anatomia, demonstrada em 5 dos 7 discos, apresentando alguma dificuldade na distinção das regiões macroscópicas (FIGURAS 5 E 6).

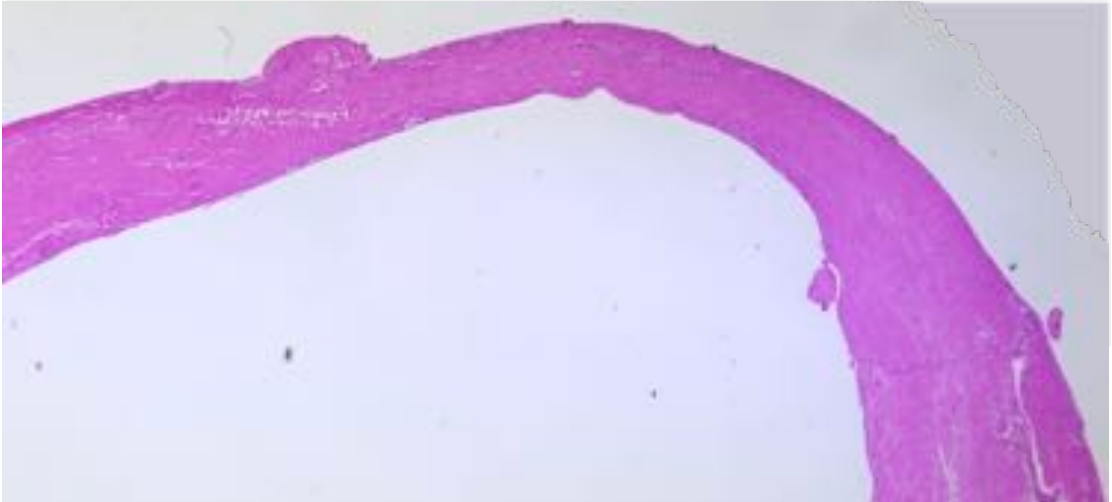
FIGURA 5 - DEFORMAÇÃO ANATÔMICA DOS DISCOS ARTICULARES



LEGENDA: Cortes corados por HE sob aumento de 40x exibindo: A) deformação anatômica discreta de um dos espécimes; B) disco severamente deformado.

FONTE: os autores.

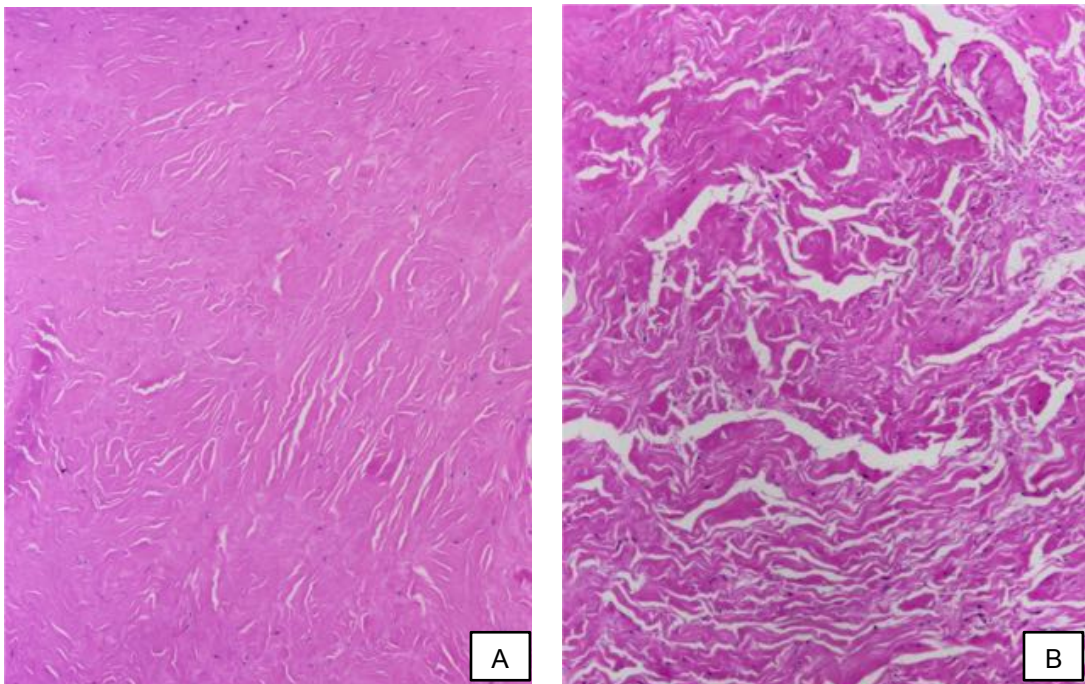
FIGURA 6 - DISCO ARTICULAR SEVERAMENTE DEFORMADO



LEGENDA: Corte corado por HE de disco articular apresentando deformação severa da anatomia com redução de sua espessura, sob aumento de 40x.
 FONTE: os autores.

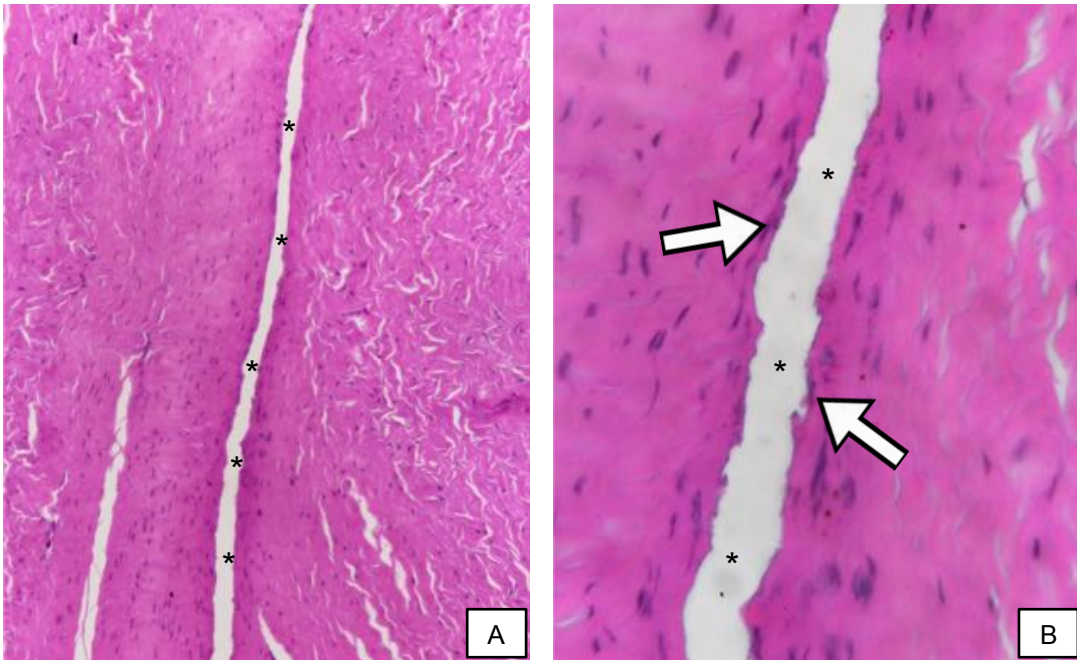
Os achados mais comuns foram fragmentação das fibras de colágeno (FIGURA 7) e alterações de população celular, presentes em todos os discos. A perfuração do disco foi observada clínica e histologicamente em apenas 1 caso (FIGURA 8).

FIGURA 7 - FRAGMENTAÇÃO DAS FIBRAS COLÁGENAS



LEGENDA: Cortes de discos articulares corados por HE sob aumento de 100x exibindo: A) fragmentação das fibras colágenas em estágio inicial; e B) em estágio avançado.
 FONTE: os autores.

