



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MÉDICO-
CIRÚRGICAS**

MARCELO PARENTE OLIVEIRA

**QUANTIFICAÇÃO DOS ELEMENTOS NEURAIIS NO LIGAMENTO CRUZADO
POSTERIOR EM JOELHOS HÍGIDOS E COM OSTEOARTROSE PRIMÁRIA**

FORTALEZA

2020

MARCELO PARENTE OLIVEIRA

QUANTIFICAÇÃO DOS ELEMENTOS NEURAIIS NO LIGAMENTO CRUZADO
POSTERIOR EM JOELHOS HÍGIDOS E COM OSTEOARTROSE PRIMÁRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Ceará para obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. José Alberto Dias Leite

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O48q Oliveira, Marcelo Parente.
QUANTIFICAÇÃO DOS ELEMENTOS NEURAIIS NO LIGAMENTO CRUZADO POSTERIOR EM
JOELHOS HÍGIDOS E COM OSTEOARTROSE PRIMÁRIA / Marcelo Parente Oliveira. – 2020.
101 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. José Alberto Dias Leite.
1. Ligamento Cruzado Posterior. 2. Mecanorreceptores. 3. Tecido Neural. 4. Imuno-Histoquímica. 5.
Osteoartrose. I. Título.

CDD 617

MARCELO PARENTE OLIVEIRA

QUANTIFICAÇÃO DOS ELEMENTOS NEURAIIS NO LIGAMENTO CRUZADO
POSTERIOR EM JOELHOS HÍGIDOS E COM OSTEOARTROSE PRIMÁRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Ceará para obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. José Alberto Dias Leite

Aprovada em: 17/07/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Alberto Dias Leite
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Luzete Costa Cavalcante
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Atualpa Pinheiro Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Diego Ariel de Lima
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN)
Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Prof. Dr. Jairo de Andrade Lima
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Ao cadáver, por sua contribuição *post mortem*
com o sonho de um mundo melhor.

AGRADECIMENTOS

A todos os que fazem o Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, na pessoa do Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, Coordenador do Programa, pela oportunidade em cursar o Programa de Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. José Alberto Dias Leite pelo acolhimento, empatia, tranquilidade e competência com que conduziu a orientação desta Tese.

Aos professores do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco, Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello e Prof. Dr. Luciano Tavares Montenegro, pelos ensinamentos e colaboração na interpretação dos estudos histológicos.

Ao Prof. Dr. Cláudio Gleidiston Lima da Silva, pelo apoio no desenvolvimento dos trabalhos na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri e no Serviço de Verificação de Óbitos de Barbalha-CE.

Aos amigos Dr. Marcel de Alencar Pita e Dr. Lindimar Leite Cunha Junior pela colaboração nos procedimentos cirúrgicos nas coletas de materiais do estudo.

Aos amigos do corpo técnico do Serviço de Verificação de Óbitos de Barbalha-CE, a Sra. Aldenira Gomes dos Santos e os técnicos de necropsia José Bento de Sousa, João de Oliveira Silva Junior, Marciano Matias da Silva e Antônio Rodrigues da Silva pela colaboração nas coletas de materiais nos cadáveres.

Aos técnicos em histologia Sylvania Tavares Paz e Romildo Luciano da Silva pela colaboração na histotécnica empregada nos estudos.

Às servidoras do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, Sra. Maria Luciene Vieira Oliveira e a Sra. Magda Fontenele de Sousa, sempre prontas a ajudar em todas as demandas junto ao programa.

Aos familiares e responsáveis legais pelos cadáveres, que em um momento de dor profunda com a perda de um ente querido buscaram forças para colaborar com o projeto, muitas vezes creditando mais um ato de nobreza àquele de quem se despediam.

À minha esposa e companheira, Elis, e aos nossos filhos, Heitor e Maria Vitória, pilares aos quais me uni para construção do amor. Agradeço pela compreensão e apoio essenciais à execução desse projeto.

RESUMO

Os mecanorreceptores são responsáveis pela codificação sensorial de sinais que informam a percepção cognitiva da força, posicionamento, movimento, velocidade e direção a que se encontra submetida a articulação, contribuindo de forma indispensável para a homeostase articular. O presente trabalho tem como objetivo quantificar os elementos neurais no ligamento cruzado posterior (LCP) em joelhos hígidos e com osteoartrose primária. Foram estudados 25 LCPs de cadáveres de ambos os sexos com média de idade de 59,8 anos \pm 24,4 anos (13 a 92 anos) e de 15 LCPs de indivíduos de ambos os sexos com média de idade de 71,1 anos \pm 8,4 anos (57 a 87 anos) com osteoartrose primária do joelho submetidos a artroplastia total do joelho. Foi realizada a quantificação da área dos elementos neurais identificados em cortes histológicos corados com técnica de imunohistoquímica anti-S100. A média geral da área dos elementos neurais foi de 0,96% \pm 0,67%, sendo no grupo cadáver de 1,02% \pm 0,67% e no grupo osteoartrose de 0,80% \pm 0,64%. Na comparação entre os grupos, indivíduos acometidos por osteoartrose apresentaram uma redução na quantificação dos elementos neurais em relação aos indivíduos sem morbidade articular do grupo cadáver ($p < 0,05$). Não se observou correlação entre a quantificação dos elementos neurais e a idade dos indivíduos estudados em nenhum dos dois grupos ($p > 0,05$). Não se observou diferença na quantificação dos elementos neurais entre os sexos no grupo cadáver ($p = 0,766$). No grupo osteoartrose observou-se uma diminuição estatisticamente significativa na quantificação dos elementos neurais no sexo masculino em relação ao feminino ($p = 0,003$). No grupo osteoartrose não houve diferença na quantificação dos elementos neurais nos joelhos com alinhamento varo ou valgo ($p = 0,847$). Conclui-se que na amostra estudada há uma redução na quantificação dos elementos neurais no LCP de indivíduos acometidos por osteoartrose. A idade não apresenta correlação com a quantificação dos elementos neurais no LCP em indivíduos com osteoartrose ou com joelho hígido. Não há diferença entre os sexos na quantificação dos elementos neurais no LCP nos joelhos hígidos, mas nos joelhos com osteoartrose há uma diminuição na quantificação dos elementos neurais nos indivíduos do sexo masculino. Não há diferença na quantificação dos elementos neurais entre os joelhos com alinhamento varo ou valgo nos casos de osteoartrose.

Palavras-chave: Ligamento Cruzado Posterior. Mecanorreceptores. Tecido Neural. Imuno-Histoquímica. Osteoartrose.

ABSTRACT

Mechanoreceptors are responsible for sensory coding of signals that inform the cognitive perception of the force, positioning, movement, velocity and direction to which the joint is submitted, providing an indispensable contribution to joint homeostasis. The aim of the present study was to quantify neural elements in the posterior cruciate ligament (PCL) of healthy knees and those with primary osteoarthritis. A total of 25 PCLs were studied from cadavers of both sexes with mean age of 59.8 years \pm 24.4 years (13 to 92 years) and 15 PCLs from individuals of both sexes with average age of 71.1 years \pm 8.4 years (57 to 87 years) with primary osteoarthritis of the knee submitted to total joint replacement. The area of neural elements identified in histological sections using the anti-S100 immunohistochemical technique was quantified. The overall average of the neural element area was 0.96% \pm 0.67%, with the cadaver and osteoarthrosis groups obtaining 1.02% \pm 0.67% and 0.80% \pm 0.64%, respectively. Intergroup comparison reveals that individuals with osteoarthritis exhibited a decrease in neural element quantification in relation to those with no joint morbidity in the cadaver group ($p < 0.05$). No correlation was observed between neural element quantification and the age of the individuals studied in either of the groups ($p > 0.05$). No difference was found in neural element quantification between sexes in the cadaver group ($p = 0.766$). The osteoarthritis group exhibited a statistically significant decline in neural element quantification in men when compared to women ($p = 0.003$). The osteoarthritis group displayed no difference in neural element quantification in the knees with varus or valgus alignment ($p = 0.847$). The sample studied exhibited a decrease in neural element quantification in the PCL of individuals with osteoarthritis. Age showed no correlation between neural element quantification in the PCL of individuals with osteoarthritis and healthy knees. Nor was there a difference between sexes in neural element quantification of PCL in healthy knees, but in knees with osteoarthritis, neural element quantification declined in men. There was no difference in neural element quantification between knees with varus or valgus alignment in cases of osteoarthritis.

Keywords: Posterior Cruciate Ligament. Mechanoreceptors. Nerve Tissue. Immunohistochemistry. Osteoarthritis.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | – Suprimento sanguíneo do LCP..... | 19 |
| Figura 2 | – Inervação do LCP..... | 20 |
| Figura 3 | – Ilustração do corte de preparação do espécime de LCP para o estudo histológico..... | 36 |
| Figura 4 | – Fotomicrografia do ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose nº 03..... | 37 |
| Figura 5 | – Fotomicrografia do ligamento cruzado posterior do caso cadáver nº 12..... | 38 |
| Figura 6 | – Representação da técnica de leitura das lâminas coradas com imunohistoquímica para pesquisa de elementos neurais..... | 39 |
| Figura 7 | – Captura de imagem da microscopia do ligamento cruzado posterior do caso cadáver nº15..... | 40 |
| Figura 8 | – Captura de imagem da microscopia do ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose nº 15..... | 40 |
| Figura 9 | – Seleção a “mão livre” da área correspondente aos elementos neurais no ligamento cruzado posterior do caso cadáver nº 15..... | 42 |
| Figura 10 | – Seleção a “mão livre” da área correspondente aos elementos neurais no ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose nº 15..... | 42 |
| Figura 11 | – Histograma com contagem dos pixels correspondentes aos elementos neurais selecionados na imagem nº 01 do caso cadáver nº 15..... | 43 |
| Figura 12 | – Histograma com contagem dos pixels correspondentes aos elementos neurais selecionados na imagem nº 01 do caso osteoartrose nº 15..... | 43 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|------------|--|----|
| Gráfico 1 | – Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao sexo e ao grupo..... | 50 |
| Gráfico 2 | – Dispersão entre idade e quantidade de campos de microscopia obtidas por indivíduo no grupo cadáver..... | 51 |
| Gráfico 3 | – Dispersão entre idade e quantidade de campos de microscopia obtidas por indivíduo no grupo osteoartrose..... | 52 |
| Gráfico 4 | – Dispersão entre idade e a quantificação da área dos elementos neurais no grupo cadáver..... | 52 |
| Gráfico 5 | – Dispersão entre idade e a quantificação da área dos elementos neurais no grupo osteoartrose..... | 53 |
| Gráfico 6 | – Média da quantidade de campos de microscopia com IC de 95% em relação ao grupo..... | 54 |
| Gráfico 7 | – Médias das áreas dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao grupo..... | 55 |
| Gráfico 8 | – Média da quantidade de campos de microscopia com IC de 95% nos casos acima de 60 anos em relação ao grupo..... | 56 |
| Gráfico 9 | – Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em indivíduos acima de 60 anos em relação ao grupo..... | 57 |
| Gráfico 10 | – Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao alinhamento do joelho no grupo osteoartrose..... | 58 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabela 1 | – Distribuição da amostra por idade e sexo..... | 47 |
| Tabela 2 | – Quantificação da área (%) dos elementos neurais nas imagens dos campos de microscopia..... | 48 |
| Tabela 3 | – Quantidade de campos de microscopia em relação ao sexo..... | 48 |
| Tabela 4 | – Área dos elementos neurais (%) em relação ao sexo no grupo cadáver..... | 49 |
| Tabela 5 | – Área dos elementos neurais (%) em ao sexo no grupo osteoartrose..... | 49 |
| Tabela 6 | – Comparações Post-Hoc da interação da área dos elementos neurais para diferenças entre grupo e sexo..... | 50 |
| Tabela 7 | – Quantidade de campos de microscopia por indivíduo..... | 53 |
| Tabela 8 | – Área dos elementos neurais (%) por grupo..... | 54 |
| Tabela 9 | – Quantidade de campos de microscopia por indivíduo nos casos acima de 60 anos para ambos os grupos..... | 55 |
| Tabela 10 | – Área dos elementos neurais (%) em indivíduos acima de 60 anos para ambos os grupos..... | 56 |
| Tabela 11 | – Área dos elementos neurais (%) em relação ao alinhamento do joelho no grupo osteoartrose..... | 57 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ANOVA | <i>Analysis of Variance</i> |
| ATJ | Artroplastia Total do Joelho |
| ATJ-CR | Artroplastia Total do Joelho - <i>Cruciate-retaining</i> (CR) |
| ATJ-PS | Artroplastia Total do Joelho - <i>Posterior-Stabilized</i> (PS) |
| CE | Ceará |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CPU | <i>Central Processing Unit</i> |
| DAB | Diaminobenzidina |
| GIMP | <i>GNU Image Manipulation Program</i> |
| HD | <i>High-Definition</i> |
| HE | Hematoxilina-Eosina |
| HRP | <i>Horseradish peroxidase</i> |
| IBM | <i>International Business Machines</i> |
| IC | Intervalo de Confiança |
| JPEG | <i>Joint Photographics Experts Group</i> |
| LCA | Ligamento Cruzado Anterior |
| LCP | Ligamento Cruzado Posterior |
| LI | Limite Inferior |
| LS | Limite Superior |
| NFP | <i>Neurofilament Protein</i> |
| PBS | <i>Phosphate Buffered Saline</i> |
| Prof. | Professor |
| RAM | <i>Random Access Memory</i> |
| RGB | <i>Red</i> (vermelho), <i>Green</i> (verde) e <i>Blue</i> (azul) |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| SVO | Serviço de Verificação de Óbitos |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TIFF | <i>Tagged Image File Format</i> |
| USB | <i>Universal Serial Bus</i> |
| vs | Versus |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-----------------|--------------------------|
| % | Porcentagem |
| ± | Mais ou menos |
| ® | Marca registrada |
| ° | Grau (angular) |
| °C | Graus Celsius |
| µm | Micrômetro |
| cm | Centímetros |
| GB | <i>Gigabyte</i> |
| GHz | Gigahertz |
| mm | Milímetro |
| mM | Milimol |
| N | Newton |
| N/mm | Newton por milímetro |
| nm | Nanômetro |
| nm ² | Nanômetro quadrado |
| pH | Potencial Hidrogeniônico |
| ppp | Pontos por polegada |
| ™ | <i>Trade Mark</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 16 |
| 2.1 | Objetivo geral..... | 16 |
| 2.2 | Objetivos específicos..... | 16 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA..... | 17 |
| 3.1 | Bases anatômicas e biomecânicas do ligamento cruzado posterior do joelho..... | 17 |
| 3.2 | Propriocepção..... | 21 |
| 3.2 | Terminações nervosas articulares..... | 24 |
| 3.4 | Alterações ultraestruturais no LCP com o envelhecimento e na osteoartrose..... | 27 |
| 3.5 | Elementos neurais no ligamento cruzado posterior do joelho..... | 29 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS..... | 34 |
| 4.1 | População..... | 34 |
| 4.2 | Estudo do LCP..... | 35 |
| 4.2.1 | <i>Coleta no cadáver.....</i> | 35 |
| 4.2.2 | <i>Coleta no paciente submetido a ATJ.....</i> | 36 |
| 4.2.3 | <i>Histotécnica e análise histológica.....</i> | 36 |
| 4.2.3.1 | <i>Quantificação dos elementos neurais.....</i> | 39 |
| 4.3 | Levantamento de dados..... | 44 |
| 4.3.1 | <i>Definição das variáveis.....</i> | 44 |
| 4.3.1.1 | <i>Idade.....</i> | 44 |
| 4.3.1.2 | <i>Sexo.....</i> | 44 |
| 4.3.1.3 | <i>Elementos neurais.....</i> | 44 |
| 4.3.1.4 | <i>Deformidade angular.....</i> | 44 |
| 4.4 | Método de análise..... | 45 |
| 4.5 | Considerações éticas..... | 45 |
| 5 | RESULTADOS..... | 47 |
| 5.1 | Análise da variável sexo..... | 48 |
| 5.2 | Análise da variável idade..... | 51 |
| 5.3 | Comparação entre os grupos cadáver e osteoartrose..... | 53 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.4 | Análise do alinhamento do joelho no grupo osteoartrose..... | 57 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 59 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 65 |
| | REFERÊNCIAS..... | 66 |
| | APÊNDICE A – TCLE..... | 79 |
| | APÊNDICE B – TCLE..... | 82 |
| | APÊNDICE C – TABELA DE DADOS COLETADOS..... | 85 |
| | ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI..... | 97 |
| | ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DE BARBALHA-CE..... | 98 |
| | ANEXO C – PARECER DO CEP..... | 99 |

1 INTRODUÇÃO

Os mecanorreceptores são responsáveis pela detecção da deformação dos tecidos periarticulares e pela codificação sensorial de sinais que informam a respeito de forças articulares intrínsecas e extrínsecas. Estes sinais oferecem a percepção cognitiva da força, posicionamento, movimento, velocidade e direção a que se encontra submetida a articulação, contribuindo de forma indispensável para a homeostase articular (ASHTON-MILLER *et al.*, 2001; SWANIK *et al.*, 2006; TAYLOR *et al.*, 2009; HAN *et al.*, 2016; WODOWSKI *et al.*, 2016).

A influência da propriocepção nas lesões articulares varia de acordo com a fase da lesão, se aguda ou crônica. O arco reflexo protetor iniciado nos mecanorreceptores responsáveis pela propriocepção ocorre muito mais rapidamente que o arco reflexo iniciado nos receptores para dor. Sendo assim, a propriocepção parece ser mais importante que a sensação dolorosa na prevenção das lesões articulares agudas (BARRACK e SKINNER, 1990). Já na fase crônica o déficit proprioceptivo contribui com o fator etiológico subjacente levando ao trauma repetitivo e cumulativo (SWANIK *et al.*, 2006), com a perda da sensibilidade proprioceptiva causando alterações no padrão da marcha e sobrecarga da articulação (BARRETT, COBB e BENTLEY, 1991).

É percebida, particularmente com respeito a articulação do joelho, a influência e a inter-relação entre as alterações degenerativas articulares e a capacidade proprioceptiva, sendo cogitada inclusive a relação causal entre estes dois aspectos concorrentes de um mesmo processo mórbido, a osteoartrose (BARRACK *et al.*, 1983; SKINNER *et al.*, 1984; BARRETT, COBB e BENTLEY, 1991; CLARK, MACDONALD e SUTHERLAND, 1996; JEROSCH, SCHMIDT e PRYMKA, 1997; FUCHS, THORWESTEN e NIEWERTH, 1999; KORALEWICZ e ENGH, 2000; LUND *et al.*, 2008; WODOWSKI *et al.*, 2016; YOON *et al.*, 2017). É observado, ainda, o declínio na capacidade proprioceptiva com o processo de envelhecimento, o que também tem importante relevância quando se observa a doença articular degenerativa, caracteristicamente incidente nas faixas etárias mais avançadas (SKINNER, BARRACK e COOK, 1984; BARRETT, COBB e BENTLEY, 1991; COLLIER *et al.*, 2004; RIBEIRO e OLIVEIRA, 2010; WODOWSKI *et al.*, 2016; FERLINC *et al.*, 2019).

A osteoartrose é marcada por frouxidão capsuloligamentar, perda de cartilagem articular, deformidade óssea e desalinhamento do membro, fatores que fortemente influenciam a perda da sensibilidade proprioceptiva (ISSAC *et al.*, 2007; FELSON *et al.*, 2009; GSTOETTNER *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2014; THEWLIS *et al.*, 2014; WODOWSKI *et al.*, 2016). A substituição articular através da artroplastia, com o objetivo de restaurar o alinhamento do membro, o balanço de tecidos moles e a estabilidade articular, tem levado a sensibilidade proprioceptiva a um nível intermediário entre o estado de doença e o normal (BARRETT, COBB e BENTLEY, 1991; PAP *et al.*, 2000; SWANIK, LEPHART e RUBASH, 2004; VAHTRIK *et al.*, 2012; ISHII *et al.*, 2013).

Os joelhos com capacidade proprioceptiva mais acurada podem se relacionar com a carga aplicada de forma mais fisiológica, o que pode ser importante na prevenção da soltura e desgaste dos implantes da artroplastia (BARRETT, COBB e BENTLEY, 1991). Diversos estudos tem examinado a diferença na capacidade proprioceptiva após a artroplastia total de joelho (ATJ) e comparado os resultados das várias técnicas de reconstrução articular, particularmente a preservação ou não do ligamento cruzado posterior (LCP), acreditando que esta estrutura tem importante função proprioceptiva (FARIS, OTIS e MANOUEL, 1988; BARRETT, COBB e BENTLEY, 1993; SIMMONS *et al.*, 1996; SWANIK, LEPHART e RUBASH, 2004; BAUMANN *et al.*; 2017; CHO *et al.*, 2016). Benefícios com a preservação do LCP não têm sido consistentemente demonstrados. Isto pode estar relacionado a redução na população de mecanorreceptores que ocorre normalmente com o avançar da idade e de forma mais acelerada ainda na osteoartrose do joelho (FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; SWANIK *et al.*, 2006; VANDEKERCKHOVE *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2016; ÇABUK *et al.*, 2017; MARCZAK *et al.*; 2017; LONGO *et al.*, 2018).

Pelo exposto, fica evidente que o conhecimento das características dos elementos neurais do LCP, embora discutido sob alguns aspectos na literatura, carece de informações, particularmente sob a perspectiva da compreensão da estabilidade dinâmica do joelho e do papel proprioceptivo do LCP. Torna-se necessário compreender melhor a influencia da osteoartrose e do envelhecimento sobre os elementos neurais no LCP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Quantificar os elementos neurais no LCP do joelho em indivíduos sem morbidade articular em diferentes idades e em indivíduos com osteoartrose primária do joelho.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar se há uma diminuição na quantificação dos elementos neurais no LCP do joelho com o avançar da idade;
- Comparar se a quantificação dos elementos neurais no LCP do joelho difere entre os sexos masculino e feminino;
- Comparar se a quantificação dos elementos neurais no LCP do joelho de indivíduos com osteoartrose difere dos indivíduos hígidos sem morbidade articular;
- Verificar nos indivíduos com osteoartrose se há associação entre o alinhamento do membro em varo, valgo ou neutro e a quantificação dos elementos neurais no LCP do joelho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Bases anatômicas e biomecânicas do ligamento cruzado posterior do joelho

O ligamento cruzado posterior do joelho é uma estrutura intracapsular, portanto intra-articular, porém extrassinovial, uma vez que o tecido sinovial é refletido da cápsula posterior e o reveste nas suas porções medial, lateral e anterior. Constituído por fibras colágenas orientadas longitudinalmente, apresenta dimensões aproximadas de 38 mm de comprimento e 11 mm de diâmetro na sua porção média, sua região mais estreita, alargando-se nas suas inserções proximal e distal, onde apresenta uma área aproximadamente três vezes maior que na sua porção média. Este ligamento se origina na região do sulco intercondilar do fêmur em uma orientação médio-lateral, numa área ampla, côncava e semicircular na porção anterior da parede lateral do côndilo femoral medial a aproximadamente 3,0 mm da margem da cartilagem articular. Já na tíbia, a sua inserção ocorre na fossa do LCP, uma depressão situada aproximadamente 1,0 a 1,5 cm inferior a borda tibial posterior entre os platôs medial e lateral, em uma orientação anteroposterior, de forma que as fibras mediais da tíbia se inserem posteriormente no fêmur e as fibras laterais da tíbia se inserem anteriormente no fêmur (KENNEDY e GRAINGER, 1967; GIRGIS, MARSHALL e MONAJEM 1975; GOLLEHON, TORZILLI e WARREN, 1987; VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989; HARNER *et al.*, 1995; CLARKE *et al.*, 2006; BOWMAN e SEKIYA, 2010; FANELLI, BECK e EDSON, 2010; KATO *et al.*, 2018; ARTHUR *et al.*, 2020).

A estrutura ligamentar posterior do joelho pode ser entendida como um complexo ligamentar constituído por três elementos: o ligamento cruzado posterior propriamente dito, constituído por duas bandas distintas, mas inseparáveis, representadas pela banda anterolateral e a banda posteromedial; e os ligamentos meniscofemorais. Embora seja tema de controvérsias, classicamente descreve-se que as fibras da banda anterolateral mostram-se relaxadas com a extensão do joelho e tensas com o aumento da flexão articular. Já as fibras da banda posteromedial revelam-se mais próximas a um padrão quase isométrico, ficando levemente mais tensas com a extensão do joelho. Os ligamentos meniscofemorais são duas estruturas com incidência bastante variável. Dirigem-se do corno posterior do menisco lateral à parede lateral do côndilo femoral medial no recesso intercondilar, sendo observado um anterior ao LCP, o ligamento meniscofemoral anterior ou de Humphrey, com presença isolada

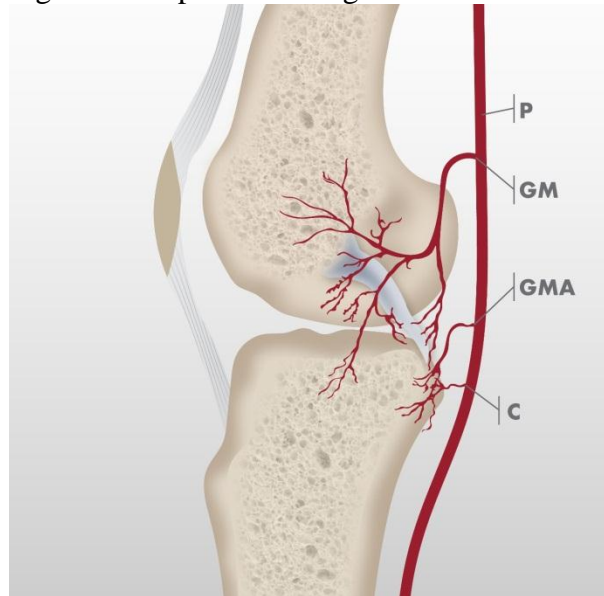
que varia amplamente de 4% a 71% dos joelhos; e um posterior ao LCP, o ligamento meniscofemoral posterior ou de Wrisberg, com presença também amplamente variável de 8% a 35% dos joelhos. Ambos os ligamentos meniscofemorais estão presentes juntos em 6% a 88% dos joelhos. Eles podem contribuir com até 40% do volume total do complexo ligamentar e com até 19% da resistência máxima do LCP (VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989; HARNER *et al.*, 1995; VELTRI *et al.*, 1995; MAKRIS *et al.*, 2000; AMATUZZI *et al.*, 2004; AMATUZZI e PACHECO, 2004; CLARKE *et al.*, 2006; PAPANNAGARI *et al.*, 2007; ANDERSON *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2014; ARTHUR *et al.*, 2020).

