

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA  
CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAIS

MILTON CRISTIAN RODRIGUES COUGO

**ANÁLISE BILATERAL DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR A PARTIR  
DA MUDANÇA UNILATERAL DE DIREÇÃO DO VETOR DE FORÇA DA  
MANDÍBULA EM RELAÇÃO À BASE DO CRÂNIO – ESTUDO EXPERIMENTAL  
EM COELHOS**

Porto Alegre

2022

MILTON CRISTIAN RODRIGUES COUGO

**ANÁLISE BILATERAL DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR A PARTIR  
DA MUDANÇA UNILATERAL DE DIREÇÃO DO VETOR DE FORÇA DA  
MANDÍBULA EM RELAÇÃO À BASE DO CRÂNIO – ESTUDO EXPERIMENTAL  
EM COELHOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito para a obtenção de título de Doutor em Odontologia, Área de Concentração em Clínica Odontológica, Cirurgia e Traumatologia Bucodentofacial.

Orientadora: Profa. Dra. Deise Ponzoni

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

RODRIGUES COUGO , MILTON CRISTIAN  
ANÁLISE BILATERAL DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR  
A PARTIR DA MUDANÇA UNILATERAL DE DIREÇÃO DO VETOR DE  
FORÇA DA MANDÍBULA EM RELAÇÃO À BASE DO CRÂNIO -  
ESTUDO EXPERIMENTAL EM COELHOS / MILTON CRISTIAN  
RODRIGUES COUGO . -- 2022.

62 f.

Orientador: Dra. Deise Ponzoni.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2022.

1. Aspectos anatômicos, fisiológicos e histológicos  
da articulação temporomandibular. 2. Desenvolvimento  
craniofacial e o coelho como modelo experimental  
animal. I. Ponzoni, Dra. Deise, orient. II. Título.

MILTON CRISTIAN RODRIGUES COUGO

ANÁLISE BILATERAL DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR A PARTIR DA  
MUDANÇA UNILATERAL DE DIREÇÃO DO VETOR DE FORÇA DA MANDÍBULA  
EM RELAÇÃO À BASE DO CRÂNIO – ESTUDO EXPERIMENTAL EM COELHOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito para a obtenção de título de Doutor em Odontologia, Área de Concentração em Clínica Odontológica, Cirurgia e Traumatologia Bucodentofaciais.

Orientadora: Profa. Dra. Deise Ponzoni

Porto Alegre, 23 de fevereiro de 2022.

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Deise Ponzoni (UFRGS)

---

Profa. Dra. Adriana Corsetti (UFRGS)

---

Profa. Dra. Laura de Campos Hildebrand (UFRGS)

---

Profa. Dra. Analucia Gebler Philippi (UFSC)

---

Profa. Dra. Etiane Micheli Meyer Callai (ABORS)

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Marta Rodrigues Cougo (*in memoriam*) e Milton Flávio Castro Cougo que sempre me incentivaram a estudar e ir em frente.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus. E aos meus pais Marta Rodrigues Cougo (*in memoriam*) e Milton Flávio Castro Cougo. Agradeço o amor e apoio incondicionais.

À Profa. Dra. Edela Puricelli referência internacional em Odontologia, pelo seu exemplo profissional. Agradeço o seu apoio e por ter direcionado minha vida profissional. Por todas as lições e aprendizado nesses últimos anos.

À Isabel Regina Pucci, pelo incentivo em todos os aspectos da minha vida profissional. Agradeço a amizade, e confiança. Além disso, por lutar incansavelmente pela Odontologia.

À Profa. Dra. Deise Ponzoni, minha orientadora. Agradeço pelos inúmeros bons exemplos entre os quais ressaltam-se a sua dedicação, competência e elegância.

Ao Prof. Dr. Alexandre Quevedo, meu professor. Agradeço por ter me direcionado a oportunidades, e com isso pude trilhar novos caminhos na minha vida profissional sob novas perspectivas.

À Odontologia, minha linda profissão que despertou em mim a busca incessante pelos conhecimentos clínicos, científicos e acadêmicos. A porta de entrada para essa jornada infinita de conhecimento.

Aos colegas de Pós-Graduação da UFRGS em especial: Etiane Micheli Meyer Callai, Lisandra Eda Fusinato Zin Ciapparini, Luciana Santa Catarina, pelos bons momentos de crescimento e compartilhamento dos conhecimentos.

À Enfermeira Marta Giotti Cioatto, às Médicas Veterinárias Daniela Campagnol e Tuane Garcez e a toda equipe de profissionais da Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – UFRGS. Agradeço o acolhimento e auxílio durante a fase experimental da minha pesquisa.

À equipe do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – UFRGS em especial a Flávia, técnica em histologia. Agradeço a sua dedicação e auxílio durante a confecção das lâminas histológicas.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente à Faculdade de Odontologia e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela contribuição na minha formação acadêmica, proporcionando espaços para o meu desenvolvimento como profissional da saúde em nível de Pós-Graduação.