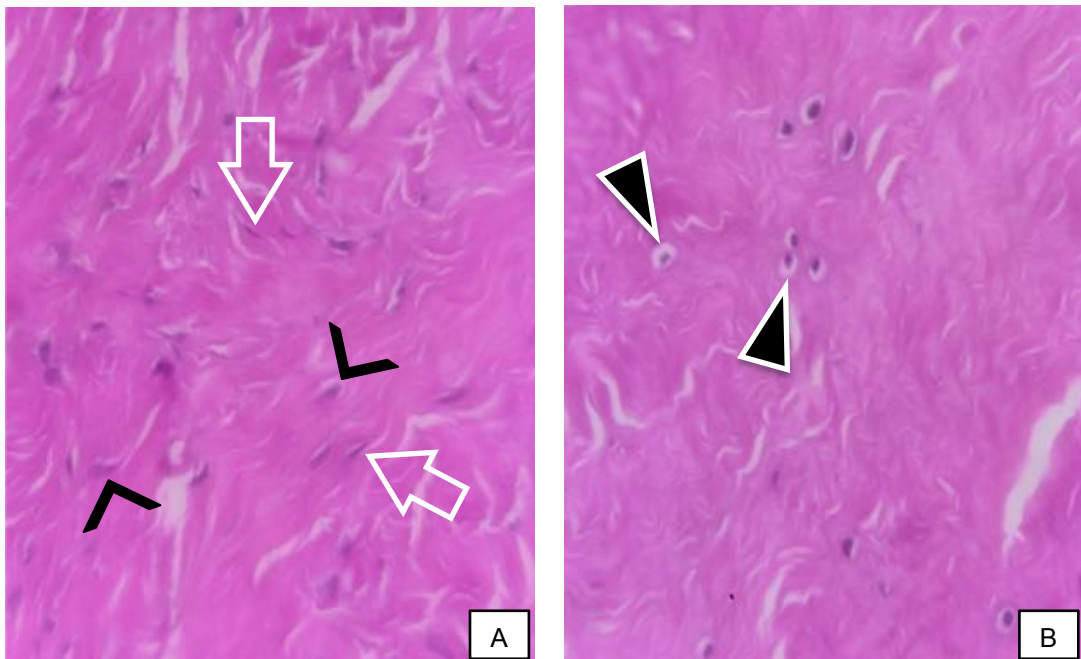
FIGURA 8 - PERFURAÇÃO DO DISCO ARTICULAR



LEGENDA: Cortes corados por HE: A) sob aumento de 100x exibindo perfuração do disco (*); B) células dispostas ao redor da perfuração (setas) sob magnificação de 400x.
 FONTE: os autores.

Os fenótipos celulares mais frequentemente identificados foram fibrócitos e fibrocondrócitos. Os espécimes também apresentaram proliferação de condrócitos, comumente formando aglomerados (FIGURA 9).

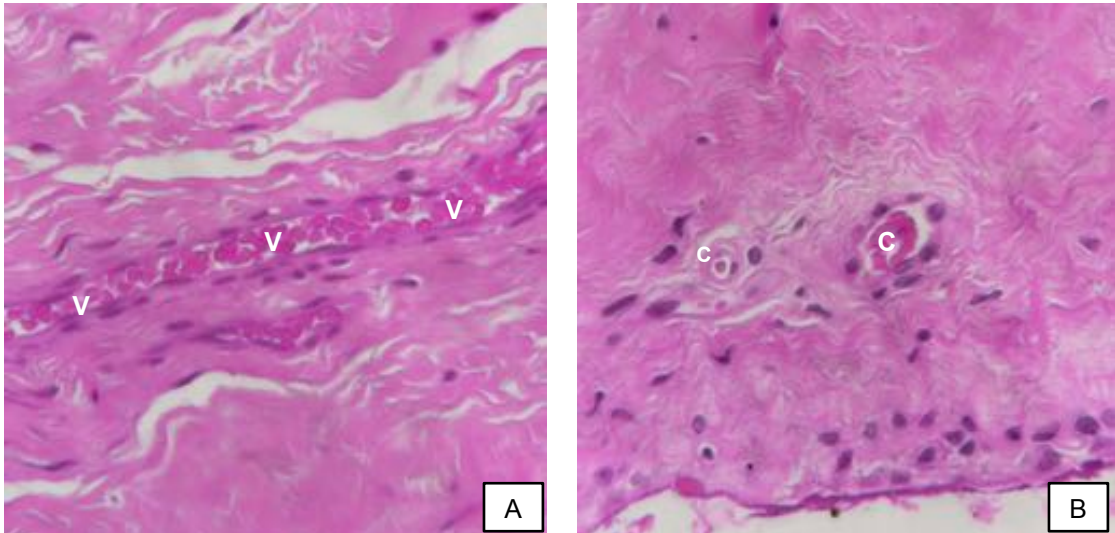
FIGURA 9 - FENÓTIPOS CELULARES



LEGENDA: Cortes de discos articulares corados por HE sob aumento de 400x demonstrando: A) fibrócitos (setas brancas) e fibrocondrócitos (pontas de seta); B) condrócitos (triângulos).
 FONTE: os autores.

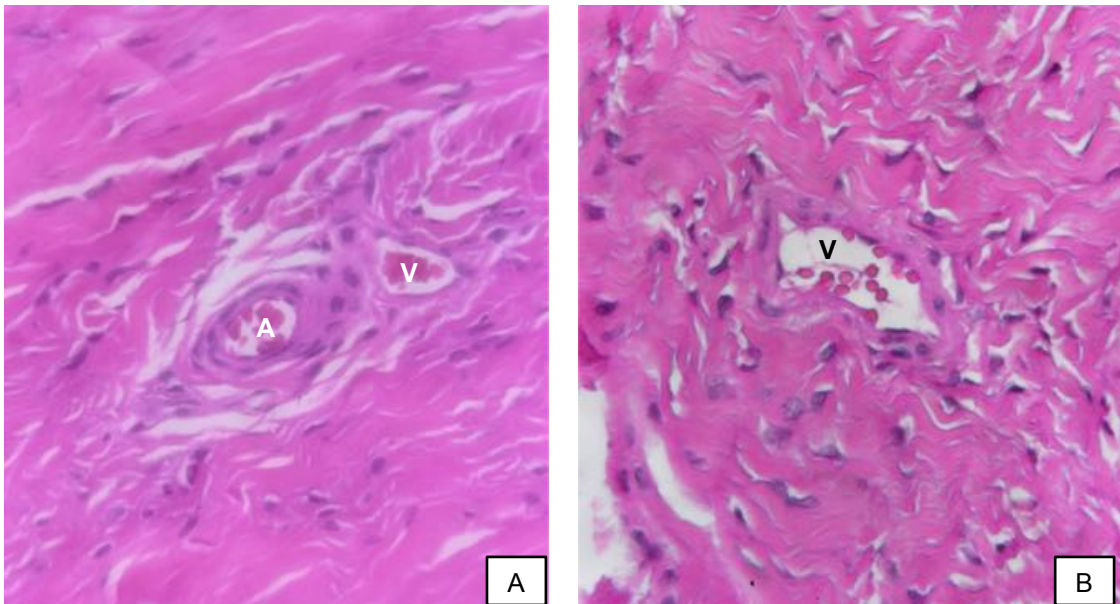
A neoformação de vasos sanguíneos esteve presente em 6 das amostras, tanto na forma de capilares quanto de arteríolas e vênulas (FIGURAS 10 E 11).

FIGURA 10 - ANGIOGÊNESE NO DISCO ARTICULAR



LEGENDA: A) Secção longitudinal de vaso sanguíneo (V) no interior do disco articular evidenciada em cortes corados por HE sob aumento de 100x; B) secção transversal de capilares (c) demonstrados sob magnificação de 400x.
 FONTE: os autores.