Observa-se que o LCP encontra-se numa posição vertical no plano frontal e angulado de 30° a 45° no plano sagital, dependendo do ângulo de flexão do joelho, estando mais vertical em extensão e mais horizontal em flexão (VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989). Descreve-se uma rigidez linear de 204 ± 49 N/mm e uma resistência máxima de 1627 ± 491 N (KENNEDY *et al.*, 1976). Configura-se no restritor primário da posteriorização da tibia sob o fêmur, responsável por 90 a 95% da restrição à carga posterior aplicada à tibia. Embora seja evidente que o LCP tenha papel na estabilização posterior ao longo de todo o arco de movimento funcional do joelho é provável que sua ação seja mais intensa nos ângulos de flexão mais elevados (60 a 120°) (ARTHUR *et al.*, 2020). Aos 30° de flexão o LCP se encontra livre de tensão. Com o aumento da flexão ocorre um aumento progressivo da tensão no ligamento, alcançando o máximo com a flexão completa do joelho. A tensão no LCP aumenta também com a rotação interna da tibia. Discute-se, ainda, que o LCP tem um papel secundário na estabilidade rotacional e estabilidade médio-lateral do joelho. Os ligamentos meniscofemorais, por sua vez, agem quando com o joelho em flexão o côndilo femoral se anterioriza em relação ao platô tibial. Nesta situação ocorre o tensionamento dos ligamentos meniscofemorais que tracionam o corno posterior do menisco lateral em direção anterior e medial, contrabalanceando a ação do músculo poplíteo, cujas fibras inseridas posterolateralmente no menisco lateral tracionam-no posteriormente com a flexão do joelho (HELLER e LANGMAN, 1964; BUTLER, NOYES e GROOD, 1980; VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989; ARTHUR *et al.*, 2020).

O suprimento sanguíneo do LCP deriva principalmente da artéria genicular média, um ramo articular da artéria poplíteia. A porção superior do ligamento e sua cobertura sinovial anterior são irrigadas pelo ramo proximal da artéria genicular média e por ramos colaterais. Já as porções inferior e média do ligamento, bem como os ligamentos meniscofemorais, são

irrigados por ramos que o circundam ao longo das superfícies posterior, lateral, medial e anterior bem como por ramos capsulares posteriores (da artéria poplítea e da artéria genicular inferior) e por pequenos ramos recorrentes da artéria genicular média oriundos da porção distal do ligamento cruzado anterior (LCA). Durante seu curso essa rica rede arterial emite pequenos ramos que atravessam o tecido sinovial e formam um plexo vascular que reveste o LCP e adentra o tecido ligamentar para fazer anastomose com os pequenos vasos que se dispõem paralelos às fibras colágenas do ligamento (SCAPINELLI, 1997; CLARKE *et al.*, 2006; ARTHUR *et al.*, 2020) (Figura 1).

Figura 1 - Suprimento sanguíneo do LCP.

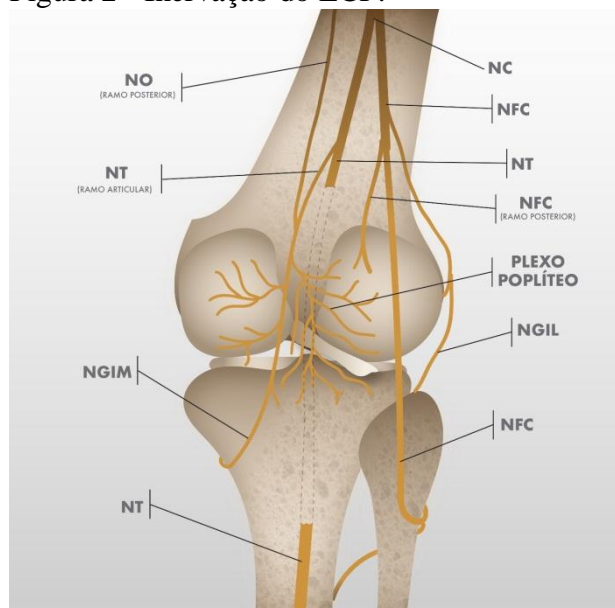


P - Artéria poplítea; GM - Artéria genicular média; GMA - Artéria genicular média acessória; C - Artérias capsulares. Fonte: Elaborado pelo autor baseado em Scapinelli (1997).

Um dos principais nervos do joelho é o nervo articular posterior. Importante ramo do nervo tibial posterior, origina-se em um nível variável acima do joelho ou na fossa poplítea. Após sua emergência ele cursa lateralmente ao redor da artéria e veias poplíteas e descende até o plexo poplíteo. Outra estrutura que contribui para a formação deste plexo é a porção terminal do nervo obturador. Este nervo articular, que acompanha a artéria femoral até a fossa poplítea, geralmente emerge da divisão posterior do nervo obturador. Ocasionalmente, entretanto, ele se forma da divisão anterior do nervo obturador ou de uma anastomose entre ramos articulares da divisão anterior do nervo obturador e do nervo safeno (GARDNER,

1948; KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989; HORNER e DELLON, 1994; CLARKE *et al.*, 2006; RUNGE *et al.*, 2017; ROBERTS, STOUT e DREYFUSS, 2019; ARTHUR *et al.*, 2020). O plexo poplíteo acompanha e supre inervação para a artéria e veias poplíteas, bem como inerva o ligamento poplíteo oblíquo e a cápsula articular posterior do joelho. As fibras do ramo posterior do nervo obturador inervam principalmente a região superomedial da cápsula posterior do joelho (GARDNER, 1948; TRAN *et al.*, 2019). Já o nervo tibial inerva todo o aspecto posterior da cápsula articular através do seu ramo inferior; ou o terço proximal da cápsula através do seu ramo superior e os dois terços distais da cápsula articular através do seu ramo inferior (TRAN *et al.*, 2019). O plexo poplíteo também inerva estruturas intra-articulares, incluindo porções periféricas dos meniscos e o ligamento cruzado posterior com seu tecido sinovial circunjacente (GARDNER, 1948; KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; VAN DOMMELEN e FOWLER, 1989; HORNER e DELLON, 1994; CLARKE *et al.*, 2006; ROBERTS, STOUT e DREYFUSS, 2019; ARTHUR *et al.*, 2020).

Figura 2 - Inervação do LCP.



NC - Nervo ciático; NFC - Nervo fibular comum; NGIL - Nervo genicular inferior lateral; NGIM - Nervo genicular inferior medial; NO - Nervo obturatório; NT - Nervo tibial. Fonte: Elaborado pelo autor baseado em Roberts, Stout e Dreyfuss (2019).

Do ponto de vista ultraestrutural o LCP é constituído por fibras colágenas em um arranjo de distribuição descrito como em paralelo (NEURATH *et al.*, 1991) mas também multidirecional ao longo da estrutura ligamentar, vasos intrínsecos, poucos fibroblastos e fibrócitos (HARNER *et al.*, 1995; SARGON, DORAL e ATAY, 2004). Fibras colágenas densas grossas e finas encontram-se entremeadas por muitas fibras de oxilatan (SARGON, DORAL e ATAY, 2004). O estudo de Baek *et al.* (1998) evidenciou que as fibras colágenas no LCP apresentam diâmetro mais calibroso na sua região proximal ($90,4 \pm 29,6$ nm) em relação as regiões média ($75,1 \pm 28,3$ nm) e distal ($60,8 \pm 19,9$ nm), reforçando os achados de Harner *et al.* (1995) que encontraram uma média decrescente do diâmetro das fibras colágenas do LCP de 10027 nm^2 proximalmente para 6313 nm^2 distalmente.

3.2 Propriocepção

A movimentação é parte essencial e fundamental para as atividades cotidianas da vida humana. Para tanto, é crítica a realização de movimentos coordenados e precisos para o sucesso na execução das mais diversas tarefas. Uma função neurológica fundamental neste cenário é a cinestesia (BASTIAN, 1887) ou propriocepção (SHERRINGTON, 1906), termos atualmente usados como sinônimos, que informam sobre o senso de movimentação e posição articular bem como sobre o senso de força, tensão e esforço muscular (BASTIAN, 1887; SHERRINGTON, 1906; TAYLOR, 2009; HAN *et al.*, 2016).

Embora a propriocepção possa ser entendida como um sentido, assim como os sentidos da visão, audição, tato, paladar e olfato, diferente destes, que fornecem informações sobre o mundo exterior, a propriocepção comunica informações sobre o corpo em si e sobre a relação das partes do corpo (TAYLOR, 2009).

O senso de movimento articular, ou senso de movimento, é o processo pelo qual se percebe o movimento de partes do corpo em relação a outras partes. Inclui detecção do movimento e percepção de sua direção, velocidade, distância e duração. Tanto os movimentos passivos, gerados por forças externas, quanto os ativos, gerados pela ação muscular, são percebidos. O senso de posição articular, ou senso de posição, é o processo no qual se percebe a posição de parte do corpo em relação a outra. As posições relativas podem ser percebidas estando as partes em repouso bem como quando são mantidas em posição pela contração muscular (TAYLOR, 2009).

O senso de força ou tensão é o processo pelo qual se percebe as forças musculares geradas, enquanto o senso de esforço se refere a percepção da força da contração muscular relativa a força total do músculo. Ambos os sinais são usados na percepção das forças aplicadas e em julgar a sua carga (TAYLOR, 2009).

Assim como os sentidos básicos já citados, a propriocepção requer a estimulação de receptores próprios. Receptores sensoriais dos músculos, articulações e pele estão envolvidos na propriocepção (TAYLOR, 2009).

Nos músculos os principais receptores proprioceptivos são os fusos neuromusculares e os órgãos neurotendinosos de Golgi. Cada fuso é constituído por uma cápsula conjuntiva que envolve de duas a dez pequenas fibras estriadas denominadas fibras intrafusais. O fuso recebe fibras nervosas sensitivas que se enrolam em torno da região equatorial não contrátil das fibras intrafusais, constituindo as terminações anuloespirais. Recebe, ainda, inervação motora de fibras nervosas dos motoneurônios gama, que promove a contração das regiões polares contráteis das fibras estriadas intrafusais. A interpretação dos sinais originados nos fusos neuromusculares durante a contração muscular é complexa. A tensão e o comprimento das fibras intrafusais aumentam quando o músculo é tracionado, como por exemplo, por ação da gravidade. O alongamento destas fibras causa deformação mecânica das terminações nervosas anuloespirais originando impulsos nervosos. Por outro lado, o comprimento das fibras diminui quando o músculo se contrai. Faz-se, portanto, fundamental a inervação motora promovida pelos motoneurônios gama ao fuso neuromuscular, promovendo a contração das fibras musculares estriadas intrafusais, tornando-o mais sensível a contração muscular. Por esse mecanismo o sistema nervoso central pode regular a sensibilidade dos fusos neuromusculares, o que é importante para a regulação do tônus muscular, já que a ausência desse fenômeno faria o fuso perder sua tensão logo no início da contração muscular e ser desativado (MACHADO e HAERTEL, 2006; TAYLOR, 2009).

Os órgãos neurotendinosos de Golgi, estruturas capsuladas constituídas de fascículos tendinosos envolvidos por fibras nervosas aferentes, são ativados pelo estiramento do tendão, o que ocorre tanto pela tração passiva do músculo quanto pela contração muscular. Eles informam ao sistema nervoso central sobre a tensão exercida pelos músculos em suas inserções tendinosas e permitem assim uma avaliação da força muscular que está sendo exercida (MACHADO e HAERTEL, 2006; TAYLOR, 2009).

Na pele os receptores mais diretamente envolvidos na propriocepção são os receptores de adaptação lenta tipo II (SAII). Eles são ativados em resposta ao estiramento da pele em direções específicas. Assim, por exemplo, podem sinalizar mudanças no ângulo articular quando a pele é estirada sobre um lado da articulação e comprimida sobre o outro lado (TAYLOR, 2009).

Nas diferentes articulações, estão presentes mecanorreceptores nas mais diversas estruturas periarticulares, capsuloligamentares e fibrocartilagens como meniscos, *labrum* acetabular, fibrocartilagem triangular do punho e discos intervertebrais (KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; SCHULTZ *et al.*, 1984; ASSIMAKOPOULOS *et al.*, 1992; MCLAIN e PICKAR, 1998; VILENSKY *et al.*, 2002; CAVALCANTE, RODRIGUES e MATTAR JR, 2004; MORAES *et al.*, 2008; DIMITROULIAS *et al.*, 2010; MORAES *et al.*, 2011; PINHEIRO JR, 2015; REIN *et al.*, 2015; ÇABUK e ÇABUK, 2016; ARIEL DE LIMA *et al.*, 2019).

Sinais neurais de todos esses receptores (músculos, pele e articulações) envolvidos na sensibilidade proprioceptiva trafegam por suas vias aferentes para se projetarem no sistema nervoso central, incluindo o córtex cerebral, onde serão processados (TAYLOR, 2009). Uma característica da propriocepção é que não compreende simplesmente uma recepção passiva de um sinal sensorial. Mais que isso, ela é moldada pela memória e o aprendizado. A percepção da posição do corpo e dos movimentos no espaço tridimensional, e em geral o desempenho proprioceptivo, é determinado pela qualidade da informação proprioceptiva bem como da habilidade proprioceptiva individual (HAN *et al.*, 2016). Assim, a propriocepção pode ser entendida como a habilidade individual para integrar os sinais sensoriais dos mecanorreceptores e desta forma determinar a posição e o movimento dos segmentos corporais no espaço. Ou seja, não é meramente uma propriedade fisiológica, é também uma propriedade neuropsíquica, uma vez que os receptores fornecem as informações ao cérebro para que o mesmo processe e use os dados de acordo com os aspectos da memória e do aprendizado (HAN *et al.*, 2016). Se assim não fosse e a propriocepção envolvesse apenas a porção aferente do sistema, ou seja, os sinais disparados nos receptores, ela não poderia ser treinada, uma vez que não há como treinar um sinal (ASHTON-MILLER *et al.*, 2001; PIVA *et al.*, 2010; RIBEIRO e OLIVEIRA, 2010; GSTOETTNER *et al.*, 2011; FERLINC *et al.*, 2019).

3.3 Terminações nervosas articulares

As articulações sinoviais, como pontuado anteriormente, possuem terminações nervosas que compõem um sistema sensorial hábil a detectar não apenas estímulos nocivos, mas também a informar o sistema nervoso central sobre a velocidade, aceleração, posição e direção dos movimentos, ou seja, terminações nervosas envolvidas no processo proprioceptivo (KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; SCHULTZ *et al.*, 1984; JOHANSSON, 1991; ASSIMAKOPOULOS *et al.*, 1992; MCLAIN e PICKAR, 1998; VILENSKY *et al.*, 2002; CAVALCANTE, RODRIGUES e MATTAR JR, 2004; MORAES *et al.*, 2008; DIMITROULIAS *et al.*, 2010; MORAES *et al.*, 2011; PINHEIRO JR, 2015; REIN *et al.*, 2015; ÇABUK e ÇABUK, 2016; ARIEL DE LIMA *et al.*, 2019). Há décadas estudos histológicos vem sendo realizados com tecidos articulares do joelho no intuito de identificar e caracterizar as terminações nervosas sensitivas nas mais diversas regiões desta articulação (GARDNER, 1948; KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; SCHULTZ *et al.*, 1984; ZIMNY, SCHUTTE e DABEZIES, 1986; JOHANSSON, 1991; JOHANSSON, SJÖLANDER e SOJKA, 1991a; JOHANSSON, SJÖLANDER e SOJKA, 1991b; KATONIS *et al.*, 1991; FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; DEL VALLE *et al.*, 1998; NELISSEN e HOGENDOORN, 2001; MORENO *et al.*, 2005; MULLAJI *et al.*, 2008; MIHALKO *et al.*, 2011; ZHANG e MIHALKO, 2012; COLLEONI *et al.*, 2013; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015; ÇABUK e ÇABUK, 2016; ÇABUK *et al.*, 2017; MARCZAK *et al.*; 2017; ARIEL DE LIMA *et al.*, 2019).

Baseado na classificação de Freeman e Wyke (1967) modificada por Hagert (2008) é possível identificar cinco tipos de terminações nervosas, considerando os aspectos morfológicos e o tamanho das estruturas nervosas (ZIMNY, SCHUTTE e DABEZIES, 1986; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015; ÇABUK *et al.*, 2017; ARIEL DE LIMA, 2019):

- a) Tipo I (corpúsculos de Ruffini): são terminações de adaptação lenta e baixo limiar mecânico que podem sinalizar a pressão intra-articular, a posição articular estática, mudança na velocidade e a amplitude de movimento. São encapsulados e apresentam forma globular ou ovoide com dimensões aproximadas de 100x40 micrômetros (FREEMAN e WYKE, 1967; HAGERT, 2008; ÇABUK *et al.*, 2017);

- b) Tipo II (corpúsculos de Pacini): são terminações de baixo limiar e adaptação rápida que são responsáveis por sinalizar a aceleração e desaceleração articular. São encapsulados e apresentam forma cônica ou alongada assumindo aspecto lamelar tipo “casca de cebola” com dimensões aproximadas descritas de 280x120 micrômetros (FREEMAN e WYKE, 1967) a 20-50 micrômetros (HAGERT, 2008);
- c) Tipo III (corpúsculos de Golgi): são terminações nervosas de alto limiar e adaptação lenta que podem informar a tensão dos ligamentos quando a articulação está nos extremos do arco de movimento. São encapsulados e fusiformes com dimensões aproximadas de 600x100 micrômetros (FREEMAN e WYKE, 1967; HAGERT, 2008; ÇABUK *et al.*, 2017);
- d) Tipo IV (terminações nervosas livres): são receptores de alto limiar que se tornam ativados quando são submetidos a deformação mecânica anormal bem como em processos inflamatórios articulares e na osteartrose. São terminações indiferenciadas não corpusculares com função nociceptora e dimensões que variam de 0,5 a 5,0 micrômetros (FREEMAN e WYKE, 1967; HAGERT, 2008; ÇABUK *et al.*, 2017);
- e) Tipo V (terminações não classificadas): são terminações que não podem ser classificadas em nenhuma das outras categorias descritas, com tamanhos, aparências e grau de encapsulamento variados (HAGERT, 2008; ÇABUK *et al.*, 2017).

Para o estudo das terminações nervosas nos tecidos articulares inúmeras técnicas histológicas tem sido realizadas. Em diversas pesquisas foram utilizados sais de ouro e prata para coloração e identificação das terminações nervosas. Porém, com estas técnicas, além dos tecidos neurais ocorre a coloração de outras estruturas, como vasos, fibroblastos e tecido adiposo, o que dificulta a precisão na identificação e caracterização dos elementos neurais (FREEMAN e WYKE, 1967; KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; SCHULTZ *et al.*, 1984; KATONIS *et al.*, 1991; AMIR, LOWE e FINSTERBUSH, 1995; FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; CAVALCANTE, RODRIGUES e MATTAR JR, 2004; MORAES *et al.*, 2008; MORAES *et al.*, 2011).

Técnicas de imunohistoquímica tem sido amplamente utilizadas para coloração, identificação e caracterização das terminações nervosas e mecanorreceptores. Através da especificidade antigênica é possível observar a expressão de antígenos no tecido estudado com a utilização de um anticorpo específico conjugado em um sistema capaz de produzir uma

coloração visível à microscopia (BALI *et al.*, 2012; CARTUN, TAYLOR e DABBS, 2019). Para o estudo de terminações nervosas destacam-se as proteínas S100 como um dos principais marcadores antigênicos utilizados (DEL VALLE *et al.*, 1998; NELISSEN e HOGENDOORN, 2001; MORENO *et al.*, 2005; MULLAJI *et al.*, 2008; MIHALKO *et al.*, 2011; BALI *et al.*, 2012; ZHANG e MIHALKO, 2012; COLLEONI *et al.*, 2013; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015; ÇABUK e ÇABUK, 2016; ÇABUK *et al.*, 2017; CHUN *et al.*, 2017; MARCZAK *et al.*, 2017). Essas proteínas compreendem uma grande subfamília das proteínas *EF-hand* ligantes de cálcio localizadas no citoplasma e/ou núcleo de uma extensa variedade de tecidos. Sendo assim chamadas por terem sido isoladas de uma fração tecidual com constituintes 100% solúveis em sulfato de amônio (MOORE, 1965), observa-se um predomínio de dois peptídeos classificados como S100A1 (ou S100 α) e S100B (ou S100 β), sendo ainda demonstrada a presença de mais de uma dezena de proteínas designadas como membros desta família (GONZALES-MARTINEZ *et al.*, 2003; CAMPOS, 2007). As proteínas S100 participam na regulação da homeostase intracelular do cálcio, embora nos neurônios funcionem como proteínas de ativação ou de disparo e não como tampões para o cálcio. No mais, S100 β tem atividade neurotrófica, promovendo o crescimento neurítico e a sobrevivência neuronal, bem como na regulação da estabilidade do citoesqueleto e da apoptose (GONZALES-MARTINEZ *et al.*, 2003). Essas proteínas estão presentes normalmente em células derivadas da crista neural, principalmente em células de Schwann, bem como na glia e células de suporte dos gânglios periféricos e paragânglios. São também detectadas em outros tecidos não neurais como os condrócitos, melanócitos, adipócitos, histiócitos, células reticulares interdigitantes dos linfonodos e células de Langerhans (IWANAGA, TAKAHASHI e FUJITA, 1989; GONZALES-MARTINEZ *et al.*, 2003; CAMPOS, 2007).

Outra proteína frequentemente utilizada nas técnicas de imunohistoquímica para estudo dos tecidos neurais é a proteína neurofilamentar (*neurofilament protein* – NFP), uma das mais importantes proteínas do citoesqueleto neuronal. Imunohistoquímica usando anticorpos anti-NFP tem sido usada para distinguir neurônios de outras células, especialmente para detectar fibras nervosas (IWANAGA, TAKAHASHI e FUJITA, 1989), sendo amplamente utilizada para o estudo dos elementos neurais e mecanorreceptores nos ligamentos cruzados (DEL VALLE *et al.*, 1998; MIHALKO *et al.*, 2011; BALI *et al.*, 2012;

ZHANG e MIHALKO, 2012; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015).

Técnicas que também tem se destacado nos estudos das terminações nervosas são a imunofluorescência e a microscopia confocal. Alguns materiais apresentam propriedade de emissão de luz visível quando irradiados com luz de comprimento de onda específico. Desta forma, quando conjugados a anticorpos, torna possível identificar a expressão de antígenos teciduais e assim visualizar as estruturas de interesse à microscopia (PADDOCK, 1999; WRIGHT e WRIGHT, 2002; JEW *et al.*, 2003). Uma técnica que tem sido utilizada em conjunto com a imunofluorescência é a microscopia confocal a laser, em que um laser de comprimento de onda específico varre a amostra e um *software* captura os pontos focados formando uma imagem que pode ser tridimensional ou mesmo em tempo real (JEW *et al.*, 2003; PINHEIRO JR, 2015; LEITE *et al.*, 2016; PEIXOTO, 2017; ARIEL DE LIMA, 2019; ARIEL DE LIMA *et al.*, 2019).

3.4 Alterações ultraestruturais no LCP com o envelhecimento e na osteoartrose

Mais que um tirante estático que bloqueia a translação posterior da tíbia sob o fêmur o LCP consiste em um tecido vivo com impulsos nervosos dinamicamente produzidos para controlar a posição e o movimento da articulação (KATONIS *et al.*, 2008; ÇABUK *et al.*, 2017). Vários autores tem estudado as alterações ultraestruturais neste ligamento com o processo de envelhecimento bem como com o adoecimento pela osteoartrose (KLEINBART *et al.*, 1996; NELISSEN e HOGENDOORN, 2001; SARGON, DORAL e ATAY, 2004; STUBBS *et al.*, 2005; MULLAJI *et al.*, 2008; MIHALKO *et al.*, 2011; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015; ÇABUK *et al.*, 2017; MARCZACK *et al.*, 2017).

Tem-se observado uma degeneração progressiva do LCP com o envelhecimento bem como na osteoartrose. Sargon, Doral e Atay (2004) utilizaram microscopia de luz e microscopia eletrônica para examinar fragmentos de ligamentos coletados junto a inserção femoral de LCPs abordados durante procedimento cirúrgico de artroscopia do joelho para tratamento de lesão meniscal. Os autores não detectaram nenhuma diferença ultraestrutural entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Por outro lado, observaram uma redução no

diâmetro das fibras e um aumento na concentração das fibrilas colágenas com o envelhecimento.

Martins, Camanho e Rodrigues (2015) estudaram LCPs ressecados durante procedimento de ATJ com substituição do LCP e observaram degeneração histológica grave das fibras colágenas em 67,5% dos casos, moderada em 26,5% e leve em 6% dos casos. Além da degeneração histológica das fibras colágenas os autores observaram degeneração neurovascular em 65% dos casos, havendo uma correlação significativa entre a degeneração histológica ligamentar e a degeneração neurovascular ($p=0,015$).

Çabuk *et al.* (2017) estudando LCPs ressecados de joelhos artríticos submetidos a ATJ em comparação com LCPs de joelhos sem osteoartrite coletados de cadáveres pareados com a mesma idade observaram que a degeneração ligamentar foi mais grave nos indivíduos com osteoartrite ($p=0,04$). Por outro lado, Mullaji *et al.* (2008) estudando LCPs excisados de joelhos submetidos a ATJ com substituição do LCP observaram que não houve correlação entre o grau de osteoartrose e o grau de degeneração do ligamento bem como também não houve correlação significativa entre a gravidade da deformidade angular do membro e o grau de degeneração do LCP.

Stubbs *et al.* (2005) em análise histológica de LCPs ressecados durante procedimento de ATJ observaram arteriosclerose em 78%, fibrose em 80% e outras alterações degenerativas (fibrose perineural, alterações mixoides, metaplasia cartilaginosa, fibrose e hialinização) em aproximadamente 50% dos casos. Esses autores não observaram correlação entre a classificação do grau da osteoartrose e os achados histológicos.

Nelissen e Hogendoorn (2001) estudando 20 LCPs removidos durante cirurgia de ATJ com estabilização posterior, sendo 13 casos de osteoartrose e nove casos de artrite reumatoide, encontraram aspecto histológico normal ou discreta irregularidade das fibras colágenas nos casos que apresentavam graus radiológicos de artrose mais brandos, enquanto nos casos com estágios radiográficos mais avançados de destruição articular observaram uma extensa degeneração mucoide e irregularidade na orientação das fibras ligamentares.

Mihalko *et al.* (2011) excisaram o LCP recuperado de uma ATJ realizada com técnica de retenção do ligamento em um espécime com estimativa de 10 anos de implantação da prótese. Observaram que o LCP apresentava-se intacto à inspeção e na análise histológica não foram observadas áreas de degeneração mixóide.

Rajgopal *et al.* (2014) estudando amostras de 99 LCPs obtidas de joelhos artríticos durante procedimento cirúrgico de ATJ observaram em 72 espécimes ausência de degeneração ligamentar histológica. Degeneração leve foi observada em quatro casos, assim como degeneração moderada também em quatro casos. Degeneração grave foi observada em 15 casos, sendo que destes, 13 tinham idade superior a 75 anos e os outros dois casos idade de 64 e 72 anos. Os autores não aplicaram testes estatísticos a fim de avaliar correlação entre o grau de degeneração ligamentar e a idade dos pacientes.

Kleinbart *et al.* (1996) estudaram 20 LCPs coletados de pacientes com osteoartrose submetidos a ATJ e compararam com 36 LCPs coletados de joelhos saudáveis obtidos de cadáveres, de membros amputados ou de bancos doadores de tecidos pareados para idade e sexo. Os autores observaram que as alterações histológicas degenerativas apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os grupos, quando no grupo controle 45% dos espécimes foram graduados como normais, enquanto no grupo osteoartrose apenas 17% apresentaram-se normais quanto a degeneração histológica. Por outro lado, 63% do grupo osteoartrose apresentaram degeneração histológica grave e nenhum LCP do grupo controle foi classificado como grave degeneração histológica ($p < 0,001$). Os autores não observaram associação estatística significativa entre o grau de degeneração histológica e a idade. O mesmo é verdade quando os autores estudaram a variável sexo.