## **RESUMO**

O vetor de força funcional na mandíbula humana tem uma direção pósterio-anterior e ínfero-superior, através do côndilo para o tubérculo articular do processo zigomático. A adaptação e a remodelação são os principais mecanismos biológicos responsáveis por manter o equilíbrio morfológico e funcional da articulação. Evidências científicas confirmam que o côndilo e a fossa glenóide têm grande capacidade de adaptação funcional. A remodelação do osso temporal e o crescimento compensatório do côndilo se ajustam com a posição anatômica do côndilo na fossa. A tese é composta por dois artigos. O primeiro artigo é uma revisão narrativa da literatura sobre os modelos animais utilizados para o estudo da articulação temporomandibular (ATM), com destaque ao coelho, considerado um modelo animal análogo para o estudo da ATM humana, por apresentar movimentos laterais e anteroposteriores comparáveis. Já o segundo artigo apresenta um estudo experimental, onde foi avaliada a influência da modificação unilateral de direção do vetor de força mandibular em relação à base do crânio. Neste estudo, a avaliação histológica quantitativa demonstra a capacidade adaptativa de componentes da ATM (côndilo e osso temporal) como resposta biológica às forças impostas.

**Palavras-chave:** Articulação temporomandibular. Coelhos. Adaptação Fisiológica.

## **ABSTRACT**

The functional force vector in the human mandible has a posteroanterior and infero-superior direction, through the condyle to the articular tubercle of the zygomatic process. Adaptation and remodeling are the main biological mechanisms responsible for maintaining the morphological and functional balance of the joint. Scientific evidence confirms that the condyle and glenoid fossa have a great capacity for functional adaptation. Temporal bone remodeling and compensatory growth of the condyle adjust with the anatomical position of the condyle in the fossa. The thesis consists of two articles. The first article is a narrative review of the literature on animal models used to study the temporomandibular joint (TMJ), with emphasis on the rabbit, considered to be an analogous animal model for the study of human TMJ because it has comparable lateral and anteroposterior movements. The second article presents an experimental study to evaluate the influence of unilateral modification in direction of the mandibular force vector relative to the skull base. In this study, the quantitative histological evaluation demonstrates the adaptive capacity of TMJ components (condyle and temporal bone) as a biological response to imposed forces.

**Keywords:** Temporomandibular joint. Rabbits. Physiological Adaptation.



## **APRESENTAÇÃO**

Esta tese está composta por uma parte introdutória, que situa o leitor sobre os aspectos anatômicos, fisiológicos e histológicos da articulação temporomandibular (ATM), o papel dessa articulação no desenvolvimento craniofacial e o coelho como modelo experimental animal para estudo da ATM. Sua sequência é composta por dois artigos científicos. O primeiro é uma revisão de literatura a respeito dos modelos experimentais animais utilizados para estudos da ATM. O segundo se refere à avaliação bilateral da modificação unilateral de direção do vetor de força mandibular em relação à base do crânio em coelho.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

- Figura 1 Esquema representando a ATM..... 16
- Figura 2 Representação de algumas unidades esqueléticas, relativamente independentes, da mandíbula humana: unidades esqueléticas alveolares, sinfisária, coronoide, angular, condilar e basal..... 18

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1 ASPECTOS ANATÔMICOS, FISIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DA ATM.....	11
1.2 PAPEL DA ATM NO DESENVOLVIMENTO CRANIOFACIAL .....	13
1.3 O COELHO COMO MODELO EXPERIMENTAL PARA ESTUDO DA ATM.....	18
<b>2 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS.....</b>	<b>21</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>3 ARTIGOS.....</b>	<b>22</b>
3.1 ARTIGO 1 .....	22
3.2 ARTIGO 2 .....	31
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>33</b>
<b>5 REFERENCIAS .....</b>	<b>34</b>
<b>6 ANEXO .....</b>	<b>41</b>
6.1 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA .....	41

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ASPECTOS ANATÔMICOS, FISIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DA ATM

A ATM é uma diartrose bilateral entre os côndilos da mandíbula, as eminências articulares do osso temporal e as fossas mandibulares (HERNDERSON, 2015; MAINI et al., 2021). Ambas as articulações, funcionam em conjunto, sem a realização de movimentos independentes. O processo mastigatório exige que a mandíbula seja capaz de realizar não somente movimentos de abertura e fechamento, mas também protrusivos, retrusivos, laterais e uma combinação deles. A fim de obtê-los, o côndilo realiza movimentos de translação e rotação (FERNEINI, 2021; NANCI, 2013,). Uma vez que a ATM permite movimentos significativos, ela é classificada como sendo do tipo sinovial. É constituída por dois ossos unidos e circundados por uma cápsula, criando uma fossa articular preenchida por líquido sinovial. Esse líquido promove a lubrificação e a nutrição das estruturas articulares. Além disso, é formada por uma membrana que reveste as superfícies não articulares (NANCI, 2013).