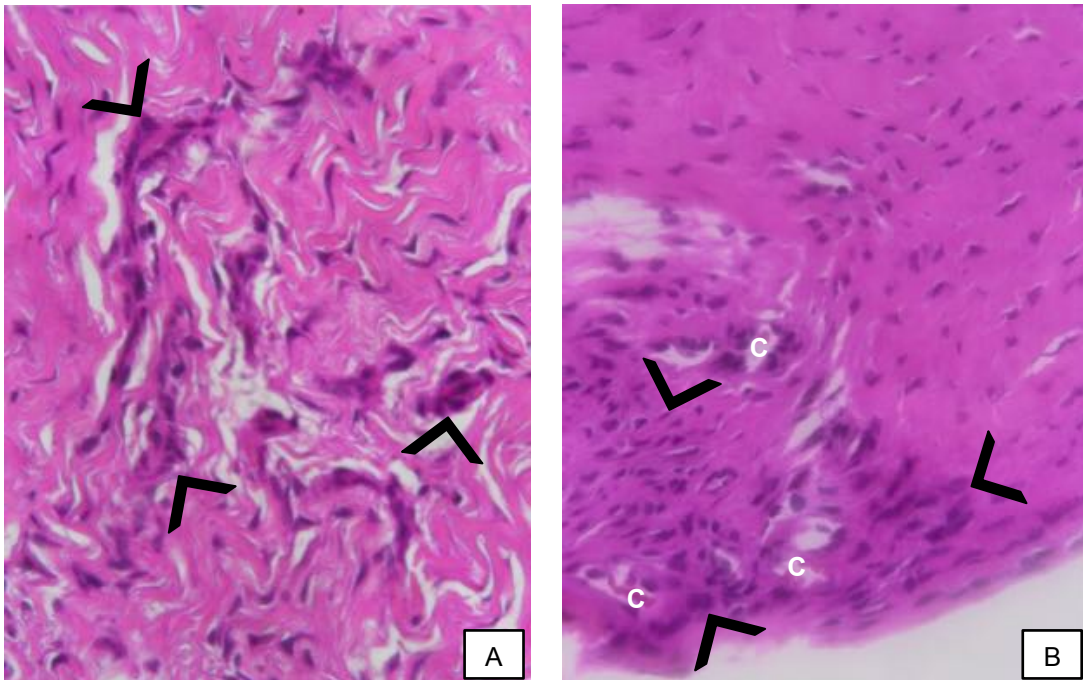
FIGURA 11 - ALTERAÇÕES VASCULARES



LEGENDA: Cortes de discos articulares corados por HE sob aumento de 400x exibindo: A) arteríola (A) e vênula (V); B) vênula (V).
 FONTE: os autores.

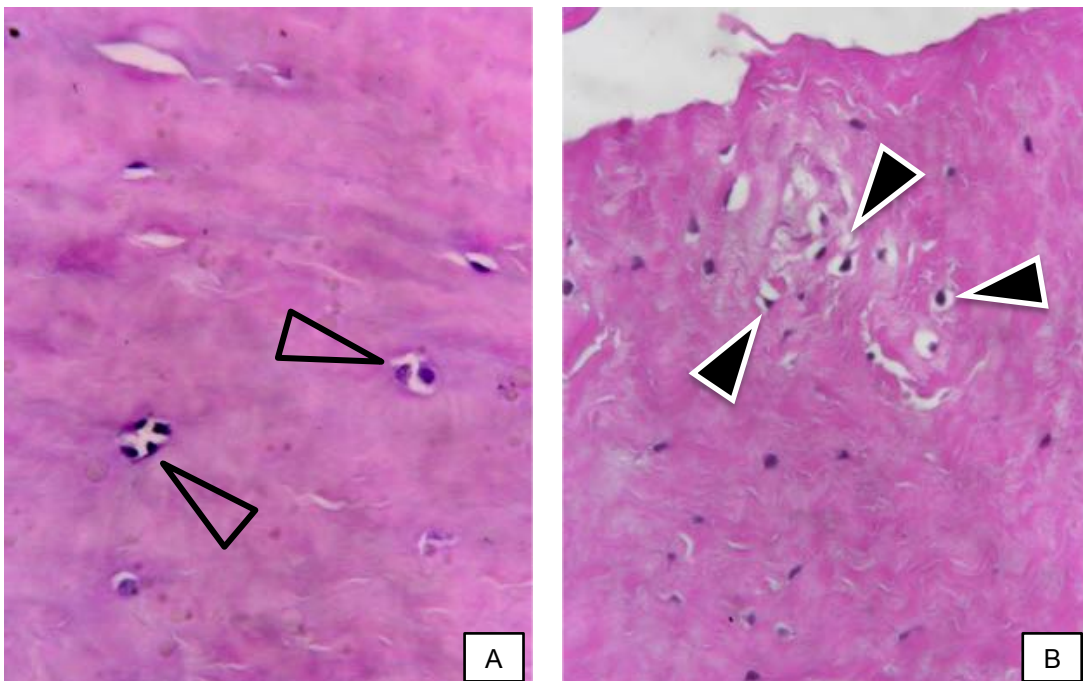
Foram identificadas alterações degenerativas inespecíficas em 4 espécimes, sendo elas metaplasia, infiltração adiposa, degeneração mucoide, e hialinização (FIGURAS 12 A 15). Não foram notados sinais de inflamação nos discos articulares.

FIGURA 12 - METAPLASIA EM DISCOS ARTICULARES



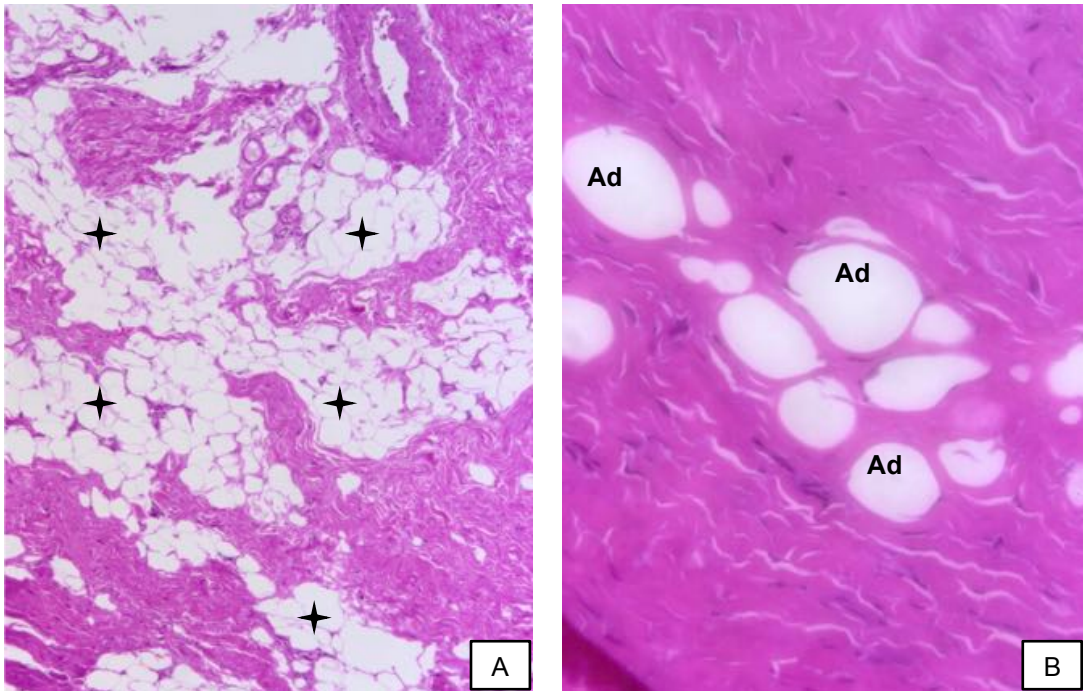
LEGENDA: A) Metaplasia (pontas de seta) identificada em cortes corados por HE sob aumento de 400x; B) metaplasia (pontas de seta) e angiogênese (c) em zona de degeneração.
 FONTE: os autores.