Marczack *et al.* (2017) estudando pacientes com osteoartrose primária do joelho observaram uma correlação da gravidade das alterações radiográficas degenerativas com a gravidade da degeneração mucoide ($p < 0,0001$) bem como com a gravidade da degeneração colágena ($p < 0,0001$) no LCP. Os autores observaram, ainda, uma diferença estatisticamente significativa quando compararam os pacientes com osteoartrose ao grupo controle constituído por cadáveres sem doença articular no que se refere ao grau de degeneração mucoide ($p < 0,0001$) e ao grau de degeneração colágena ($p < 0,0001$).

3.5 Elementos neurais no ligamento cruzado posterior do joelho

Além da degeneração ligamentar tem-se feito um esforço ao longo de décadas para se caracterizar os elementos neurais no ligamento cruzado posterior, incluindo as alterações sob as condições de envelhecimento e osteoartrose.

Kennedy, Alexander e Hayes (1982) estudando 15 joelhos frescos de espécimes de amputação observaram axônios subsinoviais superficiais no LCP e receptores de tensão Golgi-like junto a origem do ligamento.

Katonis *et al.* (1991) estudando 10 LCPs de 10 cadáveres frescos livres de doença articular observaram uma extensa rede neural intra-ligamentar. Observaram, ainda, três tipos de terminações nervosas: corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Vater-Pacini e terminações nervosas livres. Os autores observaram que os três tipos de terminações nervosas estavam presentes em maior número junto a inserção óssea do ligamento e que no tecido conjuntivo interfascicular foram identificados apenas corpúsculos de Vater-Pacini.

Schultz *et al.* (1984), em estudo pioneiro sobre mecanorreceptores em ligamentos cruzados humanos, encontraram apenas um mecanorreceptor intacto em 22 LCAs de joelhos com osteoartrite grave em estágio terminal coletados durante procedimento de ATJ. Em contraste, 10 LCAs e 10 LCPs obtidos de quatro cadáveres frescos e de dois membros amputados demonstraram alguns axônios finos ao longo da substância ligamentar assim como feixes de axônios no tecido periligamentar. Os ligamentos apresentaram, ainda, corpúsculos fusiformes que os autores julgaram morfológicamente similares aos órgãos tendíneos de Golgi.

Moreno *et al.* (2005) avaliando LCPs de 15 cadáveres frescos do sexo masculino sem morbidade articular ligamentar ou degenerativa não encontraram correlação estatisticamente significativa entre a idade do cadáver e o número total de mecanorreceptores do LCP. Observaram, entretanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os tipos de mecanorreceptores, segundo a classificação de Freeman e Wyke (1967), sendo o tipo II o mais frequente, seguido dos tipos IV, I e III.

Mullaji *et al.* (2008) observaram neurofilamentos intactos em todos os LCPs selecionados para estudo imunohistoquímico no seu trabalho envolvendo ligamentos coletados de joelhos submetido a ATJ com substituição do LCP (ATJ-PS). Já Nelissen e Hogendoorn (2001), estudando LCPs removidos durante cirurgia de ATJ-PS para tratamento de osteoartrite e artrite reumatóide, observaram estruturas neurais em 19 dos 20 casos avaliados. O único caso em que não foi detectada estrutura neural era uma paciente do sexo feminino de 73 anos de idade e com osteoartrite em estágio radiográfico avançado.

Mihalko *et al.* (2011) estudando o LCP de uma ATJ recuperado de um espécime com estimativa de 10 anos de implantação da prótese evidenciaram elementos neurais morfológicamente correspondentes a mecanorreceptores do tipo Pacini, lamelar e Golgi.

Rajgopal *et al.* (2014) observaram presença de elementos neurais em 77% das amostras de LCPs coletadas junto a inserção tibial do ligamento durante ATJ para tratamento de osteoartrite.

Zhang e Mihalko (2012) estudaram cinco LCPs recuperados de espécimes com ATJs realizadas com técnica de preservação do ligamento (ATJ-CR) e cinco LCPs coletados no transoperatório de ATJs com estabilização posterior (ATJ-PS). A análise imunohistoquímica revelou a presença de elementos neurais em todos os espécimes de ambos os grupos. Morfológicamente essas estruturas corresponderiam a mecanorreceptores do tipo I, tipo II e tipo III. Nos LCPs do primeiro grupo (recuperados de ATJ-CR) a área média corada na secção transversa estudada à microscopia era de $10,7\% \pm 5,1\%$ na imunohistoquímica anti-S100 e $7,4\% \pm 4,4\%$ na imunohistoquímica para proteína neurofilamentar (NFP). No segundo grupo (coletados de ATJ-PS) a área média corada foi de $11,1\% \pm 7\%$ anti-S100 e $10,1\% \pm 7,1\%$ para NFP. Não houve diferença estatística significativa na percentagem da área de receptores entre os dois grupos.

Martins, Camanho e Rodrigues (2015) avaliaram 34 LCPs de 31 pacientes com osteoartrose primária submetidos a ATJ com substituição do ligamento e observaram estruturas neurais em 67,5% dos casos. Mecanorreceptores específicos foram identificados em 10 ligamentos, predominando terminações do tipo II e IV, não sendo observado nenhum receptor do tipo Golgi. As estruturas neurais foram mais frequentes nos joelhos varos (77%) do que nos valgos (50%), diferença estatisticamente significativa ($p=0,048$). Houve presença de elementos neurais mesmo nos níveis mais graves de osteoartrose, embora não tenha havido correlação estatística entre o grau de artrose e a presença de elementos neurais. Também não houve correlação entre a idade do paciente e a presença de elementos neurais bem como entre o sexo e a presença de elementos neurais.

Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995) estudaram LCPs de pacientes portadores de osteoartrose submetidos a ATJ e compararam a LCPs de joelhos livres de doença coletados de cadáveres frescos e de membros amputados com distribuição de idade e sexo semelhantes entre os grupos. Observaram que todos os ligamentos avaliados apresentaram uma rede neural intraligamentar bem desenvolvida. Os quatro tipos de mecanorreceptores, segundo a

classificação de Freeman e Wyke (1967), foram reconhecidos. A maioria dos mecanorreceptores foram localizados junto a inserção tibial e na porção superficial do ligamento. Houve um predomínio de receptores do tipo Pacini. No grupo controle a porcentagem da área total do ligamento ocupada pela rede neural e mecanorreceptores foi de $0,958\% \pm 0,13\%$, enquanto no grupo osteoartrose foi de $0,44\% \pm 0,132\%$, diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$).

Çabuk *et al.* (2017) compararam pacientes com osteoartrose primária submetidos a ATJ com substituição do LCP a joelhos de cadáveres frescos sem osteoartrose. A idade dos indivíduos de ambos os grupos não apresentou diferença. Observaram que o número de corpúsculos de Pacini no LCP de ambos os grupos não diferiu. O número de corpúsculos de Ruffini, Golgi, terminações nervosas livres e terminações nervosas totais foi significativamente menor no grupo osteoartrose ($p<0,05$).

Del Valle *et al.* (1998) realizaram biópsia do LCP de 22 pacientes no transoperatório de ATJ com preservação do LCP. Para comparação, coletaram amostra similar de três cadáveres frescos sem doença articular. Identificaram cinco tipos morfológicos distintos de corpúsculos: corpúsculos sensitivos lamelar simples, corpúsculos Pacini-like, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos Krause-like e corpúsculos sensitivos morfolologicamente não classificados. Os autores não observaram nenhum corpúsculo Golgi-like em ambos os grupos. Os autores não observaram diferença estatisticamente significativa entre os tipos de corpúsculos, seus tamanhos e sua distribuição entre os grupos osteoartrose e normal.

Marczack *et al.* (2017) estudando 50 pacientes com osteoartrose primária do joelho observaram uma correlação da gravidade das alterações radiográficas degenerativas com a presença de elementos neurais no LCP ($p<0,0001$), com amostras com altos graus de degeneração ao exame radiográfico evidenciando poucos receptores. Os autores observaram, ainda, uma diferença estatisticamente significativa quando compararam os pacientes com osteoartrose ao grupo controle constituído por cadáveres sem doença articular no que se refere à quantidade de elementos neurais ($p<0,0001$).

Colleoni *et al.* (2013) estudaram 19 LCPs coletados de cadáveres frescos. Não observaram diferença estatisticamente significativa entre as porções tibial e femoral do LCP com relação ao número total de mecanorreceptores. Na porção femoral do LCP há um predomínio dos mecanorreceptores dos tipos II e IV, enquanto os tipos I e III são menos frequentes. Na porção tibial do LCP há um predomínio de receptores do tipo II seguidos pelos

tipos IV, I e III em ordem de frequência. Não foi observada relação significativa entre o número total de mecanorreceptores e a idade nas porções femoral ou tibial do LCP. Porém, na inserção tibial, foi observada uma correlação inversa estatisticamente significativa entre a idade e o número de mecanorreceptores do tipo I bem como entre a idade e o número de mecanorreceptores do tipo III, indicando que quanto maior a idade menor é o número desses tipos de receptores na porção tibial.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo, com desenho observacional e seccional, realizado no período de janeiro de 2015 a fevereiro de 2020, é vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia de Universidade Federal do Ceará, situado à Rua Prof. Costa Mendes, 1608, Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE, CEP 60416-160, fone (85)3366-8063 / Fax (85)3366-8064, como Tese de Doutorado.

As etapas de pesquisa de campo foram realizadas junto à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri, situada à Rua Divino Salvador, 284, Rosário, Barbalha – CE, CEP 63180-000, fone/Fax (88)3312-5002. Foi utilizada a infraestrutura desta instituição assim como de serviços com os quais mantem convênio para a execução deste projeto, conforme anuência (Anexo A).

Foi utilizado como campo para a pesquisa em cadáveres o Serviço de Verificação de Óbitos da Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Cariri, em Barbalha – CE (SVO / Barbalha-CE). Neste serviço foram realizadas todas as etapas que envolveram o uso de cadáveres para a coleta de materiais e dados, conforme anuência (Anexo B).

O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Humanos do Curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri (CAAE: 31115014.9.0000.5035) (Anexo C). Para a realização deste estudo foram respeitadas todas diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.1 População

Antes da coleta dos dados foi solicitada autorização formal dos responsáveis e participantes, somente sendo incluídos no estudo aqueles indivíduos que, após serem esclarecidos quanto à pesquisa, concordaram em participar e assinaram o TCLE (Apêndices A e B).

Foram coletadas amostras de 25 joelhos de 25 cadáveres sem passado mórbido na articulação. O lado do joelho coletado foi definido por sorteio instantâneo antes da coleta. Foram incluídos cadáveres de ambos os sexos, sem restrições para a faixa etária, sem passado mórbido na articulação do joelho. Foram avaliados os relatórios médicos, cadavéricos e o

interrogatório a familiares ou responsáveis para certificar-se da ausência de lesões prévias no joelho. Foi, ainda, avaliado o exame macroscópico da articulação para também afastar a presença de lesões prévias. Foram excluídos os cadáveres com histórico ou evidências de morbidade prévia no joelho (traumática ou degenerativa), com histórico de doenças inflamatórias (lúpus, artrite reumatóide, gota, etc.), passado cirúrgico na articulação, que não apresentaram elementos neurais no estudo histológico e aqueles cujos responsáveis não concordaram em permitir a inclusão no estudo. A seleção da amostra foi por conveniência (PATTON, 2002; SAUMURE e GIVEN, 2008; BORNSTEIN, JAGER e PUTNICK, 2013), compreendendo os primeiros 25 cadáveres que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão.

Para a pesquisa em ligamentos cruzados posteriores de joelhos artrósicos foram avaliados 15 ligamentos cruzados posteriores de pacientes com osteoartrose e indicação de ATJ. Foram incluídos ligamentos cruzados posteriores de pacientes de ambos os sexos, sem restrições para a faixa etária, portadores de osteoartrose primária do joelho, que foram submetidos a artroplastia total primária do joelho com substituição do LCP. Foram excluídos ligamentos cruzados posteriores de pacientes portadores de artrose secundária (traumática, inflamatória ou outras), que realizaram artroplastia com preservação do LCP e os que não apresentaram elementos neurais no estudo histológico. A amostra também foi selecionada por conveniência (PATTON, 2002; SAUMURE e GIVEN, 2008; BORNSTEIN, JAGER e PUTNICK, 2013), compreendendo os primeiros 15 ligamentos coletados obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão.

4.2 Estudo do LCP

4.2.1 Coleta no cadáver

Para coleta do LCP o cadáver foi posicionado em decúbito ventral e através de um acesso posterior ao joelho, conforme descrito por Luo *et al.* (2010), foi colhido o LCP desde a sua inserção femoral até a inserção tibial. Após a coleta o material seguiu para preparação de histotécnica e para análise histológica, conforme descrito adiante.

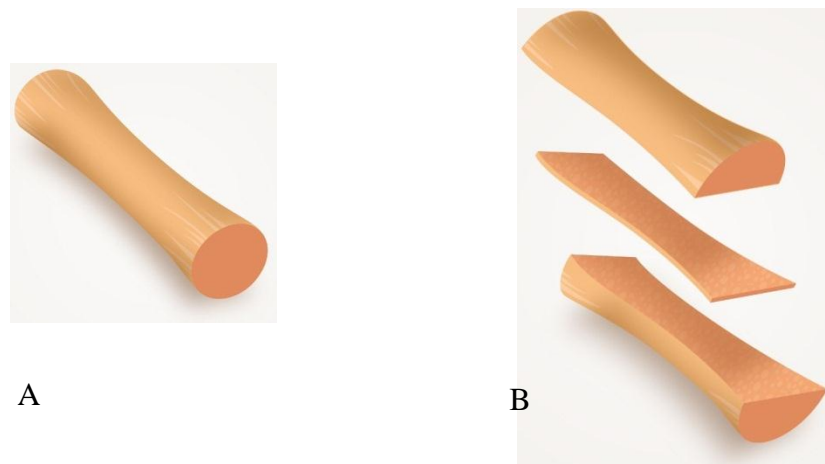
4.2.2 Coleta no paciente submetido a ATJ

Para a coleta do LCP durante o procedimento cirúrgico de ATJ, após a artrotomia parapatelar medial e a luxação lateral da patela, com o joelho em flexão máxima procedeu-se a ressecção dos osteófitos e do LCA, quando presentes no intercôndilo femoral, a anteriorização da tibia sob o fêmur e o corte tibial proximal, permitindo a coleta do LCP desde sua inserção femoral até a inserção tibial.

4.2.3 Histotécnica e análise histológica

Os espécimes colhidos, seja do joelho dos cadáveres ou do joelho dos pacientes submetidos a ATJ, foram inicialmente pré-fixados em solução tamponada de formaldeído a 10%. Em laboratório de histopatologia foi realizada a etapa de macroscopia, quando o LCP foi cortado coletando-se uma faixa longitudinal de tecido do centro do ligamento (figura 3). Posteriormente, os tecidos ligamentares foram processados com desidratação em série de álcoois (70%, 80%, 90% e 100%), diafanização, impregnação e emblocamento em parafina.

Figura 3 - Ilustração do corte de preparação do espécime de LCP para o estudo histológico.



A. Ligamento cruzado posterior; B. Corte do LCP coletando-se uma faixa longitudinal de tecido do centro do ligamento. Fonte: Elaborado pelo autor.

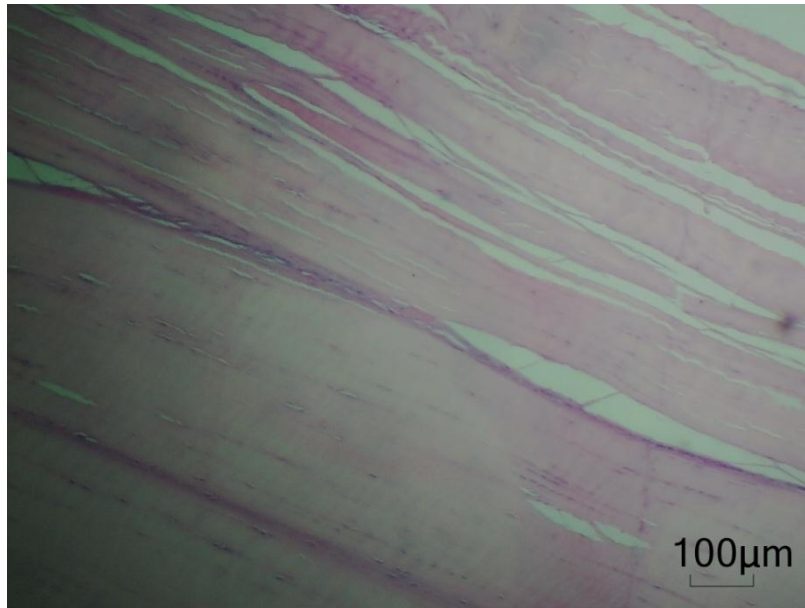
Para cada amostra de ligamento foi realizado um estudo preliminar com coloração de hematoxilina-eosina (HE), a fim de se observar e comprovar a coleta de tecido verdadeiramente ligamentar bem como a sua viabilidade para o estudo dos elementos neurais

conforme proposto no estudo; e uma lâmina com coloração de imunohistoquímica anti-proteína S100 para o estudo dos elementos neurais.

Para a coloração HE as amostras foram cortadas em micrótomo calibrado em 10µm, levados para estufa para aderirem a lâmina de vidro, desparafinadas em sequência de xilol, álcool-xilol, álcool 100%, 90%, 80% e 70%, hidratadas e coradas em HE. Após a coloração as amostras foram desidratadas, clareadas e montadas com lamínula e cola sintética (Entellan).

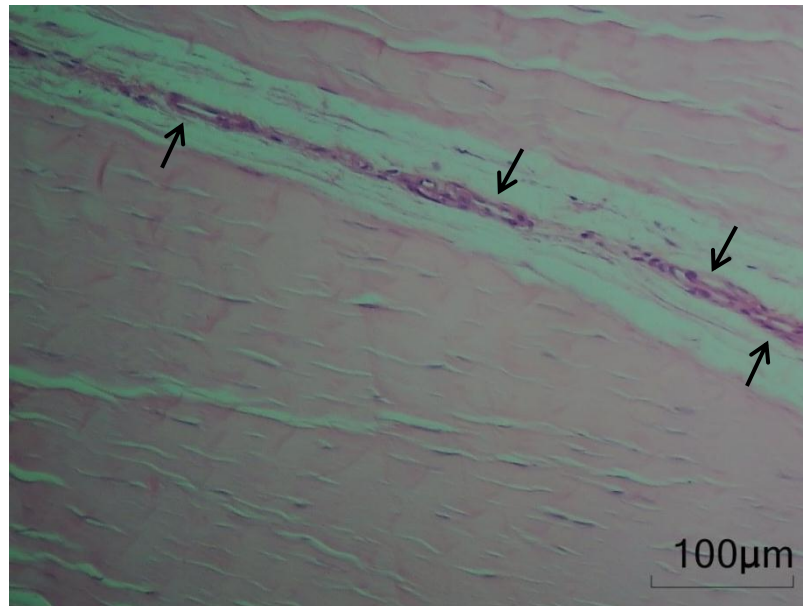
O estudo preliminar com coloração em HE evidenciou em todos os espécimes avaliados tecido ligamentar com fibras e células típicas e tecidos periligamentares e vasculonervosos de aspectos normais. Não evidenciou nenhuma condição patológica que pudesse comprometer o estudo dos elementos neurais nas condições propostas na pesquisa (figuras 4 e 5).

Figura 4 - Fotomicrografia do ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose n° 03.



Tecido ligamentar com fibras e células típicas de aspectos normais (coloração HE aumento 40x). Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 5 - Fotomicrografia do ligamento cruzado posterior do caso cadáver n° 12.



Tecido conjuntivo frouxo e estruturas vasculares (setas) entre os feixes de fibras ligamentares (coloração HE aumento 100x). Fonte: elaborado pelo autor.

Para a imunohistoquímica foi utilizado o método conforme descrito por Kahn *et al.* (1983) e por Mihalko *et al.* (2011) seguindo o processamento e reação conforme o protocolo da fabricante (ZETA, 2019), em que os blocos de parafina contendo o tecido ligamentar foram cortados em micrótomo com cortes de 5µm e as amostras foram desparafinadas em sequência de xilol, álcool-xilol, álcool 100%, 90%, 80%, 70% e água deionizada. Após a recuperação antigênica com tripsina (Trypsin - ScyTek Laboratories) na diluição de 1:3 por 10 minutos a 37°C e o bloqueio da peroxidase endógena e proteínas inespecíficas com as soluções contidas no kit Envision Flex (Dako Denmark A/S), as amostras foram incubadas com o anticorpo murino monoclonal anti-S100 Clone 4C4.9 (ZETA Corporation) na diluição de 1:300 em câmara úmida, *overnight*, a 4°C. Na sequência os tecidos foram imersos em tampão fosfato salino (PBS, 100mM, pH 7,2) e incubados com o polímero HRP (Horseradish peroxidase). Depois de lavados com PBS, os materiais foram incubados com o revelador diaminobenzidina (DAB) e contracorados com hematoxilina, imersos em água corrente e solução de álcoois de concentração crescente por 5 minutos cada, imersos em xilol e as lâminas montadas com lamínulas interfaceadas com resina sintética. Para controle e contra prova da coloração foi utilizada amostra de tecido de melanoma de pele

sabidamente imunoreagente anti-S100 seguindo a mesma histotécnica empregada nas amostras de LCPs estudados. Na amostra controle obteve-se uma forte coloração anti-S100.

As lâminas foram examinadas em microscopia de luz com aumento de 100x com microscópio DIGILAB modelo DI-115T em ocular WF 10x e objetiva placromática 10x acoplado a câmera digital DIGILAB USB DI-5.0HD modelo A59.4910 de 5 megapixels HD (DIGILAB Laboratório) conectada com uso do *software* Micro Capture Ver6.9.12 a computador com processador Intel® Atom™ CPU D2500 1.86GHz RAM 4,00 GB Windows 7 Home Premium.

4.2.3.1 Quantificação dos elementos neurais

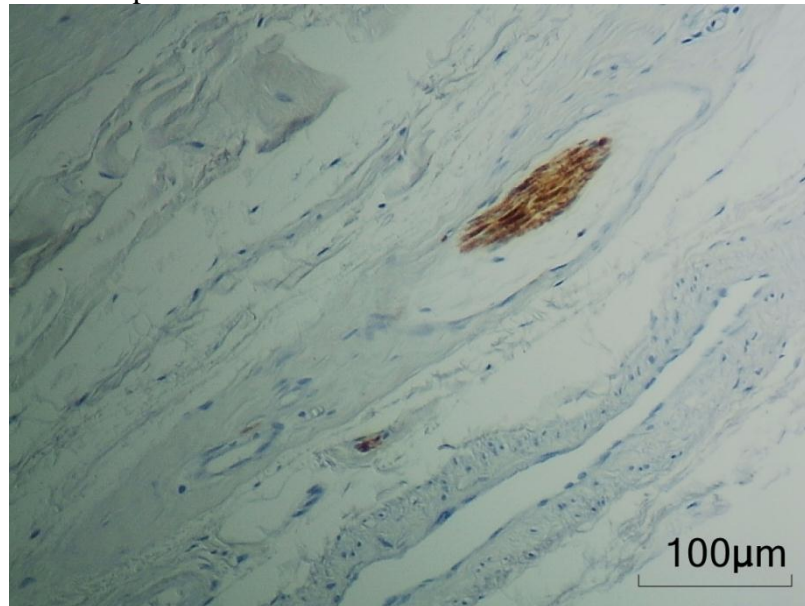
Foi realizada a visualização microscópica sistematizada ao longo de todo o tecido presente na lâmina (figura 6) (COOPER *et al.*, 2010; LIMA, 2010; BARROS *et al.*, 2012; POZZOBON, 2017). Quando identificado tecido neural corado anti-S100 no campo de visão da microscopia foi realizada a captura da imagem com a câmera digital acoplada ao microscópio. Para a aquisição da imagem a câmera foi conectada com o *software* Micro Capture Ver6.9.12 ao computador. As imagens foram padronizadas em arquivos com formato TIFF com resolução 1024x768 pixels. Em cada lâmina foi coletado o máximo de imagens visualizadas. Todas as imagens foram capturadas respeitando-se a mesma padronização de ampliação na microscopia, de resolução e de tamanho da imagem (figuras 7 e 8) (HINCHCLIFFE, 2003; SPRING, 2003; WINGATE, 2008).

Figura 6 - Representação da técnica de leitura das lâminas coradas com imunohistoquímica para pesquisa de elementos neurais.



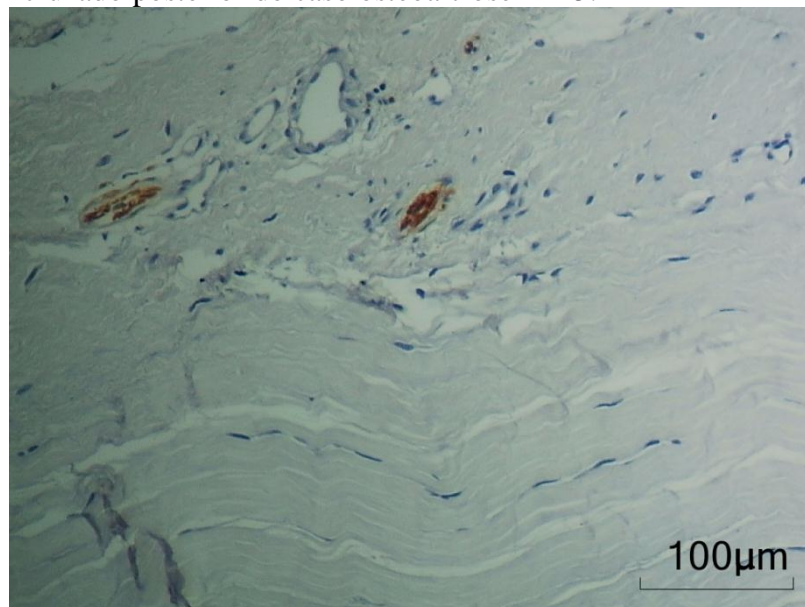
Método de avaliação microscópica em “ziguezague” de todo o tecido presente na lâmina com o ajuste dos eixos *x* e *y* do charriot desde o canto superior esquerdo até o canto inferior direito da lâmina. Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 7 - Captura de imagem da microscopia do ligamento cruzado posterior do caso cadáver n° 15.



Coloração de imunohistoquímica anti-S100 em que se evidencia a presença de elementos neurais em aumento de 100 vezes. Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 8 - Captura de imagem da microscopia do ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose n° 15.



Coloração de imunohistoquímica anti-S100 em que se evidencia a presença de elementos neurais em aumento de 100 vezes. Fonte: elaborado pelo autor.