A estabilidade articular é proporcionada pela cápsula articular em conjunto com ligamentos, tendões e outros tecidos moles. A configuração estrutural da ATM proporciona o alinhamento adequado das superfícies ósseas em sua cinemática, evitando a perda do líquido sinovial (KURODA et al., 2009). Comparativamente às outras articulações existentes, na ATM as superfícies ósseas são separadas por um disco articular fibrocartilaginoso que apresenta espessura não uniforme. A parte central do disco articular, mais delgada, é denominada zona intermediária, delimitando as duas partes mais espessas do disco: a banda anterior e a banda posterior. O disco divide a cavidade articular em dois compartimentos, superior e inferior, os quais são preenchidos por líquido sinovial (IDE et al., 1991; TANAKA; DETAMORE; MERCURI, 2008). Fisiologicamente, a presença do disco amortece o impacto entre os tecidos ósseos, evitando o potencial desgaste da cabeça condilar e da cavidade articular. Dessa forma, o disco distribui as tensões articulares entre os componentes da ATM, reduzindo a possibilidade de injúrias articulares (FERNEINI, 2021; KOOLSTRA; MAINI et al., 2021; TANAKA; DETAMORE; MERCURI, 2008; VAN EIJDEN, 2006).

Entre as estruturas ósseas da ATM, incluem-se a fossa glenóide (osso temporal) e a cabeça do côndilo da mandíbula suportada pelo processo condilar. Anteriormente, a fossa é limitada por uma crista óssea, descrita como eminência articular, também envolvida na articulação. A superfície articular da cabeça do côndilo é bastante convexa

anteroposteriormente e levemente convexa médio-lateralmente; o seu crescimento se dá pelo desenvolvimento de novos condroblastos que aparecem dispersos na camada de cartilagem (NANCI, 2013). Posteriormente, há o surgimento de nova matriz de cartilagem e substituição por osso, ocorrendo uma ossificação do tipo endocondral (AVERY, 2005). Os movimentos mandibulares proporcionam um metabolismo fisiológico da cartilagem condilar, o que resulta em crescimento endocondral, com conseqüente desenvolvimento da ATM e da mandíbula (FERNEINI, 2021; MAINI et al., 2021; TAKADA; MIYAWAKI; TATSUTA, 1994). Basicamente, o crescimento condilar é influenciado pela manipulação mecânica da mandíbula, função mastigatória, oclusão dentária, relação com a fossa glenóide, ação hormonal e pela idade do indivíduo (SINSEL et al., 2002). O remodelamento da superfície condilar pode ocorrer em resposta às mudanças funcionais e fisiológicas. A formação óssea sobre o côndilo aumenta a dimensão vertical da face, representando um remodelamento condilar progressivo da ATM (HALL et al., 1993). O remodelamento regressivo, ao contrário, leva à perda de dimensão vertical da face. Já o remodelamento periférico provoca a neoformação óssea às margens da articulação. Frequentemente, tais eventos estão associados a alterações degenerativas e ocorrem como tentativa de compensar a relação inadequada entre os maxilares e seu desequilíbrio na distribuição de forças oclusais (ARNETT et al., 1996).

Histologicamente, o processo condilar consiste em quatro camadas: camada superficial fibrosa, zona proliferativa, cartilagem hipertrófica, e tecido ósseo. Durante o desenvolvimento, as camadas têm sua largura e função alteradas. Na idade adulta, a camada proliferativa diminui e a cartilagem hialina é transformada em fibrocartilagem, sendo um diferencial da ATM. Essa fibrocartilagem é uma combinação de tecido conjuntivo denso regular e cartilagem hialina. Os tecidos cartilagosos da ATM são formados por condrócitos e matriz extracelular (MEC). Esta contém água, colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas, lipídios e componentes inorgânicos. A ATM se diferencia das demais articulações por não ser revestida por cartilagem hialina, mas por uma camada de tecido conjuntivo fibroso avascular (HALL et al., 1993). De acordo com Okeson (1992), esse tecido apresenta dois fatores significativos na função da ATM: maior resistência ao desgaste com o envelhecimento e maior capacidade regeneradora. Todavia, independente da capacidade da capacidade adaptativa do paciente, o desequilíbrio ou excesso de força mecânica pode causar sobrecargas aos tecidos articulares.