FIGURA 13 - PROLIFERAÇÃO DE CONDRÓCITOS



LEGENDA: Cortes corados por HE sob aumento de 400x demonstrando: A) provável grupo de condrocitos em proliferação (triângulos vazios); e B) aglomerado de condrocitos (triângulos).
 FONTE: os autores.

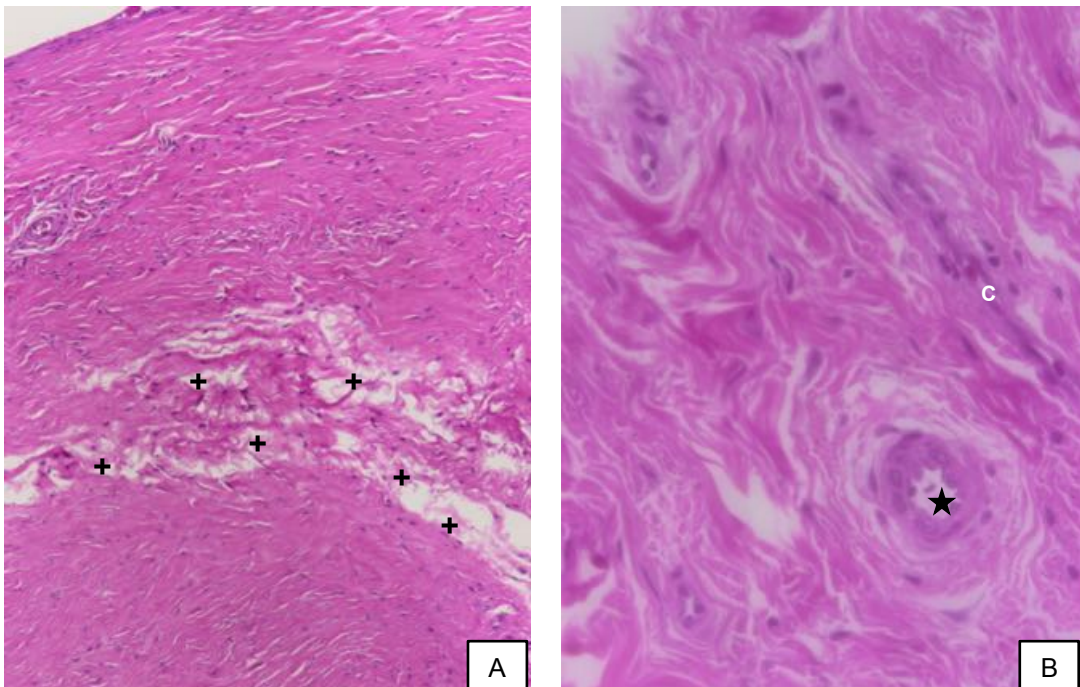
FIGURA 14 - INFILTRAÇÃO ADIPOSITA EM DISCOS ARTICULARES



LEGENDA: Cortes corados por HE: A) sob magnificação de 100x demonstrando infiltração de tecido adiposo (★); e B) sob aumento de 400x demonstrando a presença de adipócitos (Ad) no interior do disco articular.

FONTE: os autores.

FIGURA 15 - DEMAIS ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS



LEGENDA: Coloração HE: A) Hialinização (+) identificada sob aumento de 100x; B) possível zona de degeneração mucoide (★) e capilar (c) em corte de disco articular sob magnificação de 400x.

FONTE: os autores.

Todos os discos foram classificados como possuindo algum grau de degeneração. Prevaleram os espécimes com degeneração moderada (4 discos), e 3 deles apresentaram degeneração severa conforme o sistema de classificação utilizado. A pontuação média foi de $3,7 \pm 1,4$, variando entre 2 e 6 pontos. Portanto, a amostra estudada encontra-se na faixa de degeneração moderada a severa (TABELA 3).

TABELA 3 - RESUMO DAS ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS E CLASSIFICAÇÕES

Paciente	Idade (anos)	Lado	Alterações teciduais	Alterações vasculares	Degeneração	Classificação	
						Score $3,7 \pm 1,4$	Wilkes
	50,3 \pm 11						
a	63	D / E	1 / 2	1 / 0	0 / 1	2 / 3	IV / IV
b	48	D	1	2	0	3	IV
c	34	E	1	2	0	3	IV
d	58	D	1	2	1	4	IV
e	42	E	3	1	1	5	V
f	57	D	2	2	2	6	IV

LEGENDA: Lado direito (D), lado esquerdo (E).
 FONTE: os autores.

6 DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstram a relação do deslocamento do disco articular sem redução com osteoartrite da ATM (DIMITROULIS, 2005; MATSUMOTO *et al*, 2008; DIAS *et al*, 2012; SICUREZZA *et al*, 2013; LEONARDI *et al*, 2015; VALERO *et al*, 2015; DIAS *et al*, 2016; LORETO *et al*, 2016). Porém, a correlação direta entre características clínicas e alterações histopatológicas de cada paciente raramente é utilizada nas pesquisas. Embora utilizada como critério na seleção dos participantes em alguns estudos, a classificação de Wilkes não havia sido diretamente associada aos achados histopatológicos do disco articular até o presente momento (DIMITROULIS, 2005; VALERO *et al*, 2015).

O envelhecimento representa um dos principais fatores de risco para a incidência de osteoartrite da ATM devido à diminuição da capacidade adaptativa dos tecidos articulares (HASKIN *et al*, 1995; MILAM, 2005; ZHAO *et al*, 2011). As propriedades biomecânicas do disco articular modificam-se com o passar do tempo por conta de alterações fisiológicas de sua composição (TANAKA; VAN EIJDEN, 2003). O predomínio do sexo feminino na epidemiologia da osteoartrite pode ser atribuído à atividade do estrogênio na modulação de eventos biomoleculares que aumentariam a frouxidão da articulação e o catabolismo de fibrocartilagem na ATM (MILAM, 2005; ZHAO *et al*, 2011). Portanto, mulheres em idade avançada possuem maior predisposição à doença, justificando a presença apenas de mulheres na amostra estudada, com 5 das 6 pacientes na faixa etária acima dos 40 anos.

Nesta amostra, o diagnóstico de deslocamento anterior do disco articular sem redução foi uma constante entre pacientes portadores de osteoartrite da ATM, embora não seja possível estabelecer uma relação de causa e consequência. Segundo os estudos de Katzberg *et al* (1996) e Tasaki *et al* (1996), o deslocamento do disco nem sempre está relacionado com a presença de sintomas, uma vez que exames de imagem de indivíduos assintomáticos demonstram discos deslocados em aproximadamente 30% dos casos. Portanto, são considerados patológicos quando interferem na dinâmica da movimentação normal da ATM, causando dores e prejuízos funcionais ao paciente, caracterizando os desarranjos internos (NITZAN, 2001; DE LEEUW, 2008).

Contudo, num estudo clínico, cirúrgico e histológico incluindo discos articulares e côndilos, Dimitroulis (2005) demonstrou a presença de degeneração

óssea em 8 dos 22 casos de deslocamento de disco sem redução, sugerindo que esta condição pode preceder a osteoartrite. Embora seja possível o desenvolvimento da doença sem o deslocamento do disco, sua frequente coexistência é bem documentada (DE BONT & STEGENGA, 1993; MERCURI, 2008). Sua associação é suportada pelo fato de que a instabilidade articular e o deslocamento do disco geram cargas desfavoráveis sobre as superfícies articulares na ATM (OKESON & DE LEEUW, 2011). Ainda, de acordo com Brandt *et al* (2009), a distribuição anormal de forças sobre uma articulação é responsável pelas alterações vistas na osteoartrite.