As imagens posteriormente foram analisadas com o *software* GIMP 2.10.14 (GNOME Foundation). Com o auxílio deste *software* foi realizada a seleção a “mão livre” da área correspondente ao tecido neural observado na imagem analisada (figuras 9 e 10). Esta área foi copiada e colada em uma nova imagem criada com o próprio *software* GIMP padronizada com fundo branco e tamanho da imagem de 1024x768 pixels com 96 ppp (pontos por polegada) cor RGB, 1 camada, com um total de 786432 pixels na imagem. A imagem resultante foi exportada em formato JPEG que foi analisada também no programa GIMP, no qual foi realizado um histograma em canal valor numa faixa de 0 a 255 valores, onde um pixel preto tem valor 0 e um pixel branco tem valor 255 (https://docs.gimp.org/2.8/pt_BR/gimp-histogram-dialog.html). Foram contados os pixels na imagem com subtração do valor 255, portando da cor branca, ou seja, com subtração do fundo branco da imagem, restando apenas a contagem dos pixels referentes aos tecidos neurais na imagem (figuras 11 e 12) (CARDULLO, 2003; INOUÉ e GLIKSMAN, 2003; ANDREA, BLEGGI-TORRES e ALVES, 2008; TENÓRIO, 2017; TENÓRIO *et al.*, 2017). A quantidade de pixels referentes aos tecidos neurais foi registrada para cada imagem em porcentagem do total de pixels da imagem, ressaltando-se que todas as imagens geradas apresentavam uma quantidade total de 786432 pixels. Além da área dos elementos neurais foi registrada a quantidade de campos de microscopia e, portanto, de imagens observadas em cada ligamento estudado.

Figura 9 - Seleção a “mão livre” da área correspondente aos elementos neurais no ligamento cruzado posterior do caso cadáver n° 15.

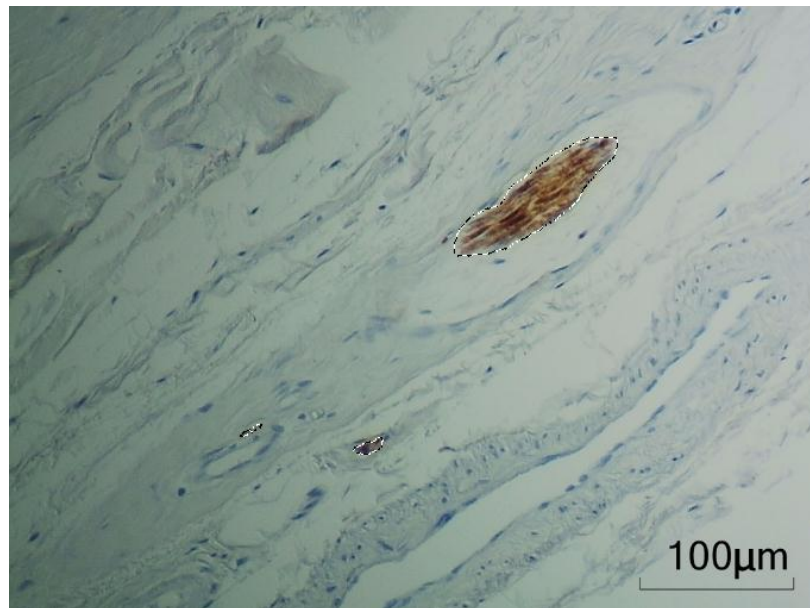


Imagem n° 01 do caso cadáver n° 15 em que se evidencia a seleção a “mão livre” dos elementos neurais com o *software* GIMP 2.10.14. Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 10 - Seleção a “mão livre” da área correspondente aos elementos neurais no ligamento cruzado posterior do caso osteoartrose n° 15.

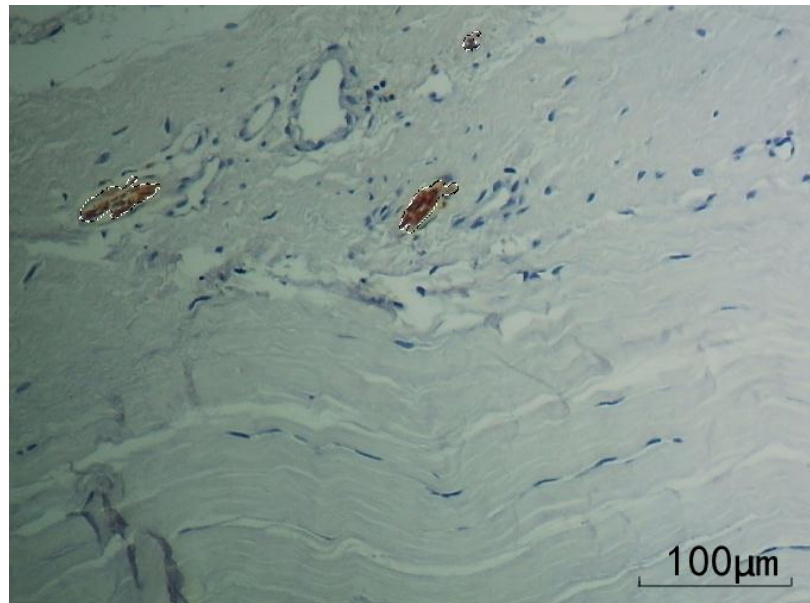
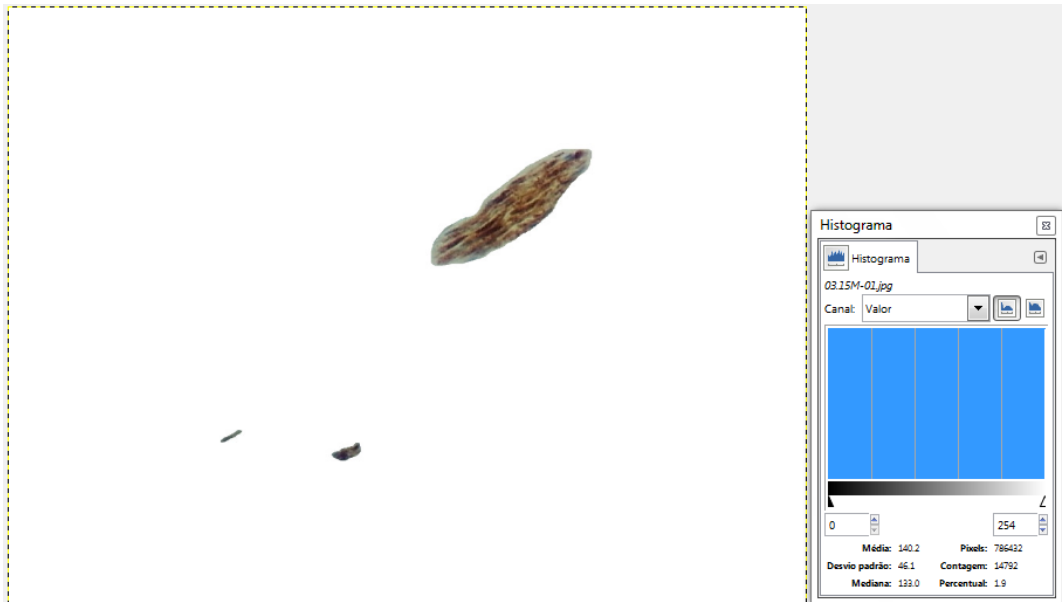


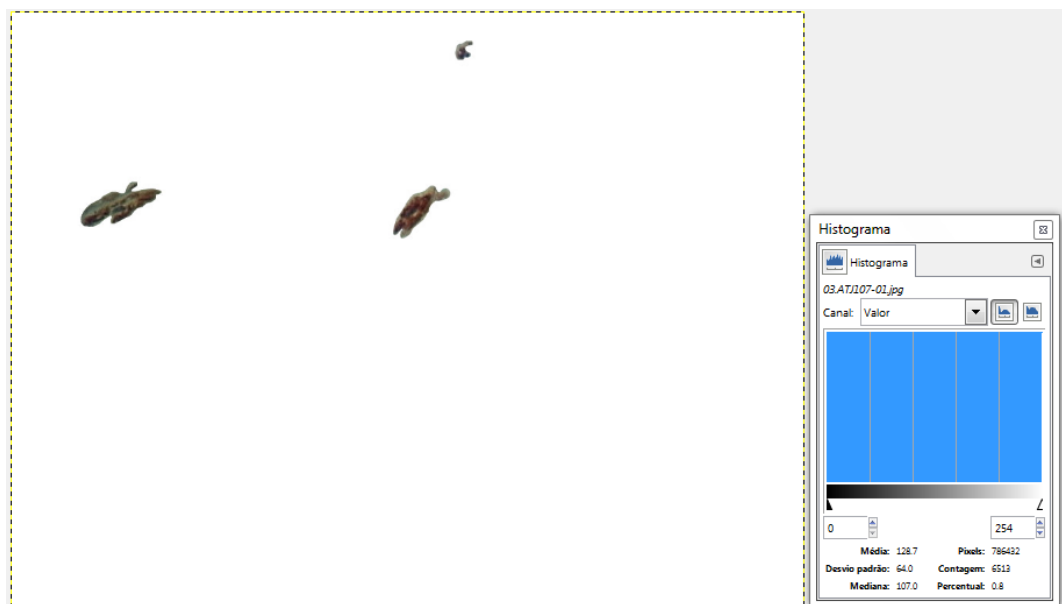
Imagem n° 01 do caso osteoartrose n° 15 em que se evidencia a seleção a “mão livre” dos elementos neurais com o *software* GIMP 2.10.14. Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 11 - Histograma com contagem dos pixels correspondentes aos elementos neurais selecionados na imagem n° 01 do caso cadáver n° 15.



Histograma em canal valor com subtração do valor 255, portado da cor branca. A quantidade de pixels referentes aos tecidos neurais foi registrada para cada imagem em porcentagem do total de pixels da imagem. Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 12 - Histograma com contagem dos pixels correspondentes aos elementos neurais selecionados na imagem n° 01 do caso osteoartrose n° 15.



Histograma em canal valor com subtração do valor 255, portado da cor branca. A quantidade de pixels referentes aos tecidos neurais foi registrada para cada imagem em porcentagem do total de pixels da imagem. Fonte: elaborado pelo autor.

4.3 Levantamento de dados

Das amostras estudadas foram levantados os dados referentes à idade, sexo, deformidade angular (nos casos de LCPs coletados de pacientes portadores de osteoartrose) e quantificação dos elementos neurais.

4.3.1 Definição das variáveis

4.3.1.1 Idade

Definida em anos desde o dia do nascimento e o dia da coleta do LCP, seja do cadáver ou do paciente submetido a ATJ.

4.3.1.2 Sexo

Definido como masculino ou feminino.

4.3.1.3 Elementos neurais

Tecidos neurais identificados por microscopia óptica com técnica de imunohistoquímica com coloração anti-S100.

4.3.1.4 Deformidade angular

Definido nos joelhos artrósicos submetidos a ATJ como varo, valgo ou neutro conforme observado o alinhamento do eixo mecânico do membro no pré-operatório.

4.4 Método de análise

Os dados foram tabulados utilizando o *software Microsoft Excel 2016*. Em seguida, foram importados para o *software* estatístico IBM-SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 24, para devido tratamento analítico. Fez-se uso de estatísticas descritivas dispostas em forma de tabelas e gráficos. Após avaliações iniciais dos dados, foram aplicados métodos estatísticos para verificar associações e correlações entre as variáveis. Para avaliar o comportamento entre duas variáveis categóricas fez-se uso do Teste Estatístico de Fisher (Teste de Homogeneidade). Para as comparações quantitativas calculou-se a média seguida do intervalo de confiança de 95%. Para avaliar diferenças entre as médias foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis. Para análises de correlação foi utilizado o teste de correlação linear de Pearson.

Foram comparadas as medidas da quantificação dos elementos neurais do grupo osteoartrose com as do grupo cadáver, considerado o grupo controle normal em relação ao primeiro grupo, no intuito de verificar o papel da osteoartrose na quantificação dos elementos neurais no LCP. Foi, ainda, analisado em cada grupo se existe correlação entre a quantificação dos elementos neurais e a idade dos indivíduos a fim de verificar o papel do envelhecimento na quantificação dos elementos neurais. No grupo osteoartrose foi analisado se existe associação entre a quantificação dos elementos neurais e o alinhamento do membro. Por fim, foi analisado se existe associação entre quantificação dos elementos neurais e o sexo dos indivíduos dentro de cada grupo e aplicou-se metodologia ANOVA *two-way* seguido do teste *post-hoc* com correção via Bofferroni para analisar o comportamento da quantificação dos elementos neurais e o sexo entre os grupos.

4.5 Considerações éticas

O presente estudo não implicou em nenhuma mudança no tratamento dos pacientes, já que as indicações terapêuticas e as técnicas empregadas não foram influenciadas pela pesquisa. Foi coletado e utilizado material que rotineiramente é descartado com as técnicas empregadas.

Com relação ao estudo nos cadáveres foi necessária uma abordagem específica para a coleta de material. Esta coleta não implicou em nenhuma deformidade, lesão ou dano de maior significância ao cadáver.

As abordagens foram realizadas apenas com o consentimento formal e voluntário do paciente ou do responsável pelo cadáver, respeitando-se o sigilo e os aspectos éticos que o contexto requer. Foi apresentado e solicitada, conforme já explicitado, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndices A e B).

5 RESULTADOS

Em um dos 25 cadáveres estudados não foram identificados elementos neurais na amostra. Dos 24 restantes para o estudo dos elementos neurais, 13 eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A idade média deste grupo foi de 59,8 anos \pm 24,4 anos (13 a 92 anos).

No grupo osteoartrose, em um indivíduo também não foram identificados elementos neurais na amostra. Dos 14 restantes para o estudo dos elementos neurais, três eram do sexo masculino e 11 do feminino, com média de idade do grupo de 71,1 anos \pm 8,4 anos (57 a 87 anos).

Observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere à idade ($p=0,256$) e ao sexo ($p=0,088$) dos indivíduos (tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da amostra por idade e sexo

| | Grupo | | p-valor |
|---------------|---------------|---------------|---------|
| | Cadáver | Osteoartrose | |
| Idade | | | 0,256* |
| Média | 59,8 | 71,1 | |
| Desvio Padrão | 24,4 | 8,4 | |
| IC de 95% | (49,5 - 70,1) | (62,2 - 75,9) | |
| Mínimo | 13 | 57 | |
| Mediana | 64,5 | 70,5 | |
| Máximo | 92 | 87 | |
| Sexo | | | 0,088** |
| Masculino | 13 | 3 | |
| Feminino | 11 | 11 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

** Teste de Fisher

Fonte: Dados gerados pelo autor

Das lâminas preparadas com imunohistoquímica anti-S100 foram capturadas as imagens e quantificados os elementos neurais, através da medida da área em porcentagem do total da imagem, em 416 campos de microscopia dos 38 indivíduos (24 do grupo cadáver e 14 do grupo osteoartrose) incluídos no estudo. Foram excluídos 42 registros *outliers* com valores da área dos elementos neurais acima de 1,5 do intervalo interquartilico, restando, portanto, 374 imagens para análise. Destas, 276 são do grupo cadáver e 98 do grupo osteoartrose (apêndice C). Com a exclusão dos registros *outliers* nota-se uma pequena redução no número de registros, porém observa-se uma diminuição do desvio padrão de 1,31% para 0,67%, alcançando melhora no erro amostral dos dados (tabela 2).

Tabela 2 - Quantificação da área (%) dos elementos neurais nas imagens dos campos de microscopia

| Dados | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | 1º Quartil | Mediana | 3º Quartil | Máximo |
|-----------------------------------|-----|-------|---------------|-----------|------|--------|------------|---------|------------|--------|
| | | | | LI | LS | | | | | |
| Todos os registros | 416 | 1,30 | 1,31 | 1,18 | 1,43 | 0,07 | 0,41 | 0,97 | 1,75 | 11,25 |
| Sem <i>outliers</i> dos registros | 374 | 0,96 | 0,67 | 0,89 | 1,03 | 0,07 | 0,37 | 0,84 | 1,36 | 2,75 |

Fonte: Dados gerados pelo autor

5.1 Análise da variável sexo

Quanto ao número de campos de microscopia, no grupo cadáver 153 (55,4%) foram obtidos de indivíduos do sexo masculino e 123 (44,6%) do sexo feminino. No grupo osteoartrose foram 23 (23,5%) campos obtidos de indivíduos do sexo masculino e 75 (76,5%) do sexo feminino. Observa-se que houve diferença estatisticamente significativa no que se refere ao sexo entre os grupos, notando-se no grupo cadáver uma maior quantidade de campos obtidos de indivíduos do sexo masculino e no grupo osteoartrose prevalecendo campos de microscopia do grupo feminino ($p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 3 - Quantidade de campos de microscopia em relação ao sexo.

| Características | Grupo | | | | P-valor* |
|-----------------|---------|------|--------------|------|----------|
| | Cadáver | | Osteoartrose | | |
| | n | % | n | % | |
| Sexo | | | | | <0,001 |
| Masculino | 153 | 55,4 | 23 | 23,5 | |
| Feminino | 123 | 44,6 | 75 | 76,5 | |

* Teste de Fisher para homogeneidade

Fonte: Dados gerados pelo autor

A média da área dos elementos neurais para o sexo masculino no grupo cadáver foi de $1,04\% \pm 0,71\%$ e para o sexo feminino foi de $0,99\% \pm 0,62\%$, não havendo diferença estatisticamente significativa na área dos elementos neurais entre os sexos neste grupo ($p=0,766$) (tabela 4; gráfico 1).

Tabela 4 - Área dos elementos neurais (%) em relação ao sexo no grupo cadáver.

| | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|----------------|-----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Cadáver | | | | | | | | 0,766 |
| Masculino | 153 | 1,04 | 0,71 | 0,93 | 1,16 | 0,09 | 2,75 | |
| Feminino | 123 | 0,99 | 0,62 | 0,88 | 1,10 | 0,13 | 2,66 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

No grupo osteoartrose a média da área de elementos neurais para o sexo masculino foi de $0,45\% \pm 0,32\%$ e para o sexo feminino foi de $0,91\% \pm 0,68\%$, havendo diferença estatisticamente significativa na área dos elementos neurais entre os sexos neste grupo ($p=0,003$) (tabela 5; gráfico 1).

Tabela 5 - Área dos elementos neurais (%) em ao sexo no grupo osteoartrose.

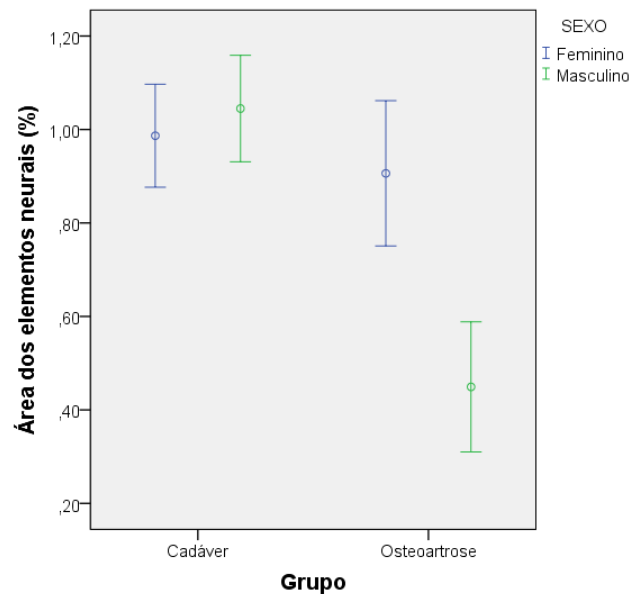
| | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|---------------------|----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Osteoartrose | | | | | | | | 0,003 |
| Masculino | 23 | 0,45 | 0,32 | 0,31 | 0,59 | 0,07 | 1,13 | |
| Feminino | 75 | 0,91 | 0,68 | 0,75 | 1,06 | 0,12 | 2,46 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Na análise intergrupo observa-se que houve uma interação estatisticamente significativa entre o sexo e o grupo na quantificação dos elementos neurais ($p=0,004$ – ANOVA *two way*) (gráfico 1). Na análise *post-hoc* da interação foi possível detectar diferenças significativas entre os sexos no grupo osteoartrose ($p=0,004$) e entre os grupos para o sexo masculino ($p<0,001$) (tabela 6).

Gráfico 1 - Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao sexo e ao grupo.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

Tabela 6 - Comparações *Post-Hoc* da interação da área dos elementos neurais para diferenças entre grupo e sexo.

| Post-Hoc | P-valor* |
|-------------------------|----------|
| Cadáver | |
| Feminino vs Masculino | 0,466 |
| Osteoartrose | |
| Feminino vs Masculino | 0,004 |
| Feminino | |
| Cadáver vs Osteoartrose | 0,403 |
| Masculino | |
| Cadáver vs Osteoartrose | <0,001 |

* Ajuste para comparações múltiplas: Bonferroni

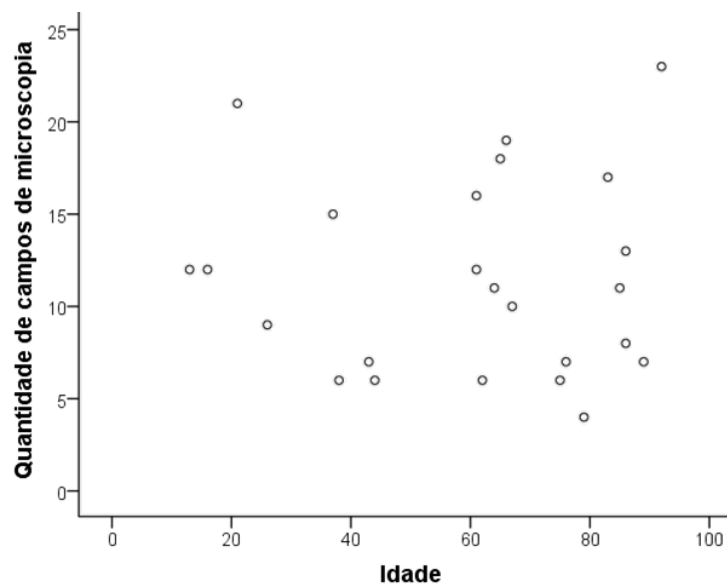
Fonte: Dados gerados pelo autor

5.2 Análise da variável idade

Com relação à idade, não foi observada correlação entre a quantidade de campos de microscopia obtidos por indivíduo e a idade dos indivíduos avaliados no grupo cadáver ($p=0,920$) (gráfico 2) bem como no grupo osteoartrose ($p=0,804$) (gráfico 3).

Estudando-se a área dos elementos neurais no grupo cadáver, observa-se que não houve correlação entre a idade e a área dos elementos neurais ($p=0,521$) (gráfico 4). No grupo osteoartrose também não foi observado correlação entre a idade do indivíduo e a área dos elementos neurais ($p=0,079$) (gráfico 5).

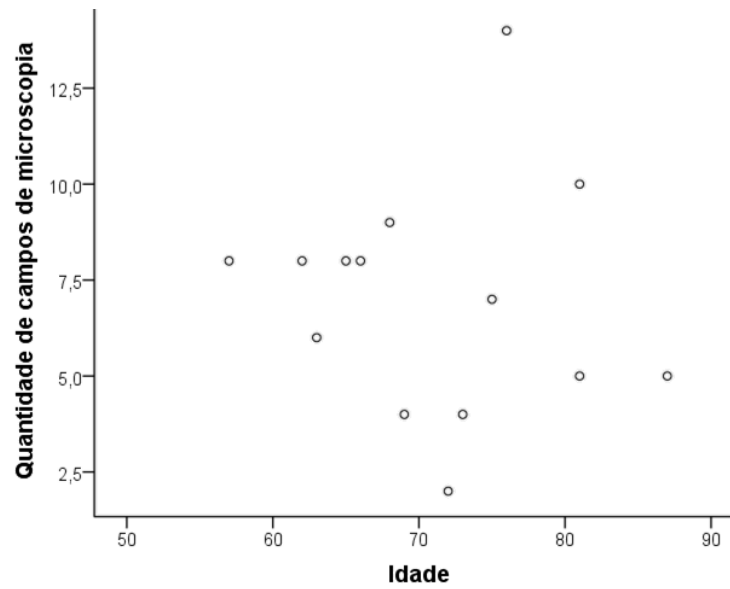
Gráfico 2 - Dispersão entre idade e quantidade de campos de microscopia obtidas por indivíduo no grupo cadáver.



$p=0,920$ (Correlação linear de Pearson)

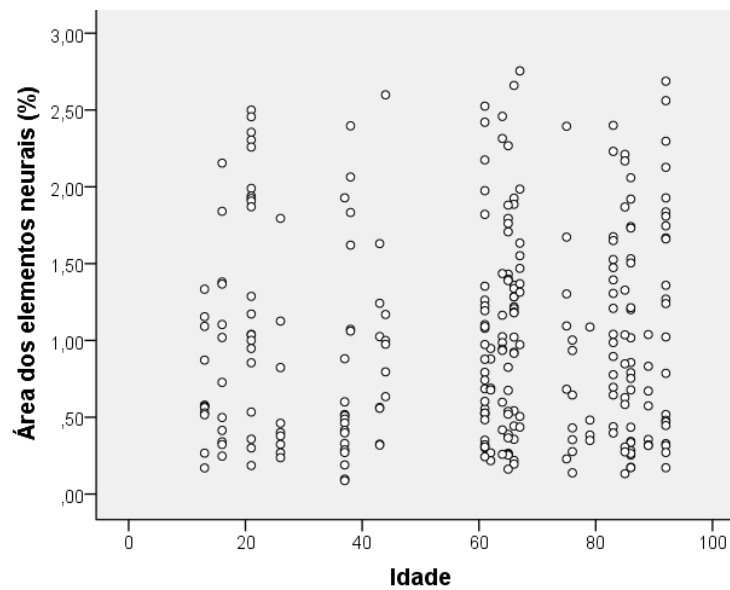
Fonte: Dados gerados pelo autor.

Gráfico 3 - Dispersão entre idade e quantidade de campos de microscopia obtidas por indivíduo no grupo osteoartrose.



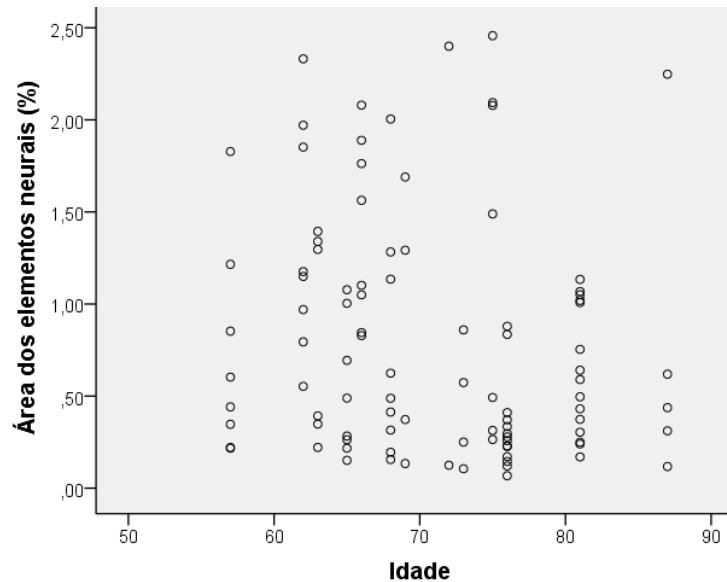
$p=0,804$ (Correlação linear de Pearson)
 Fonte: Dados gerados pelo autor.

Gráfico 4 - Dispersão entre idade e a quantificação da área dos elementos neurais no grupo cadáver.



$p=0,521$ (Correlação linear de Pearson)
 Fonte: Dados gerados pelo autor.

Gráfico 5 - Dispersão entre idade e a quantificação da área dos elementos neurais no grupo osteoartrose.