Evidências indicam que trauma, parafunções, instabilidade oclusal, excesso de carga funcional e aumento da fricção articular têm um papel muito importante na etiologia das patologias da ATM (FERNEINI, 2021; MAINI et al., 2021; TANAKA; DETAMORE; MERCURI, 2008). Dessa forma, a ATM é frequentemente afetada por um amplo espectro de

distúrbios, entre os quais distúrbios articulares e patologias intra-articulares, geralmente apresentando vários sintomas clínicos como: dor em região pré-auricular, limitação de abertura da boca, má-oclusão e/ou deformidade mandibular. Inicialmente, o tratamento é conservador (não cirúrgico) e, dependendo do caso, pode ser tratado cirurgicamente. Algumas doenças intra-articulares, entre as quais: osteoartrite em estágio final, reabsorção condilar idiopática grave, anquilose, fratura condilar e parte dos tumores da ATM; devem ser tratadas com a remoção da lesão e da articulação juntas, já reconstruindo primariamente a articulação. Dessa forma, restaura-se sua anatomia estrutural e capacidade funcional o mais cedo possível (FERNEINI, 2021; MAINI et al., 2021; ZHENG et al., 2019).

## 1.2 PAPEL DA ATM NO DESENVOLVIMENTO CRANIOFACIAL

A interação entre desenvolvimento, crescimento e remodelamento craniofaciais ocorre desde a fase embrionária até a vida adulta e está diretamente relacionada com características estruturais e funcionais. O equilíbrio entre os componentes do esqueleto craniofacial só depende de sinalizações moleculares e biomecânicas, caracterizadas por predisposição genética e funcional local (DUANMU et al., 2021; MOSS, 1997). De acordo com Costello et al. (2012), problemas durante uma das etapas desse processo podem afetar negativamente o desenvolvimento e o crescimento craniofaciais.

Durante a primeira etapa do desenvolvimento, há um vetor de crescimento céfalo-caudal que parece estar correlacionado às demandas funcionais de cada região. Além disso, sugere-se que as mudanças observadas nas proporções da cabeça e da face durante o início da vida sejam decorrentes desse mesmo vetor de crescimento (COSTELLO et al., 2012; DUANMU et al., 2021). Enlow e colaboradores (1996) delinearão dois principais eventos morfológicos que direcionam o crescimento craniofacial, os quais incluem o crescimento basal do crânio e o desenvolvimento das estruturas das vias aéreas faríngea e facial. Sabe-se que o neurocrânio, estrutura que abriga o cérebro, as órbitas e o sistema olfativo, atua na fase inicial do desenvolvimento, gerando uma resposta ao rápido crescimento dos tecidos cerebrais. Portanto, ele estimula o crescimento craniano (ENLOW; HANS, 1996, ENLOW; KURODA; LEWIS, 1971; DUANMU et al., 2021). O restante dos tecidos faciais, denominado viscerocrânio, acelera seu crescimento em fase posterior, à medida que a via aérea e os músculos da mastigação aumentam sua função (COSTELLO et al., 2012). Ao longo da adolescência, o crescimento e o desenvolvimento ósseo do esqueleto craniofacial se dão por meio de remodelação e deslocamento. O crescimento ósseo é modulado em resposta às necessidades funcionais e às

expressões gênicas. Ambos os processos são interdependentes e devem ocorrer de maneira coordenada, a fim de evitar uma discrepância esquelética de desenvolvimento (DUANMU et al., 2021; PROFFIT; WHITE; SARVER, 2003).

Nas fases iniciais de desenvolvimento craniofacial, as órbitas, a maxila e a mandíbula são dependentes umas das outras; em contraste, a base craniana tem um mecanismo de controle mais intrínseco, com base genética (DUANMU et al., 2021; ENLOW; HANS, 1996; ENLOW; KURODA; LEWIS, 1971). O crânio e as órbitas se desenvolvem em resposta ao rápido crescimento do cérebro e dos globos, o qual ocorre durante o primeiro ano de vida; portanto, o complexo crânio-orbital é muito maior que o complexo maxilomandibular na infância. O desenvolvimento precoce do complexo neurocraniano cria um vetor de crescimento craniocaudal no sentido horário, levando-se em conta o crânio lateral direito. Posteriormente, as demandas funcionais de mastigação e de deglutição tornam-se prevalentes, estimulando o desenvolvimento mandibular. De modo similar, a maxila também é estimulada devido ao crescimento e desenvolvimento da via aérea, às necessidades funcionais de mastigação e ao desenvolvimento da fala. Costello et al. (2012) pontuam que ao longo do crescimento e do desenvolvimento ocorrem modificações constantes nesse processo a fim de se obter um estado de equilíbrio funcional. Essa interação direciona o processo de crescimento cefálico para caudal. O desenvolvimento craniofacial é caracterizado pelo desenvolvimento neurológico central, do caminho óptico, da fala e da deglutição, da via aérea faríngea e da expressão facial, bem como por mudanças musculares e da esfoliação dentária, cada qual com sua curva de crescimento e seus picos de velocidade. Além disso, ressalta-se a importância do papel dos dentes no processo de desenvolvimento craniofacial, uma vez que em pacientes que possuem agenesia dos germes dentários durante seu desenvolvimento, apresentam atrofia maxilar significativa (COSTELLO et al., 2012; DUANMU et al., 2021).