Além de influenciar na decisão pelo tratamento cirúrgico, pode-se assumir o deslocamento do disco sem redução como fator agravante na osteoartrite, uma vez que discos que sofrem o deslocamento sem redução apresentam uma progressão mais rápida do processo degenerativo em relação aos discos redutíveis (WOLFORD, 2016). Os resultados de Dias *et al* (2016) confirmam essa hipótese, demonstrando maior probabilidade de associação entre deslocamento do disco sem redução e osteoartrite, quando comparado ao deslocamento com redução.

Cargas desfavoráveis geradas pelo côndilo sobre um disco deslocado são capazes de desencadear o processo de remodelação tecidual (LEONARDI *et al*, 2007). Não obstante, o limite entre alterações adaptativas normais e àquelas que resultam na doença é tênue. Além de idade e sexo, a capacidade de adaptação da ATM é influenciada por fatores como doenças sistêmicas e herança genética (MILAM, 2005). Segundo Leonardi *et al* (2007), o mecanismo de adaptação pode ser considerado benéfico em algumas situações. Todavia, os achados histológicos demonstrados neste estudo caracterizam-se como má-adaptação ao *stress* mecânico.

A desorganização e fragmentação das fibras colágenas no disco articular são os primeiros sinais microscópicos de degeneração detectáveis (HASKIN *et al*, 1995; LEONARDI *et al*, 2007). Podem ser visualizadas rupturas no sentido de orientação das fibras de colágeno. A identificação dessas alterações em todos os espécimes neste estudo confirma essa hipótese. Da mesma forma que a presença de vascularização em discos com sinais de degeneração, estes achados foram frequentemente relatados em estudos histopatológicos prévios, condizentes com os resultados demonstrados (KURITA *et al*, 1989; DIMITROULIS, 2005; LEONARDI *et al*, 2007; LEONARDI *et al*, 2010; LORETO *et al*, 2011). Ainda, as modificações degenerativas da matriz extracelular ocorreram principalmente nos discos mais

danificados, conforme descrito na literatura (LEONARDI *et al*, 2007; LEONARDI *et al*, 2015).

Fendas e perfurações do disco são característicos de estágios avançados de degeneração (KURITA *et al*, 1989; LEONARDI *et al*, 2010). Por apresentarem células revestindo seu interior, são distinguíveis de artefatos gerados durante o corte das peças (LEONARDI *et al*, 2010). Sua presença foi compatível com a metodologia utilizada, uma vez que a perfuração do disco foi identificada no único espécime associado à classe V de Wilkes, com grau severo de degeneração segundo a classificação histopatológica de Leonardi *et al* (2010).

Apesar da inserção anterior e zona bilaminar serem caracteristicamente vascularizadas, existe um consenso na literatura sobre a ausência de vasos sanguíneos nos discos articulares sem sinais de patologia em indivíduos adultos (YOSHIDA *et al*, 1999; TANAKA *et al*, 2005). A vascularização é relatada em todos os estágios de desarranjos internos, inicialmente identificados como capilares (ISACSSON & ISBERG, 1985; KURITA *et al*, 1989; KATCHBURIAN & ARANA, 2004; LEONARDI *et al*, 2010). Segundo Leonardi *et al* (2010), discos em estágios avançados de degeneração apresentariam vasos mais calibrosos (arteríolas e vênulas), corroborando com os achados deste estudo.

Na amostra analisada, os discos com maior grau de deformação pareceram demonstrar maior densidade celular. Fibrocondrócitos e condrócitos foram identificados em maior número, frequentemente formando agregados celulares nos espécimes mais danificados. Uma vez que a proliferação desses tipos celulares representa uma tentativa de reparo intrínseca, os resultados sugerem uma correlação positiva do grau de deformação com a resposta celular (DIMITROULIS, 2005; LEONARDI *et al*, 2007). Aqueles com alteração anatômica discreta também foram associados a menores graus de degeneração, conforme o *score* de Leonardi *et al* (2010). Loreto *et al* (2016) relataram resultados semelhantes no que diz respeito às mudanças na proporção de populações celulares no deslocamento do disco sem redução.

Tais achados confrontam os resultados do estudo de Leonardi *et al* (2015), onde foi relatada uma diminuição na densidade celular dos espécimes mais danificados. Embora o foco do estudo tenha sido a análise imunohistoquímica, foi utilizado o mesmo sistema de classificação histopatológica com pontuação média $3,9 \pm 0,7$, próxima da obtida nesta amostra ($3,7 \pm 1,4$). Devido à falta de consenso na

literatura sobre as alterações de população celular, a pontuação do grau de degeneração do disco não inclui o tipo e distribuição das células (LEONARDI *et al*, 2010).

A ausência de infiltrado inflamatório nos espécimes é compatível com relatos prévios, sendo restrito à inserção posterior do disco e tecido sinovial de acordo com a maioria dos autores (KURITA *et al*, 1989; LEONARDI *et al*, 2007). Apenas o estudo de Dimitroulis (2005) demonstrou a presença de inflamação em 54% dos discos examinados, porém tais achados podem ter sido influenciados pelo fato de que os espécimes incluídos na amostra continham tecido retrodiscal.

As pacientes incluídas neste estudo foram diagnosticadas com desarranjos internos da ATM em grau avançado, confirmadas por exame de RM. Ainda, a degeneração característica da osteoartrite produziu alterações histopatológicas significativas nos discos articulares avaliados. Em contrapartida, uma característica da osteoartrite da ATM é a de que sua manifestação clínica frequentemente não corresponde aos achados em RM (NITZAN & PRICE, 2001; MILORO & HENRIKSEN, 2010; DIAS *et al*, 2012). É relevante o fato de que muitos casos crônicos de deslocamento de disco articular da ATM, mesmo que não tratados, tendem a apresentar alguma melhora na sintomatologia e mobilidade articular com o passar do tempo (DE LEEUW, 2008). Assim sendo, a interpretação de exames de imagem é de grande importância para o seu diagnóstico, pois aproximadamente 25% dos pacientes que possuem alterações patológicas significativas na ATM não apresentam sintomatologia (MERCURI, 2008; WOLFORD, 2016).

De fato, um longo período livre de sintomas representa o principal desafio no tratamento da osteoartrite da ATM, já que a maioria dos casos é diagnosticada apenas ao tornar-se sintomática, quando os danos estruturais já encontram-se em estágio avançado (CEVIDANES *et al*, 2014; GOMES *et al*, 2015). Como demonstrado, características clínicas e de exames de imagem podem ser associadas aos achados histológicos de discos em processo de degeneração, com diferenças entre estágios da doença. Os resultados desta análise corroboraram com a indicação da remoção dos discos articulares comprometidos. Entretanto, a indicação cirúrgica não deve ser baseada estritamente nos achados radiológicos ou seguindo protocolos de acordo com a classificação de Wilkes. A decisão para o tratamento cirúrgico de uma ATM acometida por osteoartrite deve ser fundamentada numa avaliação abrangente, incluindo o histórico do paciente, sua resposta frente

aos tratamentos não-cirúrgicos, a forma e função mandibular, e o impacto que a doença apresenta na sua qualidade de vida (MERCURI, 2008; MILORO & HENRIKSEN, 2010; MANGANELLO *et al*, 2014).

Atualmente, as pesquisas sobre osteoartrite da ATM têm enfoque na base molecular do processo de degeneração, em busca de fundamentos para o desenvolvimento de terapias específicas mais efetivas. Como exemplo, pode-se citar o estudo de Sicurezza *et al* (2013) sobre um grupo de moléculas da classe dos peptídeos antimicrobianos que não são encontrados em tecidos sinoviais saudáveis, porém expressos em articulações com osteoartrite em humanos mesmo sem a presença de bactérias. Devido à relação dessas moléculas com a degradação tecidual, os autores sugerem a possível aplicação desses achados para prevenção, diagnóstico e monitoramento da doença, bem como no seu tratamento precoce (SICUREZZA *et al*, 2013).