$p=0,079$ (Correlação linear de Pearson)

Fonte: Dados gerados pelo autor.

5.3 Comparação entre os grupos cadáver e osteoartrose

Os indivíduos do grupo osteoartrose apresentaram uma menor quantidade de campos de microscopia com elementos neurais por indivíduo em relação ao grupo cadáver, diferença estatisticamente significativa ($p=0,010$) (tabela 7; gráfico 6).

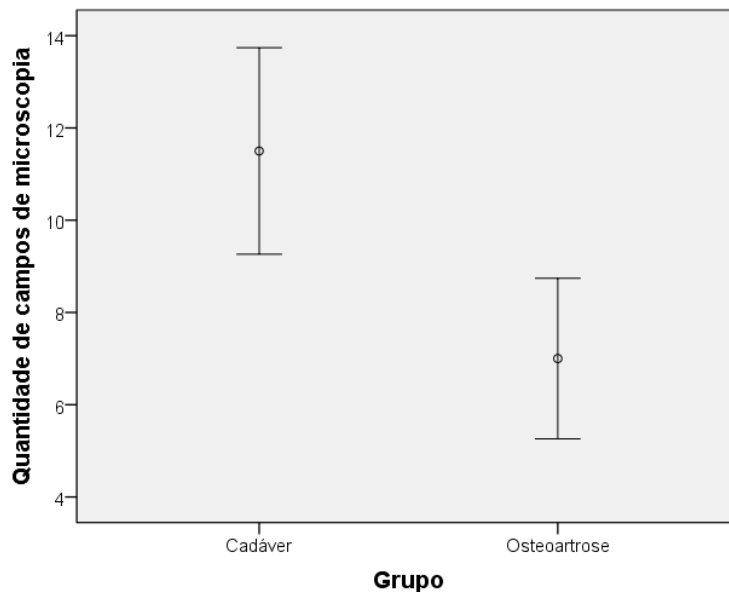
Tabela 7 - Quantidade de campos de microscopia por indivíduo em relação ao grupo.

| Grupo | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|--------------|----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Cadáver | 24 | 11,5 | 5,3 | 9,3 | 13,8 | 4 | 23 | 0,010 |
| Osteoartrose | 14 | 7,0 | 3,0 | 5,3 | 8,8 | 2 | 14 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Gráfico 6 - Média da quantidade de campos de microscopia com IC de 95% em relação ao grupo.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

A média geral da área dos elementos neurais foi de $0,96\% \pm 0,67\%$. A média no grupo cadáver foi de $1,02\% \pm 0,67\%$ e no grupo osteoartrose foi de $0,80\% \pm 0,64\%$. Houve diferença estatisticamente significativa na comparação das médias dos grupos, sendo observada uma redução na quantificação da área dos elementos neurais no grupo osteoartrose em relação ao grupo cadáver ($p=0,001$) (tabela 8; gráfico 7).

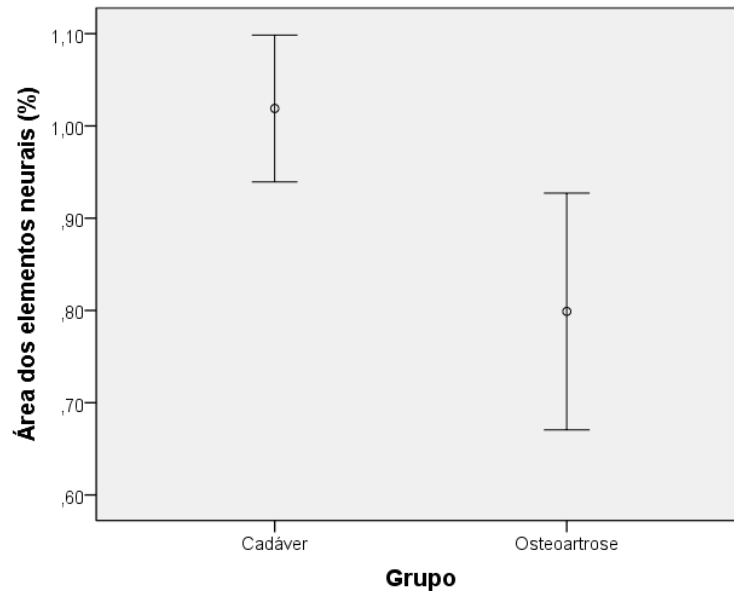
Tabela 8 - Área dos elementos neurais (%) por grupo.

| Grupo | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|--------------|------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Cadáver | 276 | 1,02 | 0,67 | 0,94 | 1,10 | 0,09 | 2,75 | 0,001 |
| Osteoartrose | 98 | 0,80 | 0,64 | 0,67 | 0,93 | 0,07 | 2,46 | |
| Geral | 374 | 0,96 | 0,67 | 0,89 | 1,03 | 0,07 | 2,75 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Gráfico 7 - Médias das áreas dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao grupo.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

Considerando que o grupo osteoartrose é composto quase integralmente por indivíduos acima de 60 anos, os registros de ambos os grupos foram subdivididos e analisados apenas os indivíduos acima desta faixa etária a fim de minimizar o viés da idade na comparação entre os grupos. Neste caso, manteve-se a observação de uma diminuição, estatisticamente significativa tanto na quantidade de campos de microscopia obtidos por indivíduo ($p=0,015$) (tabela 9; gráfico 8) quanto na quantificação da área dos elementos neurais ($p=0,001$) (tabela 10; gráfico 9) do grupo osteoartrose em relação ao grupo cadáver nos indivíduos acima de 60 anos.

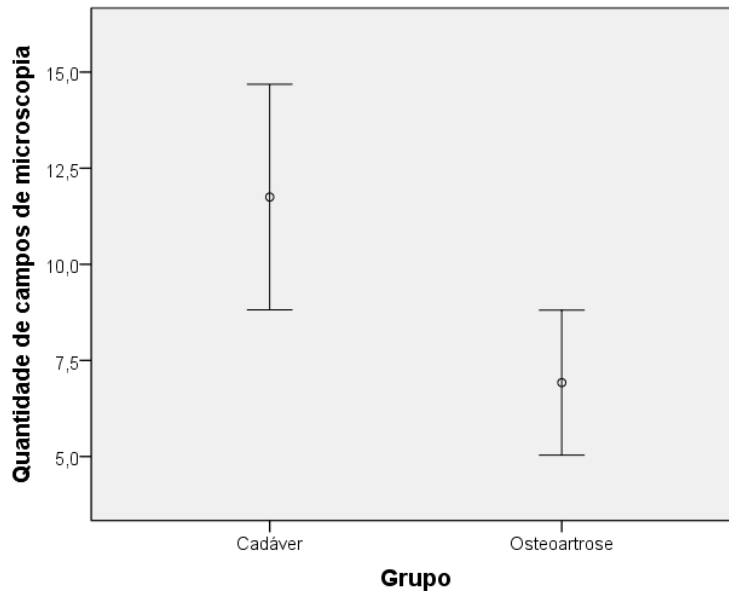
Tabela 9 - Quantidade de campos de microscopia por indivíduo nos casos acima de 60 anos para ambos os grupos.

| Grupo | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|--------------|----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Cadáver | 16 | 11,8 | 5,5 | 8,8 | 14,7 | 4 | 23 | 0,015 |
| Osteoartrose | 13 | 6,9 | 3,1 | 5,0 | 8,8 | 2 | 14 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Gráfico 8 - Média da quantidade de campos de microscopia com IC de 95% nos casos acima de 60 anos em relação ao grupo.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

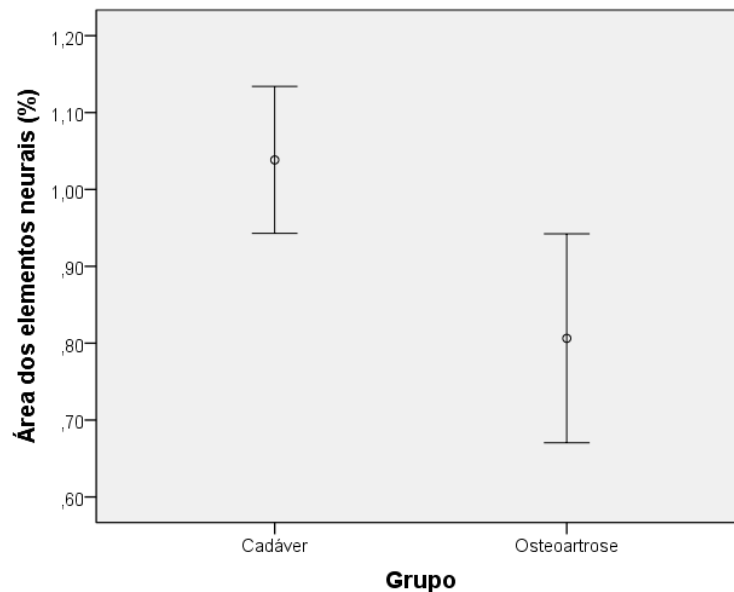
Tabela 10 - Área dos elementos neurais (%) em indivíduos acima de 60 anos para ambos os grupos.

| Grupo | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|--------------|-----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Cadáver | 188 | 1,04 | 0,66 | 0,94 | 1,13 | 0,13 | 2,75 | 0,001 |
| Osteoartrose | 90 | 0,81 | 0,65 | 0,67 | 0,94 | 0,97 | 2,46 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Gráfico 9 - Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em indivíduos acima de 60 anos em relação ao grupo.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

5.4 Análise do alinhamento do joelho no grupo osteoartrose

Estudando-se o alinhamento do joelho no grupo osteoartrose observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na área dos elementos neurais entre os joelhos varo e varo ($p=0,847$) (tabela 11; gráfico 10).

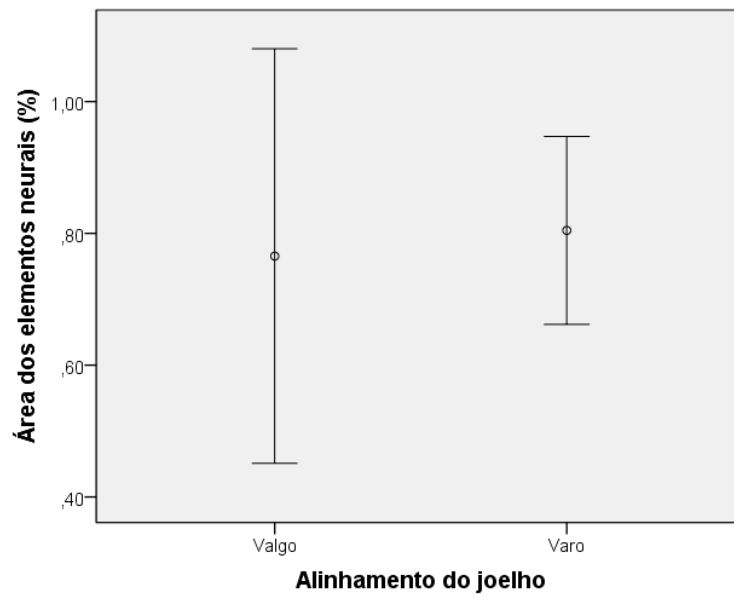
Tabela 11 - Área dos elementos neurais (%) em relação ao alinhamento do joelho no grupo osteoartrose .

| | N | Média | Desvio Padrão | IC de 95% | | Mínimo | Máximo | P-valor* |
|--------------------|----|-------|---------------|-----------|------|--------|--------|----------|
| | | | | LI | LS | | | |
| Alinhamento | | | | | | | | 0,847 |
| Varo | 84 | 0,81 | 0,66 | 0,66 | 0,94 | 0,07 | 2,46 | |
| Valgo | 14 | 0,77 | 0,55 | 0,45 | 1,08 | 0,21 | 1,82 | |

* Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Dados gerados pelo autor

Gráfico 10 - Média da área dos elementos neurais com IC de 95% em relação ao alinhamento do joelho no grupo osteoartrose.



Fonte: Dados gerados pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Vários pesquisadores tem se esforçado para caracterizar os elementos neurais no ligamento cruzado posterior do joelho nas mais diversas situações clínicas. A maioria dos estudos ou descreve características dos elementos neurais do LCP em populações específicas, como joelhos saudáveis (SCHULTZ *et al.*, 1984; KATONIS *et al.*, 1991; MORENO, 2005; COLLEONI *et al.*, 2013) e joelhos com osteoartrose (NELISSEN e HOGENDOORN, 2001; MULLAJI, 2008; MIHALKO *et al.*, 2011; ZHANG e MIHALKO, 2012; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARTINS, CAMANHO e RODRIGUES, 2015), ou comparam populações de joelhos artrósicos a joelhos saudáveis (FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; DEL VALLE *et al.*, 1998; ÇABUK *et al.*, 2017; MARCZAK *et al.*, 2017).

Alguns dos estudos que avaliaram os elementos neurais no LCP não informaram o sexo dos indivíduos analisados (KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; SCHULTZ *et al.*, 1984; MIHALKO *et al.*, 2011; ZHANG e MIHALKO, 2012; ÇABUK *et al.*, 2017). Outros estudos, porém, embora tenham descrito o sexo dos indivíduos investigados, não analisaram qualquer relação dos achados dos seus estudos com a distribuição por sexo da amostra (KATONIS *et al.*, 1991; FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; DEL VALLE *et al.*, 1998; RAJGOPAL *et al.*, 2014; MARCZAK *et al.*, 2017).

Moreno *et al.* (2005) e Colleoni *et al.* (2013) ressaltam que não encontraram dados na literatura demonstrando ou sugerindo a necessidade de um estudo comparativo em relação ao sexo. Assim, incluíram apenas indivíduos do sexo masculino na tentativa de padronizar suas amostras. Nelissen e Hogendoorn (2001), embora não tenham feito análise dos seus achados com relação ao sexo dos indivíduos, observaram que o único caso dos seus 20 pacientes estudados em que não foram identificadas estruturas neurais no LCP à microscopia foi uma paciente do sexo feminino de 73 anos de idade com osteoartrose em grau avançado, o que não envolve a análise de qualquer hipótese sobre a variável sexo.

No trabalho de Martins, Camanho e Rodrigues (2015), em que identificaram imunomarcadores para estruturas neurais em 67,5% dos 34 LCPs de pacientes com osteoartrose primária estudados, os autores observaram que não houve associação entre o sexo a presença dos elementos neurais. No presente estudo observou-se que nos joelhos do grupo cadáver não houve diferença na quantificação da área dos elementos neurais entre os sexos ($p=0,766$). Porém, no grupo osteoartrose houve uma menor quantificação da área dos

elementos neurais no sexo masculino em relação ao feminino ($p=0,003$) (tabelas 4 e 5). Observou-se, ainda, uma interação estatisticamente significativa entre o sexo e o grupo na quantificação da área dos elementos neurais, de forma a se observar diferenças significativas entre os sexos no grupo osteoartrose ($p=0,004$) e entre os grupos para o sexo masculino ($p<0,001$) (tabela 6). A relevância deste achado é questionável, uma vez que não houve controle de seleção da amostra específico para o estudo da variável sexo. Por outro lado, evidencia que embora os grupos cadáver e osteoartrose sejam homogêneos no que se refere ao sexo dos indivíduos estudados (tabela 1) há uma diferença na quantificação da área dos elementos neurais entre os sexos na análise entre os grupos, podendo inferir que indivíduos do sexo masculino com osteoartrose apresentam uma menor quantificação da área dos elementos neurais no LCP (gráfico 1 e tabela 6). Por fim, fica evidente que embora a literatura não atente para a diferença na quantificação dos elementos neurais no LCP do joelho entre os sexos há necessidade de se estudar esta variável a fim de um melhor conhecimento sobre as características das estruturas neurais no LCP do joelho. Reforça esta necessidade a discussão sobre as diferenças entre os sexos em alguns aspectos da propriocepção, não somente, mas também em estudos que avaliam a articulação do joelho (FONSECA *et al.*, 2006; WIKSTROM *et al.*, 2006; CAMMARATA e DHAHER, 2010; NAGAI *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2015; VAFADAR, CÔTÉ e ARCHAMBAULT, 2015; CUG *et al.*, 2016; MUAIDI, 2017; ECHALIER *et al.*, 2019; MARTÍN-MOHR *et al.*, 2019).

A influência da idade nas características dos elementos neurais no LCP tem sido verificada em vários estudos. Destaca-se que alguns trabalhos não informaram a idade dos indivíduos investigados (KENNEDY, ALEXANDER e HAYES, 1982; MIHALKO *et al.*, 2011; ZHANG E MIHALKO, 2012) ou não permite identificar essa variável nos casos selecionados na sua amostra para o estudo das estruturas neurais (MULLAJI *et al.*, 2008). Outros estudos, embora tenham caracterizado suas amostras em relação à idade, não analisaram a influência desta variável sobre os achados das suas pesquisas (SCHULTZ *et al.*, 1984; KATONIS *et al.*, 1991; FRANCHI, ZACCHEROTTI e AGLIETTI, 1995; DEL VALLE *et al.*, 1998; RAJGOPAL *et al.*, 2014; ÇABUK *et al.*, 2017; MARCZAK *et al.*, 2017). Como já destacado na discussão sobre o sexo, o estudo de Nelissen e Hogendoorn (2001) não envolve a análise de qualquer hipótese sobre a variável idade. Moreno *et al.* (2005), que estudaram 15 LCPs de cadáveres frescos sem morbidade articular, não observaram correlação estatisticamente significativa entre a idade do cadáver e o número total

de mecanorreceptores encontrados, achado semelhante ao de Martins, Camanho e Rodrigues (2015), que estudando 34 LCPs de pacientes com osteoartrose primária não encontraram correlação entre a idade dos pacientes e a presença de elementos neurais. Colleoni *et al.* (2013), estudando uma população masculina de 19 cadáveres frescos sem morbidade articular, não observaram relação significativa entre o número total de mecanorreceptores e a idade nas porções femoral ou tibial do LCP. Porém, na inserção tibial, observaram uma correlação inversa estatisticamente significativa entre a idade e o número de mecanorreceptores do tipo I bem como do tipo III, indicando que quanto maior a idade, menor é o número desses tipos de receptores na porção tibial.

No presente estudo observa-se que não houve correlação entre a quantidade de campos de microscopia obtidos e a idade dos indivíduos bem como entre a média da área dos elementos neurais e a idade tanto no grupo cadáver (gráficos 2 e 4) quanto no grupo osteoartrose (gráficos 3 e 5). Desta forma, fica evidente na amostra estudada que o processo de envelhecimento não esteve relacionado a uma redução na quantificação dos elementos neurais no LCP.

Na comparação entre grupos, Del Valle *et al.* (1998) não observaram diferença significativa entre os tipos de corpúsculos, seus tamanhos e sua distribuição entre joelhos com osteoartrose e normal. Já Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995) observaram uma redução estatisticamente significativa na área ocupada pela rede neural e mecanorreceptores no LCP de joelhos com osteoartrose em relação a joelhos normais ($p=0,001$), achados semelhantes aos de Çabuk *et al.* (2017), que embora não tenham encontrado diferença entre grupos de joelho com osteoartrose e normal no que se refere ao número de corpúsculos de Pacini, observaram que o número de corpúsculos de Ruffini, Golgi, terminações nervosas livres e terminações nervosas total foi significativamente menor no grupo osteoartrose ($p<0,05$). Marczack *et al.* (2017) observaram em pacientes com osteoartrose primária uma correlação entre a gravidade das alterações radiográficas e a presença de elementos neurais no LCP ($p<0,0001$), de forma que amostras com altos graus de degeneração possuíam poucos receptores. Observaram, ainda, uma diferença estatisticamente significativa quando compararam os pacientes com osteoartrose ao grupo controle constituído por cadáveres sem doença articular no que se refere à quantidade de elementos neurais ($p<0,0001$). No presente trabalho, observou-se uma menor quantidade de campos de microscopia com elementos neurais por indivíduo no grupo osteoartrose ($7,0 \pm 3,0$) em relação ao grupo cadáver ($11,5 \pm 5,3$), achado estatisticamente

significante ($p=0,010$) (tabela 7). A média da área dos elementos neurais foi também menor, estatisticamente significativa, no grupo osteoartrose ($0,80\% \pm 0,64\%$) em relação ao grupo cadáver ($1,02\% \pm 0,67\%$) ($p=0,001$) (tabela 8). Considerando que o grupo osteoartrose é composto quase integralmente por indivíduos acima de 60 anos, os registros de ambos os grupos foram subdivididos e analisados apenas os indivíduos acima desta faixa etária a fim de minimizar o viés da idade na comparação entre os grupos. Neste caso, manteve-se a observação de uma diminuição, estatisticamente significativa ($p=0,001$), na quantificação da área dos elementos neurais do grupo osteoartrose em relação ao grupo cadáver nos indivíduos acima de 60 anos ($p=0,001$) (tabela 10), reforçando o papel da osteoartrose na redução da quantificação de elementos neurais no LCP, uma vez que ambos os grupos foram equiparados para a mesma faixa etária.

Avaliando os elementos neurais e seu comportamento em relação ao alinhamento do joelho em varo ou valgo, Martins, Camanho e Rodrigues (2015) observaram que as estruturas neurais foram mais frequentes nos joelhos varos (77%) do que nos valgos (50%), diferença estatisticamente significativa ($p=0,048$). Em oposição, no presente estudo a média da área dos elementos neurais no LCP dos joelhos com osteoartrose foi de $0,81\% \pm 0,66\%$ nos joelhos varo e de $0,77\% \pm 0,55\%$ nos joelhos valgo, diferença sem significância estatística ($p=0,847$) (tabela 11). Não foi identificado nenhum outro estudo que avalie o alinhamento do membro e os elementos neurais no LCP.

No presente estudo a média geral da área ocupada pelos elementos neurais por campo de microscopia foi de $0,96\% \pm 0,67\%$. Nos joelhos saudáveis essa média foi de $1,02\% \pm 0,67\%$, comparável aos valores de $0,958\% \pm 0,13\%$ encontrados nos joelhos saudáveis estudados por Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995) e ao valor de 1% encontrado por Schutte *et al.* (1987) no ligamento cruzado anterior de joelhos sem morbidade articular. Já nos joelhos com osteoartrose, no presente estudo encontrou-se uma média de $0,83\% \pm 0,67\%$, sendo maior que a média encontrada por Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995) no seu grupo de joelhos artrósicos, que foi de $0,44\% \pm 0,132\%$. Zhang e Mihalko (2012) encontraram valores bastante diferentes de porcentagem de área ocupada pelos elementos neurais nas imagens histológicas estudando dois grupos de joelhos com osteoartrose. Em um grupo, que envolvia LCPs de ATJ-CR recuperadas, a área média corada na secção transversa estudada à microscopia era de $10,7\% \pm 5,1\%$ na imunohistoquímica anti-S100 e $7,4\% \pm 4,4\%$ na imunohistoquímica para proteína neurofilamentar (NFP). No segundo grupo, constituído por

LCPs coletados durante cirurgia de ATJ-PS, a área média corada foi de $11,1\% \pm 7\%$ anti-S100 e $10,1\% \pm 7,1\%$ para NFP. Não houve diferença estatisticamente significativa na porcentagem da área de receptores entre os dois grupos. Esta grande discrepância nas áreas em relação aos estudos de Schutte *et al.* (1987), Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995) e ao presente estudo pode ser devida a diferente metodologia no estudo microscópico e/ou histomorfométrico, uma vez que Zhang e Mihalko (2012), embora não tenham detalhado sua metodologia histomorfométrica, relatam que utilizaram um aumento à microscopia de 40 vezes para realizar a captura e análise das imagens, enquanto no presente estudo foi utilizado um aumento de 100 vezes. Schutte *et al.* (1987), bem como Franchi, Zaccherotti e Aglietti (1995), não detalharam o aumento à microscopia nem a metodologia da histomorfometria nos seus estudos.

Não há nenhum dado na literatura que sugira alguma observação sobre a lateralidade ou a dominância do membro no estudo dos elementos neurais. Este estudo também não analisou essas variáveis, embora não descarte a relevância de se estudar o tema, particularmente tendo em vista o interesse na discussão sobre a lateralidade ou a dominância do membro e sua relação com a propriocepção (WIKSTROM *et al.*, 2006; CUG *et al.*, 2016; ECHALIER *et al.*, 2019).

Como limitações do estudo destacam-se a quantidade limitada de lâminas preparadas de cada ligamento estudado. Embora se acredite que um número maior de cortes histológicos estudados poderia fornecer maior representatividade sobre os elementos neurais nos ligamentos analisados, a padronização do estudo em relação à metodologia da histologia e da histomorfometria contorna parcialmente este problema. Outra limitação técnica é que não foram padronizados os cortes histológicos com relação às regiões dos ligamentos, ou seja, inserções ósseas femoral, tibial e substância média. O estudo padronizado com busca por elementos neurais ao longo de toda a lâmina histológica minimiza esta limitação, uma vez que todo o tecido do corte pôde ser explorado em todos os casos. Por fim, poderia ser interessante identificar, classificar e quantificar os mecanorreceptores específicos nos ligamentos estudados a fim de verificar possíveis diferenças entre os grupos, entre os sexos bem como o papel da idade. Estudos com metodologia mais apropriada para a classificação morfológica de mecanorreceptores, como a utilização de microscopia confocal a laser, poderiam subsidiar esta demanda. Pesquisas futuras poderão contemplar tais objetivos e métodos.

Conhecer as características dos elementos neurais no ligamento cruzado posterior, particularmente sob os diferentes sexos, idades, condições de morbidade, lateralidade e dominância poderá subsidiar decisões terapêuticas, a exemplo da indicação de ressecção ou não do ligamento cruzado posterior quando da realização de uma artroplastia total do joelho, auxiliando na identificação de grupos específicos que possam ser melhores conduzidos sob uma ou outra forma de tratamento. Em outro caso, como exemplo, o conhecimento de grupos específicos com maior vulnerabilidade sob a ótica proprioceptiva poderá auxiliar no planejamento, desenvolvimento e indicação de medidas preventivas contra lesões articulares agudas ou crônicas.

7 CONCLUSÃO

- A média geral da área ocupada pelos elementos neurais no LCP foi de $0,96\% \pm 0,67\%$. Nos joelhos saudáveis essa média foi de $1,02\% \pm 0,67\%$ e nos joelhos com osteoartrose foi de $0,80\% \pm 0,64\%$;
- A osteoartrose está associada a uma redução na quantificação dos elementos neurais no ligamento cruzado posterior do joelho;
- A idade não apresenta correlação com a quantificação dos elementos neurais no ligamento cruzado posterior em indivíduos com osteoartrose nem em indivíduos com joelho hígido;
- A quantificação dos elementos neurais no ligamento cruzado posterior não apresenta diferença entre os sexos nos indivíduos com joelhos hígidos, mas nos casos de osteoartrose há uma diminuição na quantificação dos elementos neurais nos indivíduos do sexo masculino;
- Não há diferença na quantificação dos elementos neurais entre os joelhos com alinhamento varo ou valgo em indivíduos com osteoartrose.