Em relação à ATM, sabe-se que seu desenvolvimento se dá a partir de duas condensações mesenquimais distintas, os blastemas temporais e condilares, os quais crescem e sofrem diferentes processos de ossificação, resultando, respectivamente, na fossa glenoide e no côndilo mandibular (WANG et al., 2011). Apesar de a ATM ser classificada como articulação sinovial, sua formação difere significativamente daquela das articulações de membros, uma vez que estas se desenvolvem pela clivagem ou segmentação dentro de uma única condensação esquelética (WANG et al., 2011).

O côndilo sofre ossificação endocondral e representa um importante local de crescimento mandibular, contribuindo para o alongamento do ramo (SILBERMANN; FROMMER, 1972). Embora a cartilagem condilar seja classificada como cartilagem

secundária, ela cresce por meio de processos condrogênicos semelhantes aos da cartilagem primária (BERESFORD, 1975). Além disso, o côndilo apresenta uma capacidade essencial para controlar o crescimento cartilaginoso da mandíbula e das estruturas internas. Embora o côndilo seja importante no equilíbrio do crescimento e desenvolvimento mandibular, não é um centro de crescimento independente. A mandíbula desenvolve-se por meio da ação de deslocamento e remodelação de todas as suas estruturas associadas. Observa-se, então, aposição periosteal, reabsorção e crescimento endocondral. A aposição coordenada com a reabsorção ao longo do período de crescimento resulta em um deslocamento mandibular no sentido inferior e anterior (COSTELLO et al., 2012).

Diversos estudos demonstraram que o crescimento craniofacial pode ser direcionado, sendo o envolvimento da ATM o fator etiológico mais importante (KJELLBERG, 1998; LARHEIM; HAANAES, 1981; LARHEIM; HAANAES; RUUD, 1981; DUANMU et al., 2021; STABRUN et al., 1988). Até mesmo discretas anormalidades radiográficas da ATM têm sido associadas com interrupções no crescimento mandibular e com alterações craniofaciais significativas (BILLIAU et al., 2007; RINGOLD; CRON, 2009). Por meio de uma avaliação longitudinal em pacientes adultos com artrite idiopática juvenil (AIJ), Arvidsson et al. (2010) verificaram que a maioria dos pacientes com comprometimento da ATM apresentou alguma forma de distúrbio de crescimento craniofacial, especialmente em casos de comprometimento bilateral.

Wang et al. (2011) examinaram a influência do côndilo no desenvolvimento da fossa glenoide em camundongos, buscando a compreensão da necessidade da interação tecidual durante a formação da ATM. Os autores demonstraram que a ausência ou deslocamento do côndilo em desenvolvimento é capaz de interromper o desenvolvimento da fossa glenoide. Além disso, a substituição do côndilo pela cartilagem de Meckel poderia sustentar o desenvolvimento da fossa glenoide. Contudo, o desenvolvimento e a diferenciação do côndilo não dependem da presença da fossa glenoide. Uma possibilidade é a de que o ramo mandibular em desenvolvimento, que se encontra próximo ao côndilo em desenvolvimento e, similarmente à fossa glenoide, sofre ossificação intramembranosa, pode fornecer sinais para sustentar o desenvolvimento condilar (WANG et al., 2011). Em relação ao disco articular, vários estudos clínicos relataram associação entre assimetria facial e retrognatia mandibular em crianças e adolescentes com deslocamento sem redução (GIDARAKOU et al., 2004; NAKAGAWA et al., 2002; NEBBE; MAJOR; PRASAD, 1998; SCHELLHAS; POLLEI; WILKES, 1993; TABE et al., 2005; YAMADA et al., 1999). Em experimento animal, o deslocamento do disco parece induzir alterações histológicas na cartilagem condilar e exercer uma influência substancial

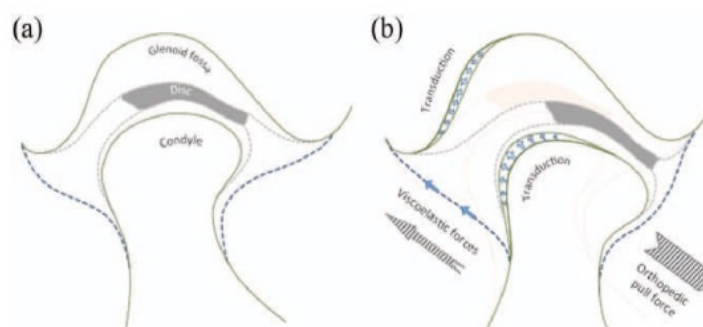


sobre o crescimento mandibular (BRYNDAHL et al., 2011). Flores-Mir et al. (2006) verificaram, por meio de um estudo longitudinal em adolescentes, a influência de anormalidades do disco (alterações de comprimento e deslocamento) sobre o crescimento craniofacial. Nesse contexto, a anormalidade do disco foi significativamente relacionada à redução do crescimento do corpo maxilar e mandibular e à redução do crescimento descendente do ramo mandibular.