Já Cevidanes *et al* (2014) avaliaram a presença de biomarcadores na osteoartrite da ATM, comparando níveis séricos e no líquido sinovial com as alterações tridimensionais da morfologia condilar. Os resultados demonstraram 22 citocinas que podem ser associadas a sinais iniciais de remodelação óssea das superfícies articulares do côndilo, sugerindo indicadores tanto do processo de reparo quanto destruição dos componentes da ATM. Apesar dos inúmeros trabalhos relacionando as alterações histopatológicas do disco articular com a expressão de citocinas e mediadores bioquímicos, os mecanismos de desenvolvimento e progressão do processo de degeneração ainda não foram completamente elucidados (LEONARDI *et al*, 2007; SICUREZZA *et al*, 2013; CEVIDANES *et al*, 2014; LEONARDI *et al*, 2015).

Como perspectivas futuras, o avanço da engenharia tecidual e a terapia com células-tronco nas pesquisas direcionadas às patologias da ATM representam uma potencial alternativa de tratamento, sobretudo no que diz respeito à substituição de componentes da articulação. Todavia, o domínio da etiopatogênese da osteoartrite e seu tratamento efetivo são necessários à aplicação de tais tecnologias, uma vez que implantes resultantes da bioengenharia tecidual podem estar sujeitos aos mesmos mecanismos envolvidos na degeneração característica da doença (ZHANG *et al*, 2015; SALASH *et al*, 2016). Consequentemente, são necessários estudos para melhor definir a interação entre os diversos biomarcadores e seus efeitos específicos na dinâmica funcional da ATM em estados de saúde e doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos fisiopatológicos da osteoartrite da ATM são capazes, em parte, de justificar os prejuízos à integridade tecidual dos espécimes avaliados. Porém, muitos dos fenômenos intrínsecos que levam ao desenvolvimento e progressão da doença necessitam de esclarecimento.

A dificuldade encontrada nas pesquisas sobre a osteoartrite se deve à dinâmica dos processos biomecânicos e bioquímicos a que a ATM está sujeita, aliada à impossibilidade de se estudar a fundo seu funcionamento em indivíduos saudáveis. Portanto, são necessários esforços para a realização de estudos pré-clínicos e clínicos nesta área.

O crescente interesse no tema é fundamental ao aprimoramento diagnóstico e para a definição de possíveis alvos terapêuticos, contribuindo assim com o desenvolvimento de modalidades preventivas e intervenções cada vez mais precoces e efetivas no tratamento da osteoartrite da ATM.

REFERÊNCIAS

- AL-MORAISSEI, E.A. Open versus arthroscopic surgery for the management of internal derangement of the temporomandibular joint: a meta-analysis of the literature. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.44, p.763-70, 2015.
- BRANDT, K.D.; DIEPPE, P.; RADIN, E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. **Med Clin North Am**, v.93, p.1-24, 2009.
- CEVIDANES, L.H.S.; WALKER, D.; SCHILLING, J. *et al.* 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. **Osteoarthritis Cartilage**, v.22, n.10, p.1657-67, 2014.
- DE BONT, L.G.M.; STEGENGA, B. Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthrosis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.22, p.71-4, 1993.
- DE LEEUW, R. Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v.20, p.159-68, 2008.
- DEMERLE, M.; NAFIU, O.O.; ARONOVICH, S. Temporomandibular joint discectomy with abdominal fat graft versus temporalis myofascial flap: a comparative study. **J Oral Maxillofac Surg**, 2016. No prelo.
- DIAS, I.M.; COELHO, P.R.; ASSIS, N.M.S.P. *et al.* Evaluation of the correlation between disc displacements and degenerative bone changes of the temporomandibular joint by means of magnetic resonance images. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.41, p.1051-7, 2012.
- DIAS, I.M.; CORDEIRO, P.C.F.; DEVITO, K.L. *et al.* Evaluation of temporomandibular joint disc displacement as a risk factor for osteoarthrosis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.45, p.313-7, 2016.
- DIJKGRAAF, L.C.; ZARDENETA, G.; CORDEWENER, F.W. *et al.* Crosslinking of fibrinogen and fibronectin by free radicals: a possible initial step in adhesion formation in osteoarthritis of the temporomandibular joint. **J Oral Maxillofac Surg**, v.61, n.1, p.101-11, 2003.
- DIMITROULIS, G. The prevalence of osteoarthrosis in cases of advanced internal derangement of the Temporomandibular Joint: a clinical, surgical and histological study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.34, p.345-49, 2005.
- DIMITROULIS, G. Macroscopic and histologic analysis of abdominal dermis-fat grafts retrieved from human temporomandibular joints. **J Oral Maxillofac Surg**, v.69, p.2329-33, 2011.
- GOMES, L.R.; GOMES, M.; JUNG, B. *et al.* Diagnostic index of three-dimensional osteoarthritic changes in temporomandibular joint condylar morphology. **J Med Imaging**, v.2, n.3, p.034501, 2015.

HASKIN, C.L.; MILAM, S.B.; CAMERON, I.L. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.6, n.3, p.248-77, 1995.

HOLMLUND, A.; EKBLUM, A.; HANSSON, P. *et al.* Concentrations of neuropeptides substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid of the human temporomandibular joint: a correlation with symptoms, signs and arthroscopic findings. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.20, p.228-31, 1991.

HOLMLUND, A.; LUND, B.; WEINER, C.K. Discectomy without replacement for the treatment of painful reciprocal clicking or catching and chronic closed lock of the temporomandibular joint: a clinical follow-up audit. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.51, p.e211-4, 2013.

ISACSSON, G.; ISBERG, A.M. Tissue identification of the TMJ disk and disk attachments and related vascularization. **Cranio**, v.3, n.4, p.374-9, 1985.

KANEYAMA, K.; SEGAMI, N.; SATO, J. *et al.* Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: Comparison of bradykinin, leukotriene B₄, prostaglandin E₂, and substance P level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v.65, p.242-7, 2007.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral: texto, atlas, correlações clínicas**. 2^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004. 372p.

KATZBERG, R.W.; WESTESSON, P-L.; TALLENTS, R.H. *et al.* Anatomic disorders of the temporomandibular joint disc in asymptomatic subjects. **J Oral Maxillofac Surg**, v.54, p.147-53, 1996.

KURITA, K; WESTESSON, P-L.; STERNBY, N.H. *et al.* Histologic features of the temporomandibular joint disk and posterior disk attachment: comparison of symptom-free persons with normally positioned disks and patients with internal derangement. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.67, p.635-43, 1989.

LEONARDI, R.; LORETO, C.; BARBATO, E. *et al.* A histochemical survey of the human temporomandibular joint disc of patients with internal derangement without reduction. **J Craniofac Surg**, v.18, n.6, p.1429-33, 2007.

LEONARDI, R.; CRIMI, S.; ALMEIDA, L.E. *et al.* ADAMTS-4 and ADAMTS-5 expression in human temporomandibular joint discs with internal derangement, correlates with degeneration. **J Oral Pathol Med**, v.44, p.870-75, 2015.

LEONARDI, R.; RUSU, M.C.; LORETO, C. Temporomandibular joint disc: a proposed histopathological degeneration grading score system. **Histol Histopathol**, v.25, p.1117-22, 2010.

LORETO, C.; ALMEIDA, L.E.; TREVILATTO, P. *et al.* Apoptosis in displaced temporomandibular joint disc with and without reduction: an immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med**, v.40, p.103-10, 2011.

LORETO, C.; CHIARENZA, G.P.S.; MUSUMECI, G. *et al.* ADAM10 localization in temporomandibular joint disk with internal derangement: an ex vivo immunohistochemical study. *Acta Histochem*, v.118, p.293-8, 2016.

MANGANELLO, L.C.S.; SILVEIRA, M.E.; SILVA, A.A.F. **Cirurgia da articulação temporomandibular**. 1ª ed. São Paulo: Santos, 2014. 320p.

MATSUMOTO, T.; TOJYO, I.; KIGA, N. *et al.* Expression of ADAMTS-5 in deformed human temporomandibular joint discs. **Histol Histopathol**, v.23, n.12, p.1485-93, 2008.