REFERÊNCIAS

- AMIR, G.; LOWE, J.; FINSTERBUSH, A. Histomorphometric analysis of innervation of the anterior cruciate ligament in osteoarthritis. **Journal of orthopaedic research**, v. 13, n. 1, p. 78-82, 1995.
- AMATUZZI, M.M.; *et al.* Lesão do ligamento cruzado posterior. In: AMATUZZI, M.M. **Joelho: Articulação Central dos Membros Inferiores**. São Paulo: Roca, 2004. p. 279-292.
- AMATUZZI, M.M.; PACHECO, A.P. Anatomia do joelho. In: Amatuzzi, M.M. **Joelho: Articulação Central dos Membros Inferiores**. São Paulo: Roca, 2004. p. 9-20.
- ANDERSON, C.J.; ZIEGLER, C.G.; WIJDICKS, C.A.; ENGBRETSSEN, L.; LAPRADE, R.F. Arthroscopically pertinent anatomy of the anterolateral and posteromedial bundles of the posterior cruciate ligament. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 94, n. 21, p. 1936-1945, 2012.
- ANDREA, C.E.; BLEGGI-TORRES, L.F.; ALVES, MTS. Análise da morfometria nuclear: descrição da metodologia e o papel dos softwares de edição de imagem. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 44, n. 1, p. 51-57, 2008.
- ARIEL DE LIMA, D.; HELITO, C.P.; LACERDA, DE LIMA. L.; LEITE, J.A.D.; CAVALCANTE, M.L.C. Study of the nerve endings and mechanoreceptors of the anterolateral ligament of the knee. **Arthroscopy: the journal of arthroscopic and related surgery**, v. 35, n. 10, p. 2918-2927, 2019.
- ARIEL DE LIMA, D. **Estudo das terminações nervosas e mecanorreceptores do ligamento anterolateral do joelho**. 2019. 87f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2019.
- ARTHUR, J.R.; HAGLIN, J.M.; MAKOVICKA, J.L.; CHHABRA, A. Anatomy and biomechanics of the posterior cruciate ligament and their surgical implications. **Sports medicine and arthroscopy review**, v. 28, n.1, p. e1-e10, 2020.
- ASHTON-MILLER, J.A.; WOJTYS, E.M.; HUSTON, L.J.; FRY-WELCH, D. Can proprioception really be improved by exercises? **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 9, n. 3, p. 128-136, 2001.
- ASSIMAKOPOULOS, A.P.; KATONIS, P.G.; AGAPITOS, M.V.; EXARCHOU, E.I. The innervation of the human meniscus. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 275, p. 232-236, 1992.
- BAEK, G.H.; CARLIN, G.J.; VOGGRIN, T.M.; WOO, S.L.; HARNER, C.D. Quantitative analysis of collagen fibrils of human cruciate and meniscofemoral ligaments. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 375, p. 205-211, 1998.

- BALI, K.; DHILLON, M.S.; VASISTHA, R.K.; KAKKAR, N.; CHANA, R.; PRABHAKAR, S. Efficacy of immunohistological methods in detecting functionally viable mechanoreceptors in the remnant stumps of injured anterior cruciate ligaments and its clinical importance. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 20, n. 1, p. 75-80, 2012.
- BARRACK, R.L.; SKINNER, H.B.; COOK, S.D.; HADDAD JR, R.J. Effect of articular disease and total knee arthroplasty on knee joint position sense. **Journal of neurophysiology**, v. 50, n. 3, p. 684-687, 1983.
- BARRACK, R.L.; SKINNER, H.B. The sensory function of the knee ligaments. In: DANIEL, D.M.; AKESON, W.H.; O'CONNOR, J.J. **Knee ligaments: structure, function, injury**. New York: Raven Press, 1990.
- BARRETT, D.S.; COBB, A.G.; BENTLEY, G. Joint proprioception in normal, osteoarthritic, and replaced knees. **The journal of bone and joint surgery. British volume**, v. 73, n. 1, p. 53-56, 1991.
- BARRETT, D.S.; COBB, A.G.; BENTLEY, G. Proprioception after knee arthroplasty: The influence of prosthetic design. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 297(Dec), p. 182-197, 1993.
- BARROS, A.L.S.; LIMA, D.N.O.; AZEVEDO, M.D.; OLIVEIRA, M.L. Procedimentos técnicos e laboratoriais. IN: BARROS, A.L.S.; LIMA, D.N.O.; AZEVEDO, M.D.; OLIVEIRA, M.L. **Caderno de referência 1: Citopatologia ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 19-34.
- BASTIAN, H.C. The "muscular sense": its nature and cortical localisation. **Brain**, v. 10, n. 1, p. 1-88, 1887.
- BAUMANN, F.; BAHADIN, Ö.; KRUTSCH, W.; ZELLNER, J.; NERLICH, M.; ANGELE, P.; TIBESKU, C.O. Proprioception after bicruciate-retaining total knee arthroplasty is comparable to unicompartmental knee arthroplasty. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 25, n. 6, p. 1697-1704, 2017
- BORNSTEIN, M.H.; JAGER, J.; PUTNICK, D.L. Sampling in developmental science: situations, shortcomings, solutions, and standards. **Developmental review**, v. 33, n. 4, p. 357-370, 2013.
- BOWMAN, K.F.J.; SEKIYA, J.K. Anatomy and biomechanics of the posterior cruciate ligament, medial and lateral sides of the knee. **Sports medicine and arthroscopy review**, v. 18, p. 222-229, 2010.
- BUTLER, D.L.; NOYES, F.R.; GROOD, E.S. Ligamentous restraints to anterior-posterior drawer in the human knee. A biomechanical study. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 62, n. 2, p. 259-270, 1980.

- ÇABUK, H.; ÇABUK, F.K.; TEKIN, A.Ç.; DEDEOĞLU, S.S.; ÇAKAR, M.; BÜYÜKKURT, C.D. Lower numbers of mechanoreceptors in the posterior cruciate ligament and anterior capsule of the osteoarthritic knees. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 25, n. 10, p. 3146-3154, 2017.
- ÇABUK, H.; ÇABUK, F.K. Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. **Clinical anatomy**, v. 29, n. 6, p. 789-795, 2016.
- CAMMARATA, M.L.; DHAHER, Y.Y. Evidence of gender-specific motor templates to resist valgus loading at the knee. **Muscle and nerve**, v. 41, n. 5, p. 614-623, 2010.
- CAMPOS, L.M.G. **Estudo da distribuição da proteína S100β no encéfalo de ratos**. 2007. 102f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Anatomia, São Paulo, 2007.
- CARDULLO, R.A. Fundamentals of image processing in light microscopy. **Methods in cell biology**, v. 72, p. 217-242, 2003.
- CARTUN, R.W.; TAYLOR, C.R.; DABBS, D.J. Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls, and Standardization. In: Dabbs, D.J. **Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications**. Philadelphia: Elsevier, 2019. p.1-46.
- CAVALCANTE, M.L.C.; RODRIGUES, C.J.; MATTAR JR, R. Mechanoreceptors and nerve endings of the triangular fibrocartilage in the human wrist. **The Journal of hand surgery**, v. 29, n. 3, p. 432-435, 2004.
- CHANG, A.H.; LEE, S.J.; ZHAO, H.; REN, Y.; ZHANG, L.Q. Impaired varus-valgus proprioception and neuromuscular stabilization in medial knee osteoarthritis. **Journal of biomechanics**, v. 47, n. 2, p. 360–366, 2014.
- CHO, K.Y.; KIM, K.I.; SONG, S.J.; BAE, D.K. Does cruciate-retaining total knee arthroplasty show better quadriceps recovery than posterior-stabilized total knee arthroplasty? Objective measurement with a dynamometer in 102 knees. **Clinics in orthopedic surgery**, v. 8, n. 4, p. 379-385, 2016.
- CHUN, K.C.; LEE, S.H.; KIM, J.W.; JIN, E.J.; KIM, K.M.; CHUN, C.H. Immunohistochemical and immunocytochemical study of mechanoreceptors in anterior cruciate ligament reconstruction with the remnant-preserving technique using Achilles tendon allografts. **Journal of orthopaedic surgery and research**, v. 12, n. 1, p. 93, 2017.
- CLARK, P.; MACDONALD, P.B.; SUTHERLAND, K. Analysis of proprioception in the posterior cruciate ligament-deficient knee. **Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 4, n. 4, p. 225-227, 1996.
- CLARKE, H.D.; SCOTT, W.N.; INSALL, J.N.; PEDERSEN, H.B.; MATH, K.R.; VIGORITA, V.J.; CUSHNER, F.D. Anatomy. In: SCOTT, W.N. **Insall & Scott Surgery of the Knee**. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 3-66.

- COLLEONI, J.L.; RODRIGUES, L.M.; GRANATA JUNIOR, G.S.M.; SCAPULATEMPO, C.; ABREU, L.C.; VALENTI, V.E.; FUJIKI, E.; CAMARGO, R.C.; OLIVEIRA, F.R.; ALVES, M.T.; COHEN, M. Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: association with aging male. **The aging male**, v. 16, n. 2, p. 73-78, 2013.
- COLLIER, M.B.; MCAULEY, J.P.; SZUSZCZEWICZ, E.S.; ENGH GA. Proprioceptive deficits are comparable before unicondylar and total knee arthroplasties, but greater in the more symptomatic knee of the patient. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 423(Jun), p. 138-143, 2004.
- COOPER, T.G; *et al.* Standard procedures. IN: Cooper, T.G. **WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen**. Geneva: WHO Press, 2010. p. 7-114.
- CUG, M.; WIKSTROM, E.A.; GOLSHAEI, B.; KIRAZCI, S. The effects of sex, limb dominance, and soccer participation on knee proprioception and dynamic postural control. **Journal of sport rehabilitation**, v. 25, n. 1, p. 31-39, 2016.
- DEL VALLE, M.E.; HARWIN, S.F.; MAESTRO, A.; MURCIA, A.; VEJA, J.A. Immunohistochemical analysis of mechanoreceptors in the human posterior cruciate ligament: a demonstration of its proprioceptive role and clinical relevance. **The journal of arthroplasty**, v. 13, n. 8, p. 916-922, 1998.
- DIMITROULIAS, A.; TSONIDIS, C.; NATSIS, K.; VENIZELOS, I.; DJAU, S.N.; TSITSOPOULOS, P.; TSITSOPOULOS, P. An immunohistochemical study of mechanoreceptors in lumbar spine intervertebral discs. **Journal of clinical neuroscience**, v. 17, n. 6, p. 742-745, 2010.
- ECHALIER, C.; UHRING, J.; RITTER, J.; REY, P.B.; JARDIN, E.; ROCHET, S.; OBERT, L.; LOISEL, F. Variability of shoulder girdle proprioception in 44 healthy volunteers. **Orthopaedics and traumatology: surgery and research**, v. 105, n. 5, p. 825-829, 2019.
- FANELLI, G.C.; BECK, J.D.; EDSON, C.J. Current concepts review: the posterior cruciate ligament. **The journal of knee surgery**, v. 23, n. 2, p. 61-72, 2010.
- FARIS, P.M.; OTIS, J.C.; MANOUEL, M. Proprioceptive input of the posterior cruciate ligament in total knee prostheses. **Transactions of the annual meeting of the orthopaedic research society**, v. 13, p. 358, 1988.
- FELSON, D.T.; GROSS, K.D.; NEVITT, M.C.; YANG, M.; LANE, N.E.; TORNER, J.C.; LEWIS, C.E.; HURLEY, M.V. The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 61, n. 8, p 1070–1076, 2009.
- FERLINC. A.; FABIANI, E.; VELNAR, T.; GRADISNIK, L. The importance and role of proprioception in the elderly: a short review. **Materia socio-medica**, v. 31, n. 3. p. 219-221, 2019.

FONSECA, S.T.; VAZ, D.V.; AQUINO, C.F.; BRÍCIO, R.S. Muscular co-contraction during walking and landing from a jump: Comparison between genders and influence of activity level. **Journal of electromyography e kinesiology**, v. 16, n. 3, p. 273-280, 2006.

FRANCHI, A.; ZACCHEROTTI, G.; AGLIETTI, P. Neural system of the human posterior cruciate ligament in osteoarthritis. **The journal of arthroplasty**, v. 10, n. 5, p. 679-682, 1995.

FREEMAN, M.A.; WYKE, B. The innervation of the knee joint: an anatomical and histological study in the cat. **Journal of anatomy**, v. 101, n. 3, p. 505-532, 1967.

FUCHS, S.; THORWESTEN, L.; NIEWERTH, S. Proprioceptive function in knees with and without total knee arthroplasty. **American journal of physical medicine and rehabilitation**, v. 78, n. 1, p. 39-45, 1999.

GARDNER, E. The innervation of the knee joint. **The anatomical record**, v. 101, n. 1, p. 109-130, 1948.

GIRGIS, F.G.; MARSHALL, J.L.; MONAJEM, A. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 106, p. 216-231, 1975.

GOLLEHON, D.L.; TORZILLI, P.A.; WARREN, R.F. The role of the posterolateral and cruciate ligaments in the stability of the human knee. A biomechanical study. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 69, n. 2, p. 233-242, 1987.

GONZALEZ-MARTINEZ, T.; PEREZ-PIÑERA, P.; DÍAZ-ESNAL, B.; VEJA, J.A. S-100 proteins in the human peripheral nervous system. **Microscopy research and technique**, v. 60, n. 6, p. 633-638, 2003.

GSTOETTNER, M.; RASCHNER, C.; DIRNBERGER, E.; LEIMSER, H.; KRISMER, M. Pre-operative proprioceptive training in patients with total knee arthroplasty. **The knee**, v. 18, n. 4, p. 165-270, 2011.

HAGERT, E. **Wrist ligaments: innervation patterns and ligamento-muscular reflexes**. Ph.D. Thesis - Department of Clinical Science and Education, Södersjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm, 2008.

HAN, J.; WADDINGTON, G.; ADAMS, R.; ANSON, J.; LIU, Y. Assessing proprioception: A critical review of methods. **Journal of sport and health science**, v. 5, n. 1, p. 80-90, 2016.

HARNER, C.D.; XEROGEANES, J.W.; LIVESAY, G.A.; CARLIN, G.J.; SMITH, B.A.; KUSAYAMA, T.; KASHIWAGUCHI, S.; WOO, S.L. The human posterior cruciate ligament complex: an interdisciplinary study. Ligament morphology and biomechanical evaluation. **The american journal of sports medicine**, v. 23, n. 6, p. 736-745, 1995.

HELLER, L.; LANGMAN, J. The menisco-femoral ligaments of the human knee. **The journal of bone and joint surgery. British volume**, v. 46, p. 307-313, 1964.

HINCHCLIFFE, E.H. The use and manipulation of digital image files in light microscopy. **Methods in cell biology**, v. 72, p. 271-288, 2003.

HORNER, G.; DELLON, A.L. Innervation of the human knee joint and implications for surgery. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 301, p. 221-226, 1994.

INOUE, T.; GLIKSMAN, N. Techniques for optimizing microscopy and analysis through digital image processing. **Methods in cell biology**, v. 72, p. 243-270, 2003.

ISHII, Y.; NOGUCHI, H.; TAKEDA, M.; SATO, J.; KISHIMOTO, Y.; TOYABE, S. Changes of body balance before and after total knee arthroplasty in patients who suffered from bilateral knee osteoarthritis. **Journal of orthopaedic science**, v. 18, n. 5, p. 727-732, 2013.

ISSAC, S.M.; BARKER, K.L.; DANIAL, I.N.; BEARD, D.J.; DODD, C.A.; MURRAY, D.W. Does arthroplasty type influence knee joint proprioception? A longitudinal prospective study comparing total and unicompartmental arthroplasty. **The knee**, v. 14, n. 3, p. 212-217, 2007.

IWANAGA, T.; TAKAHASHI, Y.; FUJITA, T. Immunohistochemistry of neuron-specific and glia-specific proteins. **Archives of histology and cytology**, v. 52, n. Suppl., p. 13-24, 1989.

JEROSCH, J.; SCHMIDT, K.; PRYMKA, M. Beeinflussung der propriozeptiven Fähigkeit von Kniegelenken mit einer primären Gonarthrose. **Der Unfallchirurg**, v. 100, n. 3, p. 219-224, 1997.

JEW, J.Y.; BERGER, E.J.; BERGER, R.A.; LIN, Y.T. Fluorescence immunohistochemistry and confocal scanning laser microscopy: a protocol for studies of joint innervation. **Acta orthopaedica scandinavica**, v. 74, n. 6, p. 689-696, 2003.

JOHANSSON, H.; SJÖLANDER, P.; SOJKA, P. A sensory role for the cruciate ligaments. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 268, p. 161-178, 1991.

JOHANSSON, H.; SJÖLANDER, P.; SOJKA, P. Receptors in the knee joint ligaments and their role in the biomechanics of the joint. **Critical reviews in biomedical engineering**, v. 18, n. 5, p. 341-368, 1991.

JOHANSSON, H. Role of knee ligaments in proprioception and regulation of muscle stiffness. **Journal of electromyography and kinesiology**, v. 1, n. 3, p. 158-179, 1991.

KAHN, H.J.; MARKS, A.; THOM, H.; BAUMAL, R. Role of antibody to S100 protein in diagnostic pathology. **American journal of clinical pathology**, v. 79, n. 3, p. 341-347, 1983.

KATO, T.; ŚMIGIELSKI, R.; GE, Y.; ZDANOWICZ, U.; CISZEK, B.; OCHI, M. Posterior cruciate ligament is twisted and flat structure: new prospective on anatomical morphology. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 26, n. 1, p. 31-39, 2018.

- KATONIS, P.; PAPOUTSIDAKIS, A.; ALIGIZAKIS, A.; TZANAKAKIS, G.; KONTAKIS, G.M.; PAPAGELOPOULOS, P.J. Mechanoreceptors of the posterior cruciate ligament. **The journal of international medical research**, v. 36, n. 3, p. 387-393, 2008.
- KATONIS, P.G.; ASSIMAKOPOULOS, A.P.; AGAPITOS, M.V.; EXARCHOU, E.I. Mechanoreceptors in the posterior cruciate ligament. Histologic study on cadaver knees. **Acta orthopaedica scandinavica**, v. 62, n. 3, p. 276-278, 1991.
- KENNEDY, J.C.; ALEXANDER, I.J.; HAYES, K.C. Nerve supply of the human knee and its functional importance. **The american journal of sports medicine**, v. 10, n. 6, p. 329-335, 1982.
- KENNEDY, J.C.; GRAINGER, R.W. The posterior cruciate ligament. **The journal of trauma**, v. 7, n. 3, p. 367-377, 1967.
- KENNEDY, J.C.; HAWKINS, R.J.; WILLIS, R.B.; DANYLCHUCK, K.D. Tension studies of human knee ligaments. Yield point, ultimate failure, and disruption of the cruciate and tibial collateral ligaments. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 58, n. 3, p. 350-355, 1976.
- KLEINBART, F.A.; BRYK, E.; EVANGELISTA, J.; SCOTT, W.N.; VIGORITA, V.J. Histologic comparison of posterior cruciate ligaments from arthritic and age-matched knee specimens. **The journal of arthroplasty**, v. 11, n. 6, p. 726-731, 1996.
- KORALEWICZ, L.M.; ENGH, G.A. Comparison of proprioception in arthritic and age-matched normal knees. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 82, n. 11, p. 1582-1588, 2000.
- LEE, S.J.; REN, Y.; KANG, S.H.; GEIGER, F.; ZHANG, L.Q. Pivoting neuromuscular control and proprioception in females and males. **European journal of applied physiology**, v. 115, n. 4, p. 775-784, 2015.
- LEITE, J.G.S.; CAVALCANTE, M.L.C.; FECHINE-JAMACARU, F.V.; POMPEU, M.M.L.; LEITE, J.A.D; COELHO, D.M.N.; FREITAS, M.R. Morphology of nerve endings in vocal fold of human newborn. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 89, p. 55-59, 2016.
- LIMA, F.F.S. **Estudo morfológico e morfométrico das alterações na pele e nos vasos de membros inferiores amputados e com feridas de pacientes diabéticos**. 2010. 155f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense, Curso de Pós-Graduação em Patologia, 2010.
- LONGO, U.G.; CIUFFREDA, M.; MANNERING, N.; D'ANDREA, V.; LOCHER, J.; SALVATORE, G.; DENARO, V. Outcomes of posterior-stabilized compared with cruciate-retaining total knee arthroplasty. **The journal of knee surgery**, v. 31, n. 4, p. 321-340, 2018.
- LUND, H.; JUUL-KRISTENSEN, B.; HANSEN, K.; CHRISTENSEN, R.; CHRISTENSEN, H.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B.; BLIDDAL, H. Movement detection impaired in patients

with knee osteoarthritis compared to healthy controls: A cross-sectional case-control study. **Journal of musculoskeletal and neuronal interactions**, v. 8, n. 4, p. 391-400, 2008.

LUO, C.F.; SUN, H.; ZHANG, B.; ZENG, B.F. Three-column fixation for complex tibial plateau fractures. **Journal of orthopaedic trauma**, v. 24, n. 11, p. 683-92, 2010.

MACHADO, A.B.M.; HAERTEL, LM. **Neuroanatomia funcional**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

MAKRIS, C.A.; GEORGOULIS, A.D.; PAPAGEORGIOU, C.D.; MOEBIUS, U.G.; SOUCACOS, P.N. Posterior cruciate ligament architecture: evaluation under microsurgical dissection. **Arthroscopy**, v. 16, n. 6, p. 627-632, 2000.

MARCZAK, D.; KOWALCZEWSKI, J.; OKOŃ, T.; SYNDER, M.; SIBIŃSKI, M. An evaluation of the posterior cruciate ligament function in total knee arthroplasty with regard to its morphology and clinical properties. **Folia morphologica**, v. 76, n. 1, p. 94-99, 2017.

MARTÍN-MOHR, C.S.; VALLADARES, A.; CRISTI, I.; BERRAL, F.J.; OYARZO, C.; LIRA, F. Differences in knee sensorimotor control by physical activity level and sex. **Acta ortopédica brasileira**, v. 27, n. 1, p. 20-26, 2019.

MARTINS, G.C.; CAMANHO, G.; RODRIGUES, M.I. Immunohistochemical analysis of the neural structures of the posterior cruciate ligament in osteoarthritis patients submitted to total knee arthroplasty: an analysis of thirty-four cases. **Clinics**, v. 70, n. 2, p. 81-86, 2015.

MCLAIN, R.F.; PICKAR, J.G. Mechanoreceptor endings in human thoracic and lumbar facet joints. **Spine**, v. 23, n. 2, p. 168-173, 1998.

MIHALKO, W.M.; CREEK, A.T.; MARY, M.N.; WILLIAMS, J.L.; KOMATSU, D.E. Mechanoreceptors found in a posterior cruciate ligament from a well-functioning total knee arthroplasty retrieval. **The journal of arthroplasty**, v. 26, n. 3, p. 504.e9-504.e12, 2011.

MOORE, B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 19, n. 6, p. 739-744, 1965.

MORAES, M.R.B.; CAVALCANTE, M.L.C.; LEITE, J.A.D.; FERREIRA, F.V.; CASTRO, A.J.O.; SANTANA, M.G. Histomorphometric evaluation of mechanoreceptors and free nerve endings in human lateral ankle ligaments. **Foot and ankle international**, v. 29, n. 1, p. 87-90, 2008.

MORAES, M.R.B.; CAVALCANTE, M.L.C.; LEITE, J.A.D.; MACEDO, J.N.; SAMPAIO, M.L.B.; JAMACARU, V.F.; SANTANA, M.G. The characteristics of the mechanoreceptors of the hip with arthrosis. **Journal of orthopaedic surgery and research**, v. 6, n. 1, p. 58-65, 2011.

MORENO, C.T.; CARVALHO, R.L.; COLLEONI, J.L.; SCAPULATEMPO NETO, C.; ALVES, M.T.S.; COHEN, M. Mecanorreceptores dos ligamentos cruzados do joelho. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 40, n. 9, p. 534-542, 2005.

- MUAIDI, Q.I. Does gender make a difference in knee rotation proprioception and range of motion in healthy subjects? **Journal of back and musculoskeletal rehabilitation**, v. 30, n. 6, p. 1237-1243, 2017.
- MULLAJI, A.B.; MARAWAR, S.V.; SIMHA, M.; JINDAL, G. Cruciate ligaments in arthritic knees: a histologic study with radiologic correlation. **The journal of arthroplasty**, v. 23, n. 4, p. 567-572, 2008.
- NAGAI, T.; SELL, T.C.; ABT, J.P.; LEPHART, S.M. Reliability, precision, and gender differences in knee internal/external rotation proprioception measurements. **Physical therapy in sport**, v. 13, n. 4, p. 233-237, 2012.
- NELISSON, R.G.G.H.; HOOGENDORN, P.C.W. Retain or sacrifice the posterior cruciate ligament in total knee arthroplasty? A histopathological study of the cruciate ligaments in osteoarthritic and rheumatoid disease. **Journal of clinical pathology**, v. 54, n. 5, p. 381-384, 2001.
- NEURATH, M.; STOFFT, E.; ZSCHÄBITZ, A.; PRINTZ, H. Comparative microstructural studies on collagen and elastic fiber systems of the cruciate ligaments. **Zeitschrift für unfallchirurgie und versicherungsmedizin**, v. 84, n. 3, p. 170-176, 1991.
- PADDOCK, S.W. An Introduction to Confocal Imaging In: PADDOCK, S.W. **Confocal Microscopy: Methods and Protocols**. Totowa: Humana Press Inc., 1999. p. 1-34.
- PAP, G.; MEYER, M.; WEILER, H.T.; MACHNER, A.; AWISZUS, F. Proprioception after total knee arthroplasty: A comparison with clinical outcome. **Acta orthopaedica scandinavica**, v. 71, n. 2, p. 153-159, 2000.
- PAPANNAGARI, R.; DEFRATE, L.E.; NHA, K.W.; MOSES, J.M.; MOUSSA, M.; GILL, T.J.; LI, G. Function of posterior cruciate ligament bundles during in vivo knee flexion. **The american journal of sports medicine**, v. 35, n. 9, p. 1507-1512, 2007.
- PATTON, M.Q. **Qualitative research and evaluation methods**. London: Sage, 2002. 688 p.
- PEIXOTO, M.E.B. **Histomorfometria das terminações nervosas das conchas nasais inferiores de humanos por imunofluorescência e microscopia confocal a laser**. 2016. 64 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- PINHEIRO JR, J.A. **Análise dos mecanorreceptores e terminações nervosas livres da banda anterior do ligamento glenoumeral inferior com imunofluorescência e microscopia confocal**. 2015. 62 F. Tese (Doutorado em Cirurgia). Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.
- PIVA S.R., GIL A.B., ALMEIDA G.J., DIGIOIA 3rd, A.M.; LEVISON, T.J.; FITZGERALD, G.K. A balance exercise program appears to improve function for patients

with total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. **Physical therapy**, v. 90, n. 6, p. 880-894, 2010.

POZZOBON, A. **Biomedicina na prática: da teoria à bancada**. 172f. Lajeado: Ed. da Univates, 2017.

RAJGOPAL, A.; VASDEV, N.; PATHAK, A.; GAUTAM, D.; VASDEV, A. Histological changes and neural elements in the posterior cruciate ligament in osteoarthritic knees. **Journal of orthopaedic surgery**, v. 22, n. 2, p. 142-145, 2014.

REIN, S.; SEMISCH, M.; GARCIA-ELIAS, M.; LLUCH, A.; ZWIPP, H.; HAGERT, E. Immunohistochemical mapping of sensory nerve endings in the human triangular fibrocartilage complex. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 473, n. 10, p. 3245-3253, 2015.