Owtad et al. (2013) pontuam a necessidade de discernir a natureza dos tecidos da ATM e suas relações durante o crescimento normal, a maturação e os tratamentos ortodônticos para uma compreensão da associação entre suas respostas teciduais. Durante o período pós-natal, a ATM torna-se um local de crescimento secundário. Os processos envolvidos no controle do crescimento e desenvolvimento da cartilagem condilar incluem os mecanismos reguladores da oclusão, caracterizados por interações entre o sistema nervoso central, os músculos mastigatórios e os receptores teciduais (OWTAD et al., 2013). Algumas teorias e hipóteses são úteis para explicar a natureza da modificação do crescimento da ATM, sendo a hipótese da relatividade do crescimento e a teoria da matriz funcional as mais citadas pela literatura (DUANMU et al., 2021; MOSS, 1997; WHETTEN; JOHNSTON, 1985; VOUDOURIS; KUFTINEC, 2000;).

A hipótese da relatividade do crescimento apresenta o mecanismo de modificação do crescimento do complexo cêndilo-fossa em decorrência do avanço mandibular, o que inclui a ação de forças viscoelásticas aplicadas à ATM durante o avanço mandibular e a abordagem da transdução de forças irradiando sob a fibrocartilagem do cêndilo e da fossa glenoide (Figura 1).

**Figura 1** – Esquema representando a ATM.



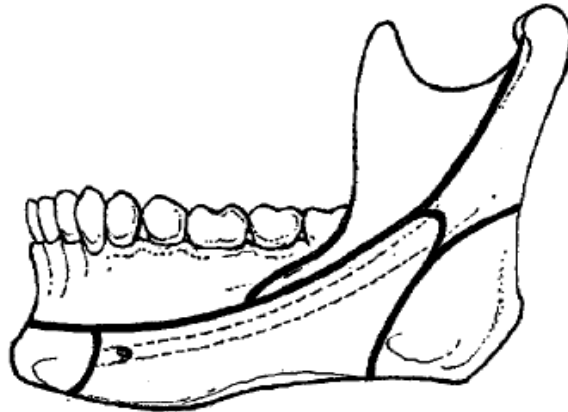
**(a)** ATM antes do avanço mandibular; as linhas pontilhadas representam tecidos moles ligados ao colo do cêndilo e ao osso temporal. **(b)** A transdução de força e as forças viscoelásticas na ATM durante o deslocamento mandibular para a frente e para baixo são ilustradas; a sombra abaixo mostra a ATM antes do avanço.

Fonte: Owtad et al. (2013).

Nessa hipótese, discutem-se interações de equilíbrio entre cinco fatores principais: tecidos esqueléticos, viscoelásticos, dentários, neuromusculares e não musculares. Esse conjunto de fatores contribui para a adaptação da ATM, promovendo aumento do crescimento do complexo côndilo-fossa, redirecionamento e, em última instância, remodelação do crescimento da ATM (DUANMU et al., 2021; NAKAMICHI et al., 2021; VOUDORIS; KUFTINEC, 2000; VOUDOURIS et al., 2003).

Historicamente, a teoria da craniologia foi revitalizada por Van der Klaauw, por meio da introdução do conceito do componente funcional. A partir dessa nova concepção, Moss e Rankow introduziram a teoria da matriz funcional (CRIKELAIR, 1963; JU; MOSS, 1963, 1964, 1965; MOSS; RANKOW, 1968). A hipótese da teoria da matriz funcional com respaldo teórico e experimental descreve que o possível mecanismo de remodelação óssea no complexo da ATM se dá em resposta a forças propulsivas transferidas pelos tecidos moles associados (DUANMU et al., 2021; MOSS, 1997; NAKAMICHI et al., 2021). Nessa hipótese, de acordo com Moss e Salentijn (1969), o crescimento ósseo ocorre de modo secundário e compensatório ao crescimento das matrizes funcionais e dos espaços funcionantes. Dessa forma, cada função integrada ao conjunto cabeça-pescoço é de responsabilidade de um componente funcional. Esse componente, por sua vez, consiste em duas partes: uma matriz funcional e uma unidade esquelética. A matriz funcional é um termo utilizado para descrever os tecidos não esqueléticos necessários para desempenhar determinada função (pele, mucosa, músculo, gordura, glândulas, nervos, vasos e, principalmente, espaços biológicos – cavidade oral, nasal e faríngea). Cada matriz funcional é biomecanicamente suportada e/ou protegida por sua respectiva unidade esquelética, um termo designado para descrever os tecidos ósseos e não ósseos (cartilagem, tendão, fáscia) que estão relacionados a uma matriz funcional específica (MOSS; SIMON, 1968). Nessa concepção, a mandíbula não é um objeto biológico único, mas uma composição de muitos componentes funcionais cranianos relativamente independentes entre si (DUANMU et al., 2021; MOSS, 1960; NAKAMICHI et al., 2021; SYMONS, 1951; WASHBURN, 1951.). As unidades esqueléticas correspondentes a esses componentes cranianos funcionais incluem o processo alveolar, o processo coronoide, o processo angular, o corpo mandibular, o processo condilar e a sínfise, ilustrados na Figura 2. Além disso, foi confirmado, por meio de estudos experimentais, que a matriz funcional realiza função primária e que a presença, o tamanho, o formato e a posição espacial e o crescimento de qualquer unidade esquelética são secundários, compensatórios e mecanicamente obrigatórios às mudanças no tamanho, no formato e na posição espacial de sua respectiva matriz funcional (DUANMU et al., 2021; MOSS; RANKOW, 1968; NAKAMICHI et al., 2021).