MCKENNA, S.J. Discectomy for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. **J Oral Maxillofac Surg**, v.59, p.1051-6, 2001.

MERCURI, L.G. Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v.20, p.169-83, 2008.

MERCURI, L.G. Alloplastic temporomandibular joint replacement: rationale for the use of custom devices. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.41, p.1033-40, 2012.

MERCURI, L.G. Custom TMJ TJR devices: description, indications and contraindications, surgical technique, and outcomes. In:_____. (Ed.) **Temporomandibular joint total joint replacement - TMJ TJR: A comprehensive reference for researchers, materials scientists, and surgeons**. Cham: Springer, 2016. p.91-130.

MILAM, S.B. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. **Odontology**, v.93, p.7-15, 2005.

MILORO, M.; GHALI, G.E.; LARSEN, P.E. *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson**. 1ª ed. São Paulo: Santos, 2013. 1502 p.

MILORO, M.; HENRIKSEN, B. Discectomy as the primary surgical option for internal derangement of the temporomandibular joint. **J Oral Maxillofac Surg**, v.68, p.782-9, 2010.

MORICONI, E.S.; POPOWICH, L.D.; GUERNSEY, L.H. Alloplastic reconstruction of the temporomandibular joint. **Dent Clin North Am**, v.30, n.2, p.307-25, 1986

NITZAN, D.W. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. **J Oral Maxillofac Surg**, v.59, p.36-45, 2001.

NITZAN, D.W.; PRICE, A. The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. **J Oral Maxillofac Surg**, v.59, p.1154-9, 2001.

OKESON, J.P.; DE LEEUW, R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. **Dent Clin N Am**, v.55, p.105-20, 2011.

SALASH, J.R.; HOSSAMELDIN, R.H.; ALMARZA, A.J. *et al.* Potential indications for tissue engineering in temporomandibular joint surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, v.74, p.705-11, 2016.

SATO, J.; SEGAMI, N.; YOSHITAKE, Y. *et al.* Specific expression of substance P in synovial tissues of patients with symptomatic, non-reducing internal derangement of the temporomandibular joint: comparison with clinical findings. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.45, n.5, p.372-7, 2007.

SICUREZZA, E.; LORETO, C.; MUSUMECI, G. *et al.* Expression of β -defensin 4 on temporomandibular joint discs with anterior displacement without reduction. **J Cranio-Maxillo-Fac Surg**, v.41, p. 821-25, 2013.

SINGH, V.; DHINGRA, R.; SHARMA, B. *et al.* Retrospective analysis of use of buccal fat pad as an interpositional graft in temporomandibular joint ankylosis: preliminary study. **J Oral Maxillofac Surg**, v.69, p.2530-6, 2011.

STEGENGA, B.; DE BONT, L.G.M. **Management of temporomandibular joint degenerative diseases: biologic basis and treatment outcome.** Basel: Birkhäuser, 1996. 243 p.

STEGENGA, B.; DE BONT, L.G.M.; BOERING, G. *et al.* Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. **J Oral Maxillofac Surg**, v.49, n.10, p.1079-88, 1991.

TANAKA, E.; VAN EIJDEN, T. Biomechanical behavior of the temporomandibular joint disc. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.14, n.2, p.138-50, 2003.

TANAKA, E.; AOYAMA, J.; MIYAUCHI, M. *et al.* Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. **Histochem Cell Biol**, v.123, p.275-81, 2005.

TASAKI, M.M.; WESTESSON, P-L.; ISBERG, A.M.; *et al.* Classification and prevalence of temporomandibular joint disk displacement in patients and symptom-free volunteers. **Am J Orthod Dentofac Orthop**, v.109, n.3, p.249-62, 1996.

VALERO, C.A.; SUÁREZ, D.M.; BUENAHORA, M.R. *et al.* Histologic study of the articular eminence in Wilkes IV temporomandibular joint disorder patients. **J Craniofac Surg**, v.26, n.3, p.972-3, 2015.

WOLFORD, L.M. Concomitant TMJ total joint replacement and orthognathic surgery. In: MERCURI, L.G. (Ed.) **Temporomandibular joint total joint replacement - TMJ TJR: A comprehensive reference for researchers, materials scientists, and surgeons.** Cham: Springer, 2016. p.133-63.

YOSHIDA, H.; FUJITA, S.; NISHIDA, M. *et al.* Angiogenesis in the human temporomandibular joint studied by immunohistochemistry for CD34 antigen. **J Oral Pathol Med**, v.28, p.289-92, 1999.

ZHANG, S.; YAP, A.U.J.; TOH, W.S. Stem cells for temporomandibular joint repair and regeneration. **Stem Cell Rev Rep**, v.11, p.728-42, 2015.

ZHAO, Y.P.; ZHANG, Z.Y.; WU, Y.T. *et al.* Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthritis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.111, n.2, p.e27-34, 2011.

ANEXO I - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/SD) - UFPR

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Achados histológicos em discos articulares acometidos por osteoartrite da articulação temporomandibular

Pesquisador: Leandro Eduardo Klüppel

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61013316.7.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Estomatologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.832.409

Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado "Achados histológicos em discos articulares acometidos por osteoartrite da articulação temporomandibular" do pesquisador Responsável Leandro Eduardo Klüppel, tendo como colaboradores Rafaela Scariot de Moraes, Bruno Viezzer Fernandes e João César Zielak.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Investigar as alterações histológicas presentes em discos articulares da articulação temporomandibular (ATM) de pacientes portadores de osteoartrite da ATM que serão submetidos a procedimento cirúrgico para remoção do disco articular pelo Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Objetivos Específicos:

- Avaliar os discos articulares das ATMs e suas alterações a nível celular decorrentes de processos degenerativos;
- Correlacionar os achados clínicos e histopatológicos de doenças degenerativas das ATMs;
- Comparar os resultados encontrados com os já descritos na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos inerentes ao estudo constituem-se na quebra de confidencialidade dos dados coletados.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.832.409

Representa um risco grave ao sigilo da identidade dos participantes e às informações fornecidas durante as avaliações, embora improvavelmente ocorrerá devido ao comprometimento dos pesquisadores em protegê-las. Os registros de inclusão serão mantidos em sigilo para uso próprio, assim como os formulários de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinados pelos participantes serão mantidos pelo pesquisador em confidência estrita, juntos em um único arquivo. Ainda, como medida de minimização de riscos, não haverá a divulgação de qualquer dado que permita a identificação dos indivíduos participantes desta pesquisa, por meio da utilização de códigos quando da publicação dos resultados.

O tratamento cirúrgico a ser instituído visa a melhoria da função, redução das dores e manutenção da integridade dos demais componentes da ATM a longo prazo. A indicação da remoção do disco articular será baseada no tempo de evolução da doença, terapias realizadas previamente, alterações funcionais e morfológicas do disco articular, e impossibilidade de reposicionamento adequado. Apesar dos benefícios esperados com o procedimento, os principais riscos inerentes ao procedimento cirúrgico incluem o déficit motor temporário ou permanente de músculos da expressão facial devido à possibilidade de lesões de ramos terminais do VII par craniano durante a manipulação tecidual, o potencial de piora no quadro de dores articulares e musculares associadas à DTM, a restrição de abertura bucal e movimentos excursivos da mandíbula, e progressão das alterações degenerativas nas estruturas ósseas da ATM.

Os resultados do estudo contribuirão para elucidar a fisiopatologia de processos degenerativos das ATMs, agregando conhecimento necessário ao diagnóstico e tratamento de doenças do gênero.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão selecionados os pacientes que forem avaliados e diagnosticados como portadores de osteoartrite da ATM através da história clínica, exames físico e de imagens, incluindo RM das ATMs seguindo o protocolo em posições de boca aberta e fechada. Os pacientes que tiverem a intervenção cirúrgica indicada para o seu tratamento serão convidados a participar do estudo na consulta pré-operatória, durante a qual terão a oportunidade de assinar ou não o TCLE. Serão informados e esclarecidos sobre a coleta e armazenamento do material biológico para posterior participação na pesquisa, após aprovação no CEP/SD. As cirurgias serão conduzidas sob anestesia geral pelo Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da UFPR, no período de novembro de 2016 a março de 2017.