RIBEIRO, F.; OLIVEIRA, J. Effect of physical exercise and age on knee joint position sense. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 51, n. 1, p. 64-67, 2009.

ROBERTS, S.L.; STOUT, A.; DREYFUSS, P. Review of knee joint innervation: implications for diagnostic blocks and radiofrequency ablation. **Pain medicine**, v. 21, n. 5, p. 922-938, 2020.

RUNGE, C.; MORIGGL, B.; BØRGLUM, J.; BENDTSEN, T.F. The spread of ultrasound-guided injectate from the adductor canal to the genicular branch of the posterior obturator nerve and the popliteal plexus: A cadaveric study. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 42, n. 6, p. 725-730, 2017.

SAUMURE, K.; GIVEN, L.M. Convenience sample. IN: GIVEN, L.M. **Encyclopedia of qualitative research methods**. Los Angeles: Sage, 2008. p. 124-125.

SARGON, M.F.; DORAL, M.N.; ATAY, O.A. Age-related changes in human PCLs: a light and electron microscopic study. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 12, n. 4, p. 280-284, 2004.

SCAPINELLI, R. Vascular anatomy of the human cruciate ligaments and surrounding structures. **Clinical anatomy**, v. 10, n. 3, p. 151-162, 1997.

SCHULTZ, R.A.; MILLER, D.C.; KERR, C.S.; MICHELI, L. Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 66, n. 7, p. 1072-1076, 1984.

SCHUTTE, M.J.; DABEZIES, E.J.; ZIMNY, M.L.; HAPPEL, L.T. Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 69, n. 2, p. 243-247, 1987.

SHERRINGTON, C.S. **The integrative action of the nervous system**. Cambridge: Cambridge University Press; 1906.

SIMMONS, S.; LEPHART, S.; RUBASH, H.; BORSA, P.; BARRACK, R.L. Proprioception following total knee arthroplasty with and without the posterior cruciate ligament. **The journal of arthroplasty**, v. 11, n. 7, p. 763-768, 1996.

SKINNER, H.B.; BARRACK, R.L.; COOK, S.D.; HADDAD JR, R.J. Joint position sense in total knee arthroplasty. **Journal of orthopaedic research**, v. 1, n. 3, p. 276-283, 1984.

SKINNER, H.B.; BARRACK, R.L.; COOK, S.D. Age-related decline in proprioception. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 184, p. 208-211, 1984.

SPRING, K.R. Cameras for digital microscopy. **Methods in cell biology**, v. 72, p. 87-102, 2003.

STUBBS, G.; DAHLSTROM, J.; PAPANTONIOU, P.; CHERIAN, M. Correlation between macroscopic changes of arthrosis and the posterior cruciate ligament histology in the osteoarthritic knee. **ANZ journal of surgery**, v. 75, n. 12, p. 1036-1040, 2005.

SWANIK, C.B.; HARNER, C.D.; LEPHART, S.M.; DRIBAN, J.B. Neurophysiology of the knee. In: SCOTT, W.N. **Insall & Scott Surgery of the Knee**. Philadelphia, Elsevier, 2006, pp. 99-119.

SWANIK, C.B.; LEPHART, S.M.; RUBASH, H.E. Proprioception, kinesthesia, and balance after total knee arthroplasty with cruciate-retaining and posterior stabilized prostheses. **The journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 86, n. 2, p. 328-334, 2004.

TAYLOR, J.L. Proprioception. In: SQUIRE, L.R. **Encyclopedia of neuroscience**. Cambridge: Academic Press, 2009. p. 1143-1149.

TENÓRIO, P.P. **Avaliação histotecnológica e molecular de lesões aneurismáticas e ateromatosas da aorta em humanos**. 2017. 66f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Recife, 2017.

TENÓRIO, P.P.; ARAÚJO, M.M.; FERREIRA, K.M.B.; PAIVA, M.H.S.; MELO-JÚNIOR, M.R. Histotechnological and socio-epidemiological evaluation of aorta aneurysmal and atheromatous lesions of in humans. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 10, n. 6, p. 6613-6623, 2017.

THEWLIS, D.; HILLIER, S.; HOBBS, S.J.; RICHARDS, J. Preoperative asymmetry in load distribution during quiet stance persists following total knee arthroplasty. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 22, n. 3, p. 609-614, 2014.

TRAN, J.; PENG, P.W.H.; GOFELD, M.; CHAN, V.; AGUR, A.M.R. Anatomical study of the innervation of posterior knee joint capsule: Implication for image-guided intervention. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 44, n. 2, p. 234-238, 2019.

VAFADAR, A.K.; CÔTÉ, J.N.; ARCHAMBAULT, P.S. Sex differences in the shoulder joint position sense acuity: A cross-sectional study. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 16, n. 273, p. 1-7, 2015.

VAHTRIK, D.; GAPEYEVA, H.; AIBAST, H.; ERELIN, J.; KUMS, T.; HAVIKO, T.; MÄRTSON, A.; SCHNEIDER, G.; PÄÄSUKE, M. Quadriceps femoris muscle function prior and after total knee arthroplasty in women with knee osteoarthritis. **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 20, n. 10, p. 2017-2025, 2012.

VAN DOMMELEN, B.A.; FOWLER, P.J. Anatomy of the posterior cruciate ligament. A review. **The american journal of sports medicine**, v. 17, n. 1, p. 24-29, 1989.

VANDEKERCKHOVE, P.J.; PARYS, R.; TAMPERE, T.; LINDEN, P.; VAN DEN DAELLEN, L.; VERDONK, P.C. Does cruciate retention primary total knee arthroplasty affect proprioception, strength and clinical outcome? **The knee surgery, sports traumatology, arthroscopy**, v. 23, n. 6, p. 1644-1652, 2015.

VELTRI, D.M.; DENG, X.H.; TORZILLI, P.A.; WARREN, R.F.; MAYNARD, M.J. The role of the cruciate and posterolateral ligaments in stability of the knee. A biomechanical study. **The american journal of sports medicine**, v. 23, n. 4, p. 436-443, 1995.

VILENSKY, J.A.; O'CONNOR, B.L.; FORTIN, J.D.; MERKEL, G.J.; JIMENEZ, A.M.; SCOFIELD, B.A.; KLEINER, J.B. Histologic analysis of neural elements in the human sacroiliac joint. **Spine**, v. 27, n. 11, p. 1202-1207, 2002.

WANG, J.H.; KATO, Y.; INGHAM, S.J.; MAEYAMA, A.; LINDE-ROSEN, M.; SMOLINSKI, P.; FU, F.H.; HARNER, C. Effects of knee flexion angle and loading conditions on the end-to-end distance of the posterior cruciate ligament: a comparison of the roles of the anterolateral and posteromedial bundles. **The american journal of sports medicine**, v. 42, n. 12, p. 2972-2978, 2014.

WIKSTROM, E.A.; TILLMAN, M.D.; KLINE, J.; BORSA, P.A. Gender and limb differences in dynamic postural stability during landing. **Clinical journal of sport medicine**, v. 16, n. 4, p. 311-315, 2006.

WINGATE, R.J. Microscopy and photomicrography techniques. **Methods in cell biology**, v. 461, p. 747-71, 2008.

WODOWSKI, A.J.; SWIGLER, C.W.; LIU, H.; NORD, K.M.; TOY, P.C.; MIHALKO, W.M. Proprioception and knee arthroplasty: a literature review. **The orthopedic clinics of North America**, v. 47, n. 2, p. 301-309, 2016.

WRIGHT, S.J.; WRIGHT, D.J. Introduction to confocal microscopy. In: MATSUMOTO, B. **Methods in cell biology (volume 70): Cell biological applications of confocal microscopy**. Santa Barbara: Academic Press, 2002. p. 1-85.

YOON, J.R.; LEE, D.H.; KO, S.N.; SHIN, Y.S. Proprioception in patients with posterior cruciate ligament tears: A meta-analysis comparison of reconstructed and contralateral normal knees. **PLoS One**, v. 12, n. 9, e0184812, p. 1-11, 2017.

ZETA, CORPORATION. **In vitro diagnostic data sheet. S100 protein (Clone 4C4.9)**, 2019. Disponível em: <https://www.zeta-corp.com/wp-content/uploads/2019/04/S-100-4C4.9.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2019.

ZHANG, K.; MIHALKO, W.M. Posterior cruciate mechanoreceptors in osteoarthritic and cruciate-retaining TKA retrievals: a pilot study. **Clinical orthopaedics and related research**, v. 470, n. 7, p. 1855-1859, 2012.

ZIMNY, M.L.; SCHUTTE, M.; DABEZIES, E. Mechanoreceptors in the human anterior cruciate ligament. **The anatomical record**, v. 214, n. 2, p. 204-209, 1986.

APÊNDICE A – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Características histomorfométricas dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho em diferentes faixas etárias** realizada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

O Sr.(a) receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador responsável, podendo tirar dúvidas da pesquisa e de sua participação.

PARTICIPANTE (CADÁVER): _____

RG: _____

ENDEREÇO: _____

RESPONSÁVEL PELO CADÁVER: _____

GRAU DE PARENTESCO: _____

RG: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcelo Parente Oliveira.

ENDEREÇO: Rua Divino Salvador, 284, Rosário, Barbalha – CE, CEP 63180-000

TELEFONE: Fone/Fax: (88) 3312-5002 / (88) 9475-5432

PATROCINADOR: Financiamento com recursos próprios do pesquisador responsável

CONFLITO DE INTERESSES: NENHUM

COMITÊ DE ÉTICA RESPONSÁVEL: Comitê de Ética do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará no Cariri

ENDEREÇO: Rua Divino Salvador, 284, Rosário, Barbalha – CE, CEP 63180-000

TELEFONE: Fone: (88) 3312-5006

OBJETIVOS: O objetivo deste trabalho é estudar as características dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho, ou seja, estudar algumas estruturas do sistema nervoso que são de fundamental importância para o correto funcionamento do joelho. Através deste estudo busca-se avaliar se há diferenças nessas estruturas entre pessoas de diferentes idades.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Caso concorde em autorizar a participação nesta pesquisa, será coletado do corpo sob sua responsabilidade, durante o exame cadavérico, um fragmento de tecido do ligamento cruzado posterior do joelho, que consiste em um ligamento que fica na parte de trás do joelho. Para a coleta deste material será realizada uma incisão, um corte, na região posterior do joelho que permitirá alcançar à estrutura desejada. Este fragmento de tecido será submetido a estudo histológico para avaliação de características da sua inervação. Todas as informações colhidas serão sigilosas e utilizadas posteriormente para análises e resultados do objetivo da pesquisa preservando a identidade das pessoas investigadas. Este trabalho poderá ser divulgado em congressos ou publicações da literatura, sempre preservando a identidade dos pesquisados.

RISCOS: Para a coleta deste material será realizada uma incisão na região posterior do joelho que permitirá o acesso à estrutura desejada. Esta coleta não implicará em nenhuma deformidade, lesão ou dano de maior significância ao cadáver, não comprometendo o exame cadavérico nem tampouco representando mutilação para o corpo. Para o Sr.(a) há um risco de dano de natureza psicológica, por estar naturalmente envolvido emocionalmente com a perda de um ente querido.

BENEFÍCIOS: Este estudo poderá possibilitar um maior espaço de orientação e assistência no processo de tratamento dos pacientes portadores de lesões na articulação do joelho, além de contribuir para o estudo e tomada de decisões no tratamento de pessoas acometidas por enfermidades nesta articulação.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: O Sr.(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O Sr.(a) tem a garantia de ressarcimento de todas as despesas tidas em decorrência da participação nesta pesquisa ou dela decorrentes. O Sr.(a) tem ainda garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes desta pesquisa.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo. Os resultados desta pesquisa serão encaminhados ao Sr.(a) no término da análise e dos resultados. O nome do(a) participante ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(a) participante não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: A participação no estudo não acarretará custos para o Sr.(a) e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a minha decisão se assim o desejar.

Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

| | | |
|------|---|------|
| Nome | Assinatura ou Digital do Responsável pelo Cadáver | Data |
| Nome | Assinatura do Pesquisador | Data |
| Nome | Assinatura da Testemunha | Data |

APÊNDICE B – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Características histomorfométricas dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho em diferentes faixas etárias e com ou sem artrose** realizada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

O Sr.(a) receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas da pesquisa e de sua participação.

PARTICIPANTE: _____

RG: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcelo Parente Oliveira.

ENDEREÇO: Rua Divino Salvador, 284, Rosário, Barbalha – CE, CEP 63180-000

TELEFONE: Fone/Fax: (88) 3312-5002 / (88) 9475-5432

PATROCINADORES: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri e financiamento com recursos próprios do pesquisador responsável

CONFLITO DE INTERESSES: NENHUM

COMITÊ DE ÉTICA RESPONSÁVEL: Comitê de Ética do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará no Cariri

ENDEREÇO: Rua Divino Salvador, 284, Rosário, Barbalha – CE, CEP 63180-000

TELEFONE: Fone: (88) 3312-5006

OBJETIVOS: O objetivo deste trabalho é estudar as características dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho, ou seja, estudar algumas estruturas do sistema nervoso que são de fundamental importância para o correto funcionamento do joelho. Através deste estudo busca-se avaliar se há diferenças nessas estruturas entre pessoas de diferentes idades e em pacientes com e sem artrose do joelho.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Caso concorde em participar desta pesquisa, será coletado do (a) Sr.(a) durante o procedimento cirúrgico no joelho um fragmento de tecido do ligamento que seria descartado. Este fragmento de tecido será submetido a estudo histológico para avaliação de

características da sua inervação. Todas as informações colhidas serão sigilosas e utilizadas posteriormente para análises e resultados do objetivo da pesquisa preservando a identidade das pessoas investigadas. Este trabalho poderá ser divulgado em congressos ou publicações da literatura, sempre preservando a identidade dos pesquisados.

RISCOS: O presente estudo não implica em nenhuma mudança no seu tratamento, já que as indicações do tratamento e as técnicas empregadas não serão modificadas pela pesquisa. Será coletado e utilizado material que rotineiramente é ressecado e descartado com as técnicas empregadas. Por outro lado, não deve ser subestimado o risco de dano de natureza psicológica a que o senhor(a) está submetido(a), relacionado ao simples fato de estar participando de uma pesquisa científica. Será preservado o sigilo e a ética que o contexto requer.

BENEFÍCIOS: Este estudo poderá possibilitar um maior espaço de orientação e assistência no processo de tratamento dos pacientes portadores de artrose do joelho, além de contribuir para o estudo e tomada de decisões no tratamento de pessoas acometidas com a mesma enfermidade. O tratamento médico e hospitalar será dispensado durante o tratamento dos pacientes, o qual será realizado independentemente desta pesquisa.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: O Sr.(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O Sr.(a) tem a garantia de ressarcimento de todas as despesas tidas em decorrência da participação nesta pesquisa ou dela decorrentes. O Sr.(a) tem ainda garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes desta pesquisa.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados desta pesquisa serão encaminhados ao Sr.(a) no término da análise e dos resultados. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: A participação no estudo não acarretará custos para o Sr.(a) e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento

poderei solicitar novas informações e modificar a minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

| | | |
|------|---------------------------------------|------|
| Nome | Assinatura ou Digital do Participante | Data |
| Nome | Assinatura do Pesquisador | Data |
| Nome | Assinatura da Testemunha | Data |

APÊNDICE C – TABELA DE DADOS COLETADOS

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados.

| | | | | | | | | | (continua) |
|---------|------|-----------------|------|-------------------------------|---------------|---------------------------------|--|---|------------|
| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHA- MENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIS NA IMAGEM (%) | |
| Cadáver | 01M | 96 | M | NA | | | | | |
| Cadáver | 02M | 79 | F | NA | 02M-01 | 786432 | 3019 | 0.3839 | |
| | | | | | 02M-02 | 786432 | 3789 | 0.4818 | |
| | | | | | 02M-03 | 786432 | 8550 | 1.0872 | |
| | | | | | 02M-04 | 786432 | 32311 | 4.1086 | |
| | | | | | 02M-05 | 786432 | 2748 | 0.3494 | |
| Cadáver | 03M | 83 | F | NA | 03M-01 | 786432 | 36510 | 4.6425 | |
| | | | | | 03M-02 | 786432 | 8177 | 1.0398 | |
| | | | | | 03M-03 | 786432 | 13172 | 1.6749 | |
| | | | | | 03M-04 | 786432 | 5070 | 0.6447 | |
| | | | | | 03M-05 | 786432 | 5467 | 0.6952 | |
| | | | | | 03M-06 | 786432 | 11590 | 1.4737 | |
| | | | | | 03M-07 | 786432 | 10963 | 1.3940 | |
| | | | | | 03M-08 | 786432 | 9506 | 1.2088 | |
| | | | | | 03M-09 | 786432 | 3450 | 0.4387 | |
| | | | | | 03M-10 | 786432 | 6110 | 0.7769 | |
| | | | | | 03M-11 | 786432 | 32337 | 4.1119 | |
| | | | | | 03M-12 | 786432 | 88445 | 11.2464 | |
| | | | | | 03M-13 | 786432 | 17541 | 2.2305 | |
| | | | | | 03M-14 | 786432 | 18876 | 2.4002 | |
| | | | | | 03M-15 | 786432 | 12004 | 1.5264 | |
| | | | | | 03M-16 | 786432 | 21949 | 2.7910 | |
| | | | | | 03M-17 | 786432 | 7759 | 0.9866 | |
| | | | | | 03M-18 | 786432 | 10273 | 1.3063 | |
| | | | | | 03M-19 | 786432 | 3126 | 0.3975 | |
| | | | | | 03M-20 | 786432 | 12973 | 1.6496 | |
| | | | | | 03M-21 | 786432 | 7042 | 0.8954 | |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| Cadáver | 04M | 61 | M | NA | 04M-01 | 786432 | 6228 | 0.7919 |
| | | | | | 04M-02 | 786432 | 2527 | 0.3213 |
| | | | | | 04M-03 | 786432 | 5837 | 0.7422 |
| | | | | | 04M-04 | 786432 | 15532 | 1.9750 |
| | | | | | 04M-05 | 786432 | 2760 | 0.3510 |
| | | | | | 04M-06 | 786432 | 5390 | 0.6854 |
| | | | | | 04M-07 | 786432 | 8480 | 1.0783 |
| | | | | | 04M-08 | 786432 | 14316 | 1.8204 |
| | | | | | 04M-09 | 786432 | 17104 | 2.1749 |
| | | | | | 04M-10 | 786432 | 4364 | 0.5549 |
| | | | | | 04M-11 | 786432 | 4134 | 0.5257 |
| | | | | | 04M-12 | 786432 | 10641 | 1.3531 |
| | | | | | 04M-13 | 786432 | 9924 | 1.2619 |
| | | | | | 04M-14 | 786432 | 4122 | 0.5241 |
| | | | | | 04M-15 | 786432 | 2367 | 0.3010 |
| | | | | | 04M-16 | 786432 | 19860 | 2.5253 |
| Cadáver | 05M | 92 | M | NA | 05M-01 | 786432 | 13730 | 1.7459 |
| | | | | | 05M-02 | 786432 | 1348 | 0.1714 |
| | | | | | 05M-03 | 786432 | 18063 | 2.2968 |
| | | | | | 05M-04 | 786432 | 3697 | 0.4701 |
| | | | | | 05M-05 | 786432 | 2584 | 0.3286 |
| | | | | | 05M-06 | 786432 | 13059 | 1.6605 |
| | | | | | 05M-07 | 786432 | 3777 | 0.4803 |
| | | | | | 05M-08 | 786432 | 8041 | 1.0225 |
| | | | | | 05M-09 | 786432 | 13110 | 1.6670 |
| | | | | | 05M-10 | 786432 | 14221 | 1.8083 |
| | | | | | 05M-11 | 786432 | 25991 | 3.3049 |
| | | | | | 05M-12 | 786432 | 14443 | 1.8365 |
| | | | | | 05M-13 | 786432 | 16727 | 2.1269 |
| | | | | | 05M-14 | 786432 | 6182 | 0.7861 |
| | | | | | 05M-15 | 786432 | 4076 | 0.5183 |
| | | | | | 05M-16 | 786432 | 15159 | 1.9276 |
| | | | | | 05M-17 | 786432 | 41425 | 5.2675 |
| | | | | | 05M-18 | 786432 | 10687 | 1.3589 |
| | | | | | 05M-19 | 786432 | 9979 | 1.2689 |
| | | | | | 05M-20 | 786432 | 20139 | 2.5608 |
| | | | | | 05M-21 | 786432 | 3508 | 0.4461 |
| | | | | | 05M-22 | 786432 | 21135 | 2.6875 |
| | | | | | 05M-23 | 786432 | 2488 | 0.3164 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| | | | | | 05M-24 | 786432 | 2129 | 0.2707 |
| | | | | | 05M-25 | 786432 | 9750 | 1.2398 |
| Cadáver | 06M | 76 | M | NA | 06M-01 | 786432 | 3384 | 0.4303 |
| | | | | | 06M-02 | 786432 | 5071 | 0.6448 |
| | | | | | 06M-03 | 786432 | 7882 | 1.0022 |
| | | | | | 06M-04 | 786432 | 1085 | 0.1380 |
| | | | | | 06M-05 | 786432 | 2171 | 0.2761 |
| | | | | | 06M-06 | 786432 | 2781 | 0.3536 |
| | | | | | 06M-07 | 786432 | 7350 | 0.9346 |
| Cadáver | 07M | 13 | F | NA | 07M-01 | 786432 | 22909 | 2.9130 |
| | | | | | 07M-02 | 786432 | 65263 | 8.2986 |
| | | | | | 07M-03 | 786432 | 9077 | 1.1542 |
| | | | | | 07M-04 | 786432 | 4159 | 0.5288 |
| | | | | | 07M-05 | 786432 | 8588 | 1.0920 |
| | | | | | 07M-06 | 786432 | 6859 | 0.8722 |
| | | | | | 07M-07 | 786432 | 4429 | 0.5632 |
| | | | | | 07M-08 | 786432 | 4464 | 0.5676 |
| | | | | | 07M-09 | 786432 | 31271 | 3.9763 |
| | | | | | 07M-10 | 786432 | 1338 | 0.1701 |
| | | | | | 07M-11 | 786432 | 4548 | 0.5783 |
| | | | | | 07M-12 | 786432 | 10489 | 1.3337 |
| | | | | | 07M-13 | 786432 | 4059 | 0.5161 |
| | | | | | 07M-14 | 786432 | 4529 | 0.5759 |
| | | | | | 07M-15 | 786432 | 2094 | 0.2663 |
| Cadáver | 08M | 16 | F | NA | 08M-01 | 786432 | 26653 | 3.3891 |
| | | | | | 08M-02 | 786432 | 3919 | 0.4983 |
| | | | | | 08M-03 | 786432 | 36532 | 4.6453 |
| | | | | | 08M-04 | 786432 | 3259 | 0.4144 |
| | | | | | 08M-05 | 786432 | 8015 | 1.0192 |
| | | | | | 08M-06 | 786432 | 16944 | 2.1545 |
| | | | | | 08M-07 | 786432 | 10747 | 1.3666 |
| | | | | | 08M-08 | 786432 | 2537 | 0.3226 |
| | | | | | 08M-09 | 786432 | 1945 | 0.2473 |
| | | | | | 08M-10 | 786432 | 5719 | 0.7272 |
| | | | | | 08M-11 | 786432 | 10855 | 1.3803 |
| | | | | | 08M-12 | 786432 | 14475 | 1.8406 |
| | | | | | 08M-13 | 786432 | 8680 | 1.1037 |
| | | | | | 08M-14 | 786432 | 2672 | 0.3398 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| Cadáver | 09M | 86 | F | NA | 09M-01 | 786432 | 15099 | 1.9199 |
| | | | | | 09M-02 | 786432 | 2693 | 0.3424 |
| | | | | | 09M-03 | 786432 | 9440 | 1.2004 |
| | | | | | 09M-04 | 786432 | 16192 | 2.0589 |
| | | | | | 09M-05 | 786432 | 13615 | 1.7312 |
| | | | | | 09M-06 | 786432 | 12046 | 1.5317 |
| | | | | | 09M-07 | 786432 | 11831 | 1.5044 |
| | | | | | 09M-08 | 786432 | 13690 | 1.7408 |
| | | | | | 09M-09 | 786432 | 8000 | 1.0173 |
| | | | | | 09M-10 | 786432 | 2638 | 0.3354 |
| | | | | | 09M-11 | 786432 | 1997 | 0.2539 |
| | | | | | 09M-12 | 786432 | 6736 | 0.8565 |
| | | | | | 09M-13 | 786432 | 6215 | 0.7903 |
| Cadáver | 10M | 89 | M | NA | 10M-01 | 786432 | 2481 | 0.3155 |
| | | | | | 10M-02 | 786432 | 8164 | 1.0381 |
| | | | | | 10M-03 | 786432 | 2798 | 0.3558 |
| | | | | | 10M-04 | 786432 | 38554 | 4.9024 |
| | | | | | 10M-05 | 786432 | 2517 | 0.3201 |
| | | | | | 10M-06 | 786432 | 5276 | 0.6709 |
| | | | | | 10M-07 | 786432 | 4513 | 0.5739 |
| | | | | | 10M-08 | 786432 | 6541 | 0.8317 |
| Cadáver | 11M | 37 | M | NA | 11M-01 | 786432 | 3260 | 0.4145 |
| | | | | | 11M-02 | 786432 | 761 | 0.0968 |
| | | | | | 11M-03 | 786432 | 688 | 0.0875 |
| | | | | | 11M-04 | 786432 | 1492 | 0.1897 |
| | | | | | 11M-05 | 786432 | 4013 | 0.5103 |
| | | | | | 11M-06 | 786432 | 15165 | 1.9283 |
| | | | | | 11M-07 | 786432 | 3134 | 0.3985 |
| | | | | | 11M-08 | 786432 | 3844 | 0.4888 |
| | | | | | 11M-09 | 786432 | 4072 | 0.5178 |
| | | | | | 11M-10 | 786432 | 2129 | 0.2707 |
| | | | | | 11M-11 | 786432 | 6926 | 0.8807 |
| | | | | | 11M-12 | 786432 | 4721 | 0.6003 |
| | | | | | 11M-13 | 786432 | 2263 | 0.2878 |
| | | | | | 11M-14 | 786432 | 2587 | 0.3290 |
| | | | | | 11M-15 | 786432 | 3640 | 0.4628 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados.

(continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| Cadáver | 12M | 21 | M | NA | 12M-01 | 786432 | 24662 | 3.1359 |
| | | | | | 12M-02 | 786432 | 35180 | 4.4734 |
| | | | | | 12M-03 | 786432 | 15128 | 1.9236 |
| | | | | | 12M-04 | 786432 | 4198 | 0.5338 |
| | | | | | 12M-05 | 786432 | 1463 | 0.1860 |
| | | | | | 12M-06 | 786432 | 9218 | 1.1721 |
| | | | | | 12M-07 | 786432 | 15255 | 1.9398 |
| | | | | | 12M-08 | 786432 | 19315 | 2.4560 |
| | | | | | 12M-09 | 786432 | 14710 | 1.8705 |
| | | | | | 12M-10 | 786432 | 17766 | 2.2591 |
| | | | | | 12M-11 | 786432 | 18126 | 2.3048 |
| | | | | | 12M-12 | 786432 | 6721 | 0.8546 |
| | | | | | 12M-13 | 786432 | 7455 | 0.9480 |
| | | | | | 12M-14 | 786432 | 66364 | 8.4386 |
| | | | | | 12M-15 | 786432 | 2815 | 0.3579 |
| | | | | | 12M-16 | 786432 | 15646 | 1.9895 |
| | | | | | 12M-17 | 786432 | 10124 | 1.2873 |
| | | | | | 12M-18 | 786432 | 8180 | 1.0401 |
| | | | | | 12M-19 | 786432 | 2360 | 0.3001 |
| | | | | | 12M-20 | 786432 | 19658 | 2.4996 |
| | | | | | 12M-21 | 786432 | 38057 | 4.8392 |
| | | | | | 12M-22 | 786432 | 18518 | 2.3547 |
| | | | | | 12M-23 | 786432 | 8152 | 1.0366 |
| | | | | | 12M-24 | 786432 | 35089 | 4.4618 |
| | | | | | 12M-25 | 786432 | 24521 | 3.1180 |
| | | | | | 12M-26 | 786432 | 30295 | 3.8522 |
| | | | | | 12M-27 | 786432 | 15003 | 1.9077 |
| | | | | | 12M-28 | 786432 | 7868 | 1.0005 |
| Cadáver | 13M | 26 | F | NA | 13M-01 | 786432 | 8856 | 1.1261 |
| | | | | | 13M-02 | 786432 | 32912 | 4.1850 |
| | | | | | 13M-03 | 786432 | 36291 | 4.6146 |
| | | | | | 13M-04 | 786432 | 2112 | 0.2686 |
| | | | | | 13M-05 | 786432 | 14112 | 1.7944 |
| | | | | | 13M-06 | 786432 | 1862 | 0.2368 |
| | | | | | 13M-07 | 786432 | 2978 | 0.3787 |
| | | | | | 13M-08 | 786432 | 3628 | 0.4613 |
| | | | | | 13M-09 | 786432 | 2544 | 0.3235 |
| | | | | | 13M-10 | 786432 | 6476 | 0.8235 |
| | | | | | 13M-11 | 786432 | 3152 | 0.4008 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados.

(continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHA- MENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|-----------------|------|-------------------------------|---------------|---------------------------------|---|--|
| Cadáver | 14M | 66 | F | NA | 14M-01 | 786432 | 23675 | 3.0104 |
| | | | | | 14M-02 | 786432 | 3488 | 0.4435 |
| | | | | | 14M-03 | 786432 | 10101 | 1.2844 |
| | | | | | 14M-04 | 786432 | 20917 | 2.6597 |
| | | | | | 14M-05 | 786432 | 7205 | 0.9162 |
| | | | | | 14M-06 | 786432 | 2803 | 0.3564 |
| | | | | | 14M-07 | 786432 | 10092 | 1.2833 |
| | | | | | 14M-08 | 786432 | 8035 | 1.0217 |
| | | | | | 14M-09 | 786432 | 10685 | 1.3587 |
| | | | | | 14M-10 | 786432 | 4264 | 0.5422 |
| | | | | | 14M-11 | 786432 | 1723 | 0.2191 |
| | | | | | 14M-12 | 786432 | 1534 | 0.1951 |
| | | | | | 14M-13 | 786432 | 9587 | 1.2191 |
| | | | | | 14M-14 | 786432 | 9493 | 1.2071 |
| | | | | | 14M-15 | 786432 | 14833 | 1.8861 |
| | | | | | 14M-16 | 786432 | 15146 | 1.9259 |
| | | | | | 14M-17 | 786432 | 9280 | 1.1800 |
| | | | | | 14M-18 | 786432 | 7261 | 0.9233 |
| | | | | | 14M-19 | 786432 | 33799 | 4.2978 |
| | | | | | 14M-20 | 786432 | 9314 | 1.1843 |
| | | | | | 14M-21 | 786432 | 10525 | 1.3383 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados.

(continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| Cadáver | 15M | 65 | M | NA | 15M-01 | 786432 | 14792 | 1.8809 |
| | | | | | 15M-02 | 786432 | 1273 | 0.1619 |
| | | | | | 15M-03 | 786432 | 26103 | 3.3192 |
| | | | | | 15M-04 | 786432 | 5307 | 0.6748 |
| | | | | | 15M-05 | 786432 | 2087 | 0.2654 |
| | | | | | 15M-06 | 786432 | 23999 | 3.0516 |
| | | | | | 15M-07 | 786432 | 35503 | 4.5144 |
| | | | | | 15M-08 | 786432 | 4239 | 0.5390 |
| | | | | | 15M-09 | 786432 | 14113 | 1.7946 |
| | | | | | 15M-10 | 786432 | 2877 | 0.3658 |
| | | | | | 15M-11 | 786432 | 13854 | 1.7616 |
| | | | | | 15M-12 | 786432 | 2037 | 0.2590 |
| | | | | | 15M-13 | 786432 | 4090 | 0.5201 |
| | | | | | 15M-14 | 786432 | 10931 | 1.3899 |
| | | | | | 15M-15 | 786432 | 1994 | 0.2536 |
| | | | | | 15M-16 | 786432 | 6489 | 0.8251 |
| | | | | | 15M-17 | 786432 | 36521 | 4.6439 |
| | | | | | 15M-18 | 786432 | 11258 | 1.4315 |
| | | | | | 15M-19 | 786432 | 37179 | 4.7276 |
| | | | | | 15M-20 | 786432 | 31651 | 4.0246 |
| | | | | | 15M-21 | 786432 | 32075 | 4.0785 |
| | | | | | 15M-22 | 786432 | 17834 | 2.2677 |
| | | | | | 15M-23 | 786432 | 11010 | 1.4000 |
| | | | | | 15M-24 | 786432 | 13426 | 1.7072 |
| | | | | | 15M-25 | 786432 | 3061 | 0.3892 |
| Cadáver | 16M | 43 | M | NA | 16M-01 | 786432 | 2560 | 0.3255 |
| | | | | | 16M-02 | 786432 | 8062 | 1.0251 |
| | | | | | 16M-03 | 786432 | 4435 | 0.5639 |
| | | | | | 16M-04 | 786432 | 9767 | 1.2419 |
| | | | | | 16M-05 | 786432 | 2509 | 0.3190 |
| | | | | | 16M-06 | 786432 | 4394 | 0.5587 |
| | | | | | 16M-07 | 786432 | 12823 | 1.6305 |
| Cadáver | 17M | 44 | M | NA | 17M-01 | 786432 | 6256 | 0.7955 |
| | | | | | 17M-02 | 786432 | 7862 | 0.9997 |
| | | | | | 17M-03 | 786432 | 4986 | 0.6340 |
| | | | | | 17M-04 | 786432 | 7673 | 0.9757 |
| | | | | | 17M-05 | 786432 | 20440 | 2.5991 |
| | | | | | 17M-06 | 786432 | 9195 | 1.1692 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|---------|------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| Cadáver | 18M | 75 | M | NA | 18M-01 | 786432 | 1799 | 0.2288 |
| | | | | | 18M-02 | 786432 | 8605 | 1.0942 |
| | | | | | 18M-03 | 786432 | 10245 | 1.3027 |
| | | | | | 18M-04 | 786432 | 18829 | 2.3942 |
| | | | | | 18M-05 | 786432 | 5364 | 0.6821 |
| | | | | | 18M-06 | 786432 | 27879 | 3.5450 |
| | | | | | 18M-07 | 786432 | 13152 | 1.6724 |
| Cadáver | 19M | 62 | M | NA | 19M-01 | 786432 | 2112 | 0.2686 |
| | | | | | 19M-02 | 786432 | 5421 | 0.6893 |
| | | | | | 19M-03 | 786432 | 7453 | 0.9477 |
| | | | | | 19M-04 | 786432 | 5325 | 0.6771 |
| | | | | | 19M-05 | 786432 | 6914 | 0.8792 |
| | | | | | 19M-06 | 786432 | 1710 | 0.2174 |
| Cadáver | 20M | 38 | F | NA | 20M-01 | 786432 | 18848 | 2.3966 |
| | | | | | 20M-02 | 786432 | 12744 | 1.6205 |
| | | | | | 20M-03 | 786432 | 16232 | 2.0640 |
| | | | | | 20M-04 | 786432 | 8344 | 1.0610 |
| | | | | | 20M-05 | 786432 | 8436 | 1.0727 |
| | | | | | 20M-06 | 786432 | 14413 | 1.8327 |
| Cadáver | 21M | 61 | F | NA | 21M-01 | 786432 | 3802 | 0.4834 |
| | | | | | 21M-02 | 786432 | 9387 | 1.1936 |
| | | | | | 21M-03 | 786432 | 1910 | 0.2429 |
| | | | | | 21M-04 | 786432 | 8674 | 1.1030 |
| | | | | | 21M-05 | 786432 | 6901 | 0.8775 |
| | | | | | 21M-06 | 786432 | 9636 | 1.2253 |
| | | | | | 21M-07 | 786432 | 2414 | 0.3070 |
| | | | | | 21M-08 | 786432 | 8571 | 1.0899 |
| | | | | | 21M-09 | 786432 | 4151 | 0.5278 |
| | | | | | 21M-10 | 786432 | 19034 | 2.4203 |
| | | | | | 21M-11 | 786432 | 4744 | 0.6032 |
| | | | | | 21M-12 | 786432 | 7655 | 0.9734 |
| Cadáver | 22M | 86 | F | NA | 22M-01 | 786432 | 2075 | 0.2638 |
| | | | | | 22M-02 | 786432 | 3422 | 0.4351 |
| | | | | | 22M-03 | 786432 | 1354 | 0.1722 |
| | | | | | 22M-04 | 786432 | 2226 | 0.2831 |
| | | | | | 22M-05 | 786432 | 9544 | 1.2136 |
| | | | | | 22M-06 | 786432 | 5923 | 0.7531 |
| | | | | | 22M-07 | 786432 | 5330 | 0.6777 |
| | | | | | 22M-08 | 786432 | 1373 | 0.1746 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|--------------|-------|--------------|------|-----------------------|---------------|---------------------------|--|---|
| | | | | | 22M-09 | 786432 | 25565 | 3.2508 |
| Cadáver | 23M | 64 | M | NA | 23M-01 | 786432 | 4702 | 0.5979 |
| | | | | | 23M-02 | 786432 | 3285 | 0.4177 |
| | | | | | 23M-03 | 786432 | 11292 | 1.4359 |
| | | | | | 23M-04 | 786432 | 2033 | 0.2585 |
| | | | | | 23M-05 | 786432 | 19337 | 2.4588 |
| | | | | | 23M-06 | 786432 | 18204 | 2.3148 |
| | | | | | 23M-07 | 786432 | 7427 | 0.9444 |
| | | | | | 23M-08 | 786432 | 7353 | 0.9350 |
| | | | | | 23M-09 | 786432 | 7753 | 0.9858 |
| | | | | | 23M-10 | 786432 | 8059 | 1.0248 |
| | | | | | 23M-11 | 786432 | 9154 | 1.1640 |
| Cadáver | 24M | 67 | M | NA | 24M-01 | 786432 | 3973 | 0.5052 |
| | | | | | 24M-02 | 786432 | 3428 | 0.4359 |
| | | | | | 24M-03 | 786432 | 10335 | 1.3142 |
| | | | | | 24M-04 | 786432 | 15614 | 1.9854 |
| | | | | | 24M-05 | 786432 | 12849 | 1.6338 |
| | | | | | 24M-06 | 786432 | 11552 | 1.4689 |
| | | | | | 24M-07 | 786432 | 7646 | 0.9722 |
| | | | | | 24M-08 | 786432 | 12204 | 1.5518 |
| | | | | | 24M-09 | 786432 | 25072 | 3.1881 |
| | | | | | 24M-10 | 786432 | 21663 | 2.7546 |
| | | | | | 24M-11 | 786432 | 10767 | 1.3691 |
| Cadáver | 25M | 85 | F | NA | 25M-01 | 786432 | 2411 | 0.3066 |
| | | | | | 25M-02 | 786432 | 1043 | 0.1326 |
| | | | | | 25M-03 | 786432 | 4936 | 0.6276 |
| | | | | | 25M-04 | 786432 | 14697 | 1.8688 |
| | | | | | 25M-05 | 786432 | 6663 | 0.8472 |
| | | | | | 25M-06 | 786432 | 8148 | 1.0361 |
| | | | | | 25M-07 | 786432 | 2161 | 0.2748 |
| | | | | | 25M-08 | 786432 | 4588 | 0.5834 |
| | | | | | 25M-09 | 786432 | 17387 | 2.2109 |
| | | | | | 25M-10 | 786432 | 10440 | 1.3275 |
| | | | | | 25M-11 | 786432 | 17054 | 2.1685 |
| Osteoartrose | ATJ01 | 69 | F | VARO | ATJ01-01 | 786432 | 2930 | 0.3726 |
| | | | | | ATJ01-02 | 786432 | 13286 | 1.6894 |
| | | | | | ATJ01-03 | 786432 | 1054 | 0.1340 |
| | | | | | ATJ01-04 | 786432 | 10162 | 1.2922 |
| Osteoartrose | ATJ02 | 72 | F | VARO | ATJ02-01 | 786432 | 18871 | 2.3996 |
| | | | | | ATJ02-02 | 786432 | 979 | 0.1245 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|--------------|-------|--------------|------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--|---|
| Osteoartrose | ATJ03 | 65 | F | VARO | ATJ03-01 | 786432 | 3845 | 0.4889 |
| | | | | | ATJ03-02 | 786432 | 1189 | 0.1512 |
| | | | | | ATJ03-03 | 786432 | 8472 | 1.0773 |
| | | | | | ATJ03-04 | 786432 | 2225 | 0.2829 |
| | | | | | ATJ03-05 | 786432 | 5458 | 0.6940 |
| | | | | | ATJ03-06 | 786432 | 2067 | 0.2628 |
| | | | | | ATJ03-07 | 786432 | 1705 | 0.2168 |
| | | | | | ATJ03-08 | 786432 | 7895 | 1.0039 |
| Osteoartrose | ATJ04 | 63 | F | VALGO | ATJ04-01 | 786432 | 1740 | 0.2213 |
| | | | | | ATJ04-02 | 786432 | 2740 | 0.3484 |
| | | | | | ATJ04-03 | 786432 | 10196 | 1.2965 |
| | | | | | ATJ04-04 | 786432 | 10534 | 1.3395 |
| | | | | | ATJ04-05 | 786432 | 10965 | 1.3943 |
| | | | | | ATJ04-06 | 786432 | 33622 | 4.2753 |
| | | | | | ATJ04-07 | 786432 | 3082 | 0.3919 |
| Osteoartrose | ATJ05 | 81 | M | VARO | ATJ05-01 | 786432 | 8398 | 1.0679 |
| | | | | | ATJ05-02 | 786432 | 5927 | 0.7537 |
| | | | | | ATJ05-03 | 786432 | 2939 | 0.3737 |
| | | | | | ATJ05-04 | 786432 | 8916 | 1.1337 |
| | | | | | ATJ05-05 | 786432 | 18918 | 2.4055 |
| | | | | | ATJ05-06 | 786432 | 4639 | 0.5899 |
| Osteoartrose | ATJ06 | 82 | M | VARO | | | | |
| Osteoartrose | ATJ07 | 73 | M | VARO | ATJ07-01 | 786432 | 18055 | 2.2958 |
| | | | | | ATJ07-02 | 786432 | 829 | 0.1054 |
| | | | | | ATJ07-03 | 786432 | 6761 | 0.8597 |
| | | | | | ATJ07-04 | 786432 | 4511 | 0.5736 |
| | | | | | ATJ07-05 | 786432 | 1968 | 0.2502 |
| Osteoartrose | ATJ08 | 57 | F | VALGO | ATJ08-01 | 786432 | 9559 | 1.2155 |
| | | | | | ATJ08-02 | 786432 | 1707 | 0.2171 |
| | | | | | ATJ08-03 | 786432 | 6705 | 0.8526 |
| | | | | | ATJ08-04 | 786432 | 3469 | 0.4411 |
| | | | | | ATJ08-05 | 786432 | 2728 | 0.3469 |
| | | | | | ATJ08-06 | 786432 | 1740 | 0.2213 |
| | | | | | ATJ08-07 | 786432 | 14376 | 1.8280 |
| | | | | | ATJ08-08 | 786432 | 4743 | 0.6031 |
| Osteoartrose | ATJ09 | 87 | F | VARO | ATJ09-01 | 786432 | 4867 | 0.6189 |
| | | | | | ATJ09-02 | 786432 | 2448 | 0.3113 |
| | | | | | ATJ09-03 | 786432 | 17676 | 2.2476 |
| | | | | | ATJ09-04 | 786432 | 925 | 0.1176 |
| | | | | | ATJ09-05 | 786432 | 3438 | 0.4372 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|--------------|-------|--------------|------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--|---|
| Osteoartrose | ATJ10 | 68 | F | VARO | ATJ10-01 | 786432 | 1532 | 0.1948 |
| | | | | | ATJ10-02 | 786432 | 1224 | 0.1556 |
| | | | | | ATJ10-03 | 786432 | 15763 | 2.0044 |
| | | | | | ATJ10-04 | 786432 | 10087 | 1.2826 |
| | | | | | ATJ10-05 | 786432 | 2479 | 0.3152 |
| | | | | | ATJ10-06 | 786432 | 8923 | 1.1346 |
| | | | | | ATJ10-07 | 786432 | 3250 | 0.4133 |
| | | | | | ATJ10-08 | 786432 | 3841 | 0.4884 |
| | | | | | ATJ10-09 | 786432 | 4911 | 0.6245 |
| Osteoartrose | ATJ11 | 62 | F | VARO | ATJ11-01 | 786432 | 39296 | 4.9967 |
| | | | | | ATJ11-02 | 786432 | 39849 | 5.0671 |
| | | | | | ATJ11-03 | 786432 | 15499 | 1.9708 |
| | | | | | ATJ11-04 | 786432 | 4348 | 0.5529 |
| | | | | | ATJ11-05 | 786432 | 7626 | 0.9697 |
| | | | | | ATJ11-06 | 786432 | 14562 | 1.8517 |
| | | | | | ATJ11-07 | 786432 | 9040 | 1.1495 |
| | | | | | ATJ11-08 | 786432 | 18335 | 2.3314 |
| | | | | | ATJ11-09 | 786432 | 9247 | 1.1758 |
| | | | | | ATJ11-10 | 786432 | 6246 | 0.7942 |
| Osteoartrose | ATJ12 | 75 | F | VARO | ATJ12-01 | 786432 | 19323 | 2.4570 |
| | | | | | ATJ12-02 | 786432 | 2464 | 0.3133 |
| | | | | | ATJ12-03 | 786432 | 11712 | 1.4893 |
| | | | | | ATJ12-04 | 786432 | 2077 | 0.2641 |
| | | | | | ATJ12-05 | 786432 | 16465 | 2.0936 |
| | | | | | ATJ12-06 | 786432 | 25299 | 3.2169 |
| | | | | | ATJ12-07 | 786432 | 3873 | 0.4925 |
| | | | | | ATJ12-08 | 786432 | 16340 | 2.0777 |

Tabela – Discriminação geral dos dados coletados. (continuação)

| GRUPO | CASO | IDADE (anos) | SEXO | ALINHAMENTO DO JOELHO | IMAGEM | TOTAL DE PIXELS NA IMAGEM | CONTAGEM DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (PIXELS) | ÁREA DOS ELEMENTOS NEURAIIS NA IMAGEM (%) |
|--------------|-------|--------------|------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--|---|
| Osteoartrose | ATJ13 | 76 | M | VARO | ATJ13-01 | 786432 | 1781 | 0.2265 |
| | | | | | ATJ13-02 | 786432 | 531 | 0.0675 |
| | | | | | ATJ13-03 | 786432 | 2634 | 0.3349 |
| | | | | | ATJ13-04 | 786432 | 2190 | 0.2785 |
| | | | | | ATJ13-05 | 786432 | 1808 | 0.2299 |
| | | | | | ATJ13-06 | 786432 | 1141 | 0.1451 |
| | | | | | ATJ13-07 | 786432 | 1345 | 0.1710 |
| | | | | | ATJ13-08 | 786432 | 945 | 0.1202 |
| | | | | | ATJ13-09 | 786432 | 6567 | 0.8350 |
| | | | | | ATJ13-10 | 786432 | 51818 | 6.5890 |
| | | | | | ATJ13-11 | 786432 | 2919 | 0.3712 |
| | | | | | ATJ13-12 | 786432 | 6914 | 0.8792 |
| | | | | | ATJ13-13 | 786432 | 2329 | 0.2961 |
| | | | | | ATJ13-14 | 786432 | 2032 | 0.2584 |
| | | | | | ATJ13-15 | 786432 | 3230 | 0.4107 |
| Osteoartrose | ATJ14 | 81 | F | VARO | ATJ14-01 | 786432 | 7925 | 1.0077 |
| | | | | | ATJ14-02 | 786432 | 1961 | 0.2494 |
| | | | | | ATJ14-03 | 786432 | 1335 | 0.1698 |
| | | | | | ATJ14-04 | 786432 | 8262 | 1.0506 |
| | | | | | ATJ14-05 | 786432 | 1886 | 0.2398 |
| | | | | | ATJ14-06 | 786432 | 5035 | 0.6402 |
| | | | | | ATJ14-07 | 786432 | 3387 | 0.4307 |
| | | | | | ATJ14-08 | 786432 | 29773 | 3.7858 |
| | | | | | ATJ14-09 | 786432 | 2391 | 0.3040 |
| | | | | | ATJ14-10 | 786432 | 8019 | 1.0197 |
| | | | | | ATJ14-11 | 786432 | 3901 | 0.4960 |
| Osteoartrose | ATJ15 | 66 | F | VARO | ATJ15-01 | 786432 | 6513 | 0.8282 |
| | | | | | ATJ15-02 | 786432 | 12291 | 1.5629 |
| | | | | | ATJ15-03 | 786432 | 8661 | 1.1013 |
| | | | | | ATJ15-04 | 786432 | 13860 | 1.7624 |
| | | | | | ATJ15-05 | 786432 | 6645 | 0.8450 |
| | | | | | ATJ15-06 | 786432 | 14855 | 1.8889 |
| | | | | | ATJ15-07 | 786432 | 16357 | 2.0799 |
| | | | | | ATJ15-08 | 786432 | 8253 | 1.0494 |

(conclusão)

M: Masculino. F: Feminino. NA: não avaliado.

Em negrito destacam-se os registros *outliers* que foram excluídos na análise estatística.

Fonte: Elaborado pelo autor.

ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI

SOLICITAÇÃO

Ao diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri,
Prof. Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Venho por meio desta solicitar ANUÊNCIA para o desenvolvimento
nesta instituição do Projeto de Pesquisa para a Tese de Doutorado junto ao
Programa de Pós Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará
sob o título CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOMÉTRICAS DOS
MECANORRECEPTORES NO LIGAMENTO CRUZADO POSTERIOR
DO JOELHO EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS E COM OU SEM
ARTROSE.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcelo Parente Oliveira

Barbalha, 28 de janeiro de 2014.


Marcelo Parente Oliveira

*Cliente, de acordo.
Anexos no Folder de Boas
vindo de UFC no Cariri para
= CA
10.02.14
Mmg*

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITOS DE
BARBALHA-CE

SOLICITAÇÃO

Ao diretor do Serviço de Verificação de Óbitos de Barbalha-CE, Dr. Cláudio
Gleidiston Lima da Silva

Venho por meio desta solicitar ANUÊNCIA para o desenvolvimento
neste serviço do Projeto de Pesquisa para a Tese de Doutorado junto ao
Programa de Pós Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará
sob o título CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOMÉTRICAS DOS
MECANORRECEPTORES NO LIGAMENTO CRUZADO POSTERIOR
DO JOELHO EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcelo Parente Oliveira

Barbalha, 05 de maio de 2014.



Marcelo Parente Oliveira

*Creante, diavonds.
soluções copias do
Projeto e do parecer
do CEP.
09.05.14
LWY:*

ANEXO C – PARECER DO CEP

CURSO DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ NO CARIRI



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características histomorfométricas dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho em diferentes faixas etárias

Pesquisador: Marcos Parente Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAA/E: 31115014.9/0000.5035

Instituição Proponente: Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará no Cariri

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 668.847

Data da Relatoria: 27/05/2014

Apresentação do Projeto:

A pesquisa descreverá as características histomorfométricas dos mecanorreceptores no ligamento cruzado posterior do joelho de pacientes em diferentes faixas etárias. A amostra será composta por 10 cadáveres com idade inferior a 40 anos e 10 com idade superior a 60 anos, que deram entrada no SVO da Faculdade de Medicina do Cariri-UFGA.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar as características histomorfométricas dos mecanorreceptores do LCP do joelho em diferentes faixas etárias, considerando se há diferença quanto à densidade e aos tipos dessas estruturas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Segundo o pesquisador, o procedimento não implicará em nenhuma deformidade, lesão ou dano de maior significância ao cadáver, não comprometendo o exame cadavérico, nem tampouco representando mutilação para o corpo. Prevê-se apenas desconforto de natureza psicológica para o responsável pelo cadáver, por este estar naturalmente envolvido emocionalmente com a perda de um ente querido.

BENEFÍCIOS: Produção de subsídios para a assistência no processo de tratamento dos pacientes portadores de lesões na articulação do joelho, além de contribuir para o estudo e tomada de

Endereço: Rua Divino Salvador, 284

Bairro: Restim

CEP: 63.190-000

UF: CE

Município: BERALHA

Telefone: (88)3012-5000

Fax: (88)3012-5000

E-mail: cepcariri@ufc.br

**CURSO DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ NO CARIRI**



Continuação do Parecer nº 4662/17

decisão no tratamento de pessoas acometidas por enfermidades nesta articulação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Concepção de subsídios para o tratamento de pacientes portadores de lesões na articulação do joelho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os itens de apresentação obrigatória foram devidamente incluídos. Ademais todas as recomendações do parecer nº 12.2009 foram satisfatoriamente atendidas na presente submissão.

Recomendações:

1 - Recomendamos que os autores revejam o tipo de estudo declarado: "Estudo observacional, prospectivo e transversal"; haja vista que estudos prospectivos são longitudinais e não transversais.

2 - O TOLE foi reformulado, entretanto no último tópico ainda consta a seguinte frase "DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE". Sugestão, remover o termo participante e deixar apenas responsável pelo participante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente protocolo está de acordo com as diretrizes e normas básicas de pesquisa com seres humanos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais acritério do CEP:

Após a conclusão da pesquisa, o pesquisador responsável deverá apresentar a este comitê o relatório final do estudo, em observância à resolução nº 4662/12 (Item XI.2., alínea "d").

Endereço: Rua Dr. Manoel Salvador, 284
 Bairro: Rosário CEP: 63.180-000
 UF: CE Município: BURBALHA
 Telefone: (88)3312-8008 Fax: (88)3312-8009 E-mail: cepcariri@ufc.br

CURSO DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ NO CARIRI



Contrato de Prestação de Serviços

BARBALHA, 30 de Maio de 2014

Assinado por:
MARCOS ANTONIO PEREIRA DE LIMA
(Coordenador)

Endereço: Rua Dr. João Saldade, 294
Bairro: Raulino CEP: 63.180-000
UF: CE Município: BARBALHA
Telefone: (88)3312-5000 Fax: (88)3312-5000 E-mail: cecariri@ufc.br