**Figura 2** Representação de algumas unidades esqueléticas, relativamente independentes, da mandíbula humana: unidades esqueléticas alveolares, sinfisária, coronoide, angular, condilar e basal.



Fonte: Moss; Simon (1968).

Em suma, ainda nos anos de 1960, a visão da mandíbula como uma estrutura unitária foi substituída pelo conceito de uma estrutura composta formada por diversas unidades relativamente independentes. Além disso, o papel das cartilagens condilares no crescimento mandibular total passou a limitar-se aos processos condilares, uma vez que foi evidenciado que as alterações de crescimento dimensional e espacial da mandíbula não dependem primariamente das cartilagens condilares (DUANMU et al., 2021; MOSS, 1960; MOSS, 1962; NAKAMICHI et al., 2021). Por exemplo, em uma situação de anquilose da ATM associada à interferência no crescimento mandibular, a remoção do processo condilar anquilosado, teoricamente, permitirá às demais unidades mandibulares, livres da doença, continuar seu crescimento normal (DUANMU et al., 2021; MOSS; RANKOW, 1968; NAKAMICHI et al., 2021). Portanto, Moss e Rankow (1968) pontuam que a cartilagem condilar não é a região primária de crescimento mandibular, mas age como uma região de crescimento secundária e compensatória relacionada ao processo condilar. O crescimento das outras porções da mandíbula é gerenciado por seus próprios processos de crescimento e é independente do crescimento condilar.

### 1.3 O COELHO COMO MODELO EXPERIMENTAL PARA ESTUDO DA ATM

Das várias espécies de laboratório, o coelho fornece um análogo conveniente da ATM humana, sendo considerado um excelente modelo para o estudo dessa estrutura, uma vez que exhibe movimentos fisiológicos laterais e anteroposteriores (FOX, 1965; WEIJS; DANTUMA, 1981). Além disso, de acordo com Ali et al. (1993), a morfologia do disco do coelho e seus anexos são bastante semelhantes aos do disco humano, o que aumenta a confiabilidade das associações.

A anatomia e a localização da ATM do coelho tornam sua avaliação por radiografia um desafio devido à limitada visualização das estruturas craniofaciais. A superposição de alguns ossos e tecidos moles disfarça o padrão das estruturas cranianas. Somente os seios frontais e o esqueleto facial são claramente discerníveis, devido ao seu caráter superficial (KYLLAR et al., 2017). Diferentes visões radiográficas têm sido sugeridas para melhorar a visualização por meio desse exame de imagem (KING et al., 2009).

Apesar da mandíbula do coelho apresentar uma separação anatômica por meio de um ligamento na região de sínfise, ela se mantém rígida e, similarmente aos seres humanos, representa uma única estrutura óssea funcional (MILLS; DANIEL; SCAPINO, 1988; WEIJS; DANTUMA, 1981). Como particularidade do coelho, a superfície articular do osso escamoso forma uma eminência convexa anteroposteriormente e côncava mediolateralmente. Em relação à superfície articular do côndilo, sabe-se que sua parte anterior nos coelhos se apresenta convexa, tanto no sentido laterolateral como no sentido anteroposterior (MILLS; DANIEL; SCAPINO, 1988). A diferença morfológica mais notável entre as ATMs de coelho e humana é a forma da superfície articular do côndilo e da área retrodiscal, uma vez que os animais não apresentam parede pós-glenoide (KYLLAR et al., 2017). Em contrapartida, na ATM humana, os componentes temporais e condilares são separados por um plexo venoso, e toda a área é protegida por um processo pós-glenoide. Desse modo, observa-se uma falta de parede óssea posterior e superiormente ao côndilo dos coelhos, bem como uma íntima correlação entre este e o músculo temporal (MILLS; DANIEL; SCAPINO, 1988; XIANG et al., 2021). Além disso, esse escudo ósseo faltante tem consequências para os anexos posteriores do disco, que não está rigidamente ancorado ao osso (KYLLAR et al., 2017). O disco articular é bicôncavo e pode ser subdividido em bandas anterior e posterior separadas por uma zona intermediária translúcida. A banda anterior tem extensões que estão ligadas às margens anteriores das superfícies articulares do côndilo e da eminência articular. A banda posterior é fixada à mandíbula por um ligamento condilar, o qual é estrutural e topograficamente semelhante ao do ser humano (MILLS; DANIEL; SCAPINO, 1988).

Em relação às características histológicas e histoquímicas, similarmente ao côndilo humano, o do coelho é coberto por cartilagem secundária e tecido fibroso (MIZOGUCHI et al., 1996). Em contraste, a cartilagem do animal é mais espessa na região média, e não na região posterossuperior. Com relação ao arranjo das células cartilaginosas, não há diferenças significativas entre ambas as ATMs. No entanto, enquanto o disco humano é descrito como tecido fibroso denso, ou placa fibrocartilaginosa, o disco do coelho, especialmente se jovem, contém tecido cartilaginoso bem diferenciado (KYLLAR et al., 2017; XIANG et al., 2021). De

acordo com o estudo de Lai et al. (2005), mais condroblastos são encontrados no disco de coelho do que no humano. Em contrapartida, podem-se observar similaridades concernentes à distribuição do colágeno tipo I e tipo II e de proteoglicanos (MILLS; DANIEL; SCAPINO, 1988).

Qualquer tratamento minimamente invasivo (injeção ou artrocentese) que exija acesso à ATM deve levar em conta as estruturas anatômicas circundantes. Nos seres humanos, estas incluem o canal auditivo, o nervo facial, a base do crânio, a veia temporal superficial, a artéria maxilar e glândulas parótidas. Nos coelhos, estruturas como nervo facial, artéria maxilar e glândula parótida não precisam ser consideradas devido à diferença na localização anatômica da ATM (KYLLAR et al., 2017). Para realizar um procedimento minimamente invasivo em coelhos, é necessária uma abordagem cirúrgica aberta expondo-se a cápsula articular, e deve-se tomar cuidado especial devido à posição articular. Enquanto a articulação é localizada posteriormente à proeminência muscular em seres humanos, ela é posicionada anteriormente nos animais (KURUVILLA; PRASAD, 2011; XIANG et al., 2021). Portanto, a melhor abordagem para qualquer cirurgia minimamente invasiva em uma ATM de coelho deve ser a partir de um aspecto dorsal da ATM. Uma incisão deve ser feita na metade da linha que liga o processo caudal da margem supraorbitária e a base da orelha (KYLLAR et al., 2017). Apesar de algumas particularidades anatômicas, histológicas e histoquímicas, os coelhos podem ser usados como modelo de pesquisa animal para análise da ATM. Nesses casos, as especificidades da ATM do animal devem ser levadas em consideração. Além disso, devido ao tamanho muito pequeno do disco articular, as articulações de coelhos não são adequadas para realizar procedimentos como artroscopias, discopexias ou discectomias (AL-MORAISSEI, 2016; XIANG et al., 2021).

Como base nesta revisão de literatura, entende-se que a ATM é capaz de sofrer alterações e remodelação em seus componentes, a fim de se adaptar a novas situações clínicas. A mudança unilateral do vetor de força da mandíbula, em relação à base do crânio, condição provocada pela realização da Artroplastia Biconvexa de Puricelli, ainda não foi estudada bilateralmente. O propósito deste estudo é avaliar bilateralmente os componentes articulares em coelhos submetidos à mudança unilateral do vetor de força da mandíbula, em relação à base do crânio.

## **2 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar, bilateralmente, em modelo experimental animal, a influência da modificação unilateral de direção do vetor mandibular em relação à base do crânio.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os modelos animais utilizados para o estudo da articulação temporomandibular (Artigo 1);
  
- Analisar histologicamente, bilateralmente, os componentes da ATM: côndilo e osso temporal de coelhos, frente à modificação unilateral de direção do vetor da força mandibular (Artigo 2).

### 3 ARTIGOS

#### 3.1 ARTIGO 1

COUGO, M. C. R.; QUEVEDO, A. S. de; PONZONI, D. Animal models used to study the temporomandibular joint: literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. e420101220586, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20586. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20586>. Acesso em: 16 nov. 2021.

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

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

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

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

**Milton Cristian Rodrigues Cougo**

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

**Alexandre Silva de Quevedo**

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

**Deise Ponzoni**

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

### **Resumo**

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

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

### **Abstract**

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

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

### **Resumen**

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



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

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

## 1. Introdução

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

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

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

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

## 2. Metodologia

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

## 3. Revisão e Discussão da Literatura

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

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

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

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

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

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

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

Diferentemente da mandíbula humana, a do coelho apresenta uma separação anatômica por meio de um ligamento na região de sínfise mandibular. Mesmo assim, ela se