- Técnica cirúrgica

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.832.409

Os procedimentos serão realizados por um mesmo cirurgião auxiliado por 6 residentes que se revezarão aleatoriamente, estando presentes 3 pessoas em campo operatório invariavelmente. A técnica cirúrgica será realizada como segue: inicia-se com acesso pré-auricular ou endaural à ATM afetada para exposição dos componentes intra-articulares. Realiza-se dissecação do disco articular, apreensão com pinça anatômica e inspeção visual, seguida de sua remoção completa. A sequência é dada de acordo com sua indicação (materiais de interposição e/ou reconstrução da ATM), finalizando com controle de hemostasia e sutura por planos. O protocolo pós-operatório utilizado no Serviço, a ser instituído, inclui antibioticoterapia e analgesia, com fisioterapia motora e retorno à função precoces.

- Armazenamento e processamento

Os discos articulares serão acondicionados em frascos contendo solução de formol tamponado a 10%. Após fixados e lavados, serão cortados longitudinalmente, processados pelo método de rotina e incluídos em parafina, preservando sua orientação anatômica. Os cortes histológicos serão realizados em micrótomo e receberão coloração pela hematoxilina-eosina (HE), com posterior análise por microscopia ótica convencional.

- Análise histológica

Os discos articulares serão analisados quanto à forma, espessura, presença de fragmentação tecidual, degeneração da matriz extracelular, alteração de população e tipos celulares, e presença de vasos sanguíneos. As análises serão realizadas através de imagens das bandas anterior, intermediária e posterior, capturadas por câmera fotográfica de alta resolução acoplada ao microscópio óptico, em aumentos de 40x, 100x e 400x. Os achados e suas respectivas imagens serão agrupados em tabelas contendo suas características clínicas para avaliação didática dos resultados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Entregou todos os termos

Recomendações:

Ver considerações finais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respondeu a todas as pendências.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -**



Continuação do Parecer: 1.832.409

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_808270.pdf	16/11/2016 19:46:49		Aceito
Outros	Resposta_pendencias_2.docx	16/11/2016 19:46:14	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.docx	16/11/2016 19:44:41	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_corrigido_2.docx	16/11/2016 19:44:17	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Resposta_pendencias.docx	01/11/2016 00:58:46	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_concordancia_lab_histopatologia.pdf	01/11/2016 00:58:19	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_concordancia_departamento_estomatologia.pdf	01/11/2016 00:57:07	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_corrigido.docx	01/11/2016 00:55:41	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao1.docx	01/11/2016 00:55:06	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_responsabilidades_projeto.	11/10/2016	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.832.409

Outros	pdf	22:25:27	Klüppel	Aceito
Outros	Termo_utilizacao_dados_arquivos.pdf	11/10/2016 22:24:26	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_guarda_material_biologico.pdf	11/10/2016 22:23:18	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_compromisso_inicio_pesquisa.pdf	11/10/2016 22:22:19	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Declaracao_uso_especifico_material_dados_coletados.pdf	11/10/2016 22:21:16	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Declaracao_tornar_publicos_resultados.pdf	11/10/2016 22:19:41	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	11/10/2016 22:18:26	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Analise_de_merito.pdf	11/10/2016 22:17:25	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Ata_de_aprovacao_reuniao_departamento_estomatologia.pdf	11/10/2016 22:16:29	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Oficio_de_encaminhamento.pdf	11/10/2016 22:15:17	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Outros	Checklist.pdf	11/10/2016 22:14:12	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/10/2016 22:08:24	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	11/10/2016 22:08:10	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/10/2016 22:03:01	Leandro Eduardo Klüppel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 23 de Novembro de 2016

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Leandro Eduardo Klüppel, Rafaela Scariot de Moraes, João César Zielak, professores, e Bruno Viezzer Fernandes, residente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o(a) Senhor(a), paciente, a participar de um estudo intitulado “Achados histológicos em discos articulares acometidos por osteoartrite da articulação temporomandibular”, em outras palavras, as alterações no tecido dos discos da articulação temporomandibular (ATM) causadas por uma doença inflamatória. Os resultados deste trabalho fornecerão informações importantes sobre como esta doença se desenvolve e evolui.

a) O objetivo desta pesquisa é investigar as alterações teciduais presentes em discos articulares da ATM de pacientes portadores de osteoartrite que serão submetidos a cirurgia para remoção do disco.

b) Caso você participe da pesquisa, será necessário fornecer os seus exames de imagem e disponibilizar o material removido durante a cirurgia para análise.

c) Para tanto você deverá comparecer no ambulatório do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da UFPR, localizado na Av. Prefeito Lothário Meissner 632, Jardim Botânico - Curitiba, PR, para consulta pré-operatória portando todos os seus exames, o que levará aproximadamente 30 minutos. Sua cirurgia terá duração aproximada de 2 horas e 30 minutos. Após o procedimento, passará por consultas pós-operatórias semanais com duração aproximada de 30 minutos cada, até completar 1 mês da cirurgia.

d) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser a quebra do sigilo de suas informações pessoais, a revelação de sua identidade, a quebra de confidencialidade, e a divulgação de seus dados como resultados da pesquisa. Com a cirurgia, pode ocorrer a paralisia temporária ou permanente de alguns músculos da face, a piora das dores na face e na articulação, a dificuldade para abrir a boca e para mastigar pode permanecer ou piorar, e os ossos da ATM podem ficar ainda mais comprometidos com o passar do tempo.

e) Os benefícios esperados com essa pesquisa são de informar os profissionais sobre o diagnóstico e as possibilidades de tratamento para a osteoartrite da ATM, buscando a melhoria da função, redução das dores e manutenção da saúde da ATM de seus pacientes a longo prazo. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica]
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica]
Orientador [rubrica]

f) Os pesquisadores Leandro Eduardo Klüppel, Bruno Viezzer Fernandes, Rafaela Scariot de Moraes e João César Zielak, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da UFPR - Campus Jardim Botânico (Av. Prefeito Lothário Meissner 632, Jardim Botânico - Curitiba, PR), através dos e-mails lekluppel@hotmail.com, brunoviezzerfernandes@gmail.com, rafaela_scariot@yahoo.com.br, jzielak2@gmail.com, e telefone (41)3360-4020, no horário de segunda a quinta-feira das 13:30h às 18:00h para esclarecer eventuais dúvidas que o(a) senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

g) A sua participação neste estudo é voluntária e se o(a) senhor(a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu tratamento está garantido e não será interrompido caso o(a) senhor(a) desista de participar.

h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. Estas são: Orientador Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel - Cirurgião Bucomaxilofacial, Coorientadora Prof^a. Dr^a. Rafaela Scariot de Moraes - Cirurgiã Bucomaxilofacial, e colaboradores Prof. Dr. João César Zielak - Cirurgião-Dentista, e Bruno Viezzer Fernandes - residente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da UFPR. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade**.

i) O material obtido - amostra do(s) disco(s) articular(es) da ATM - poderá ser armazenado e reutilizado em pesquisas complementares em função dos resultados obtidos. Neste caso, o(a) senhor(a) será novamente contatado(a) para consentir ou não com o uso das amostras para a nova pesquisa.

j) As despesas necessárias para a realização da pesquisa, com os exames histopatológicos, não são de sua responsabilidade e o(a) senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

k) Quando os resultados forem publicados não aparecerá seu nome, e sim um código

l) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone (41)3360-7259.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica] Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica] Orientador [rubrica]

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios de minha participação. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão, sem qualquer prejuízo para mim, e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____.

[Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal]

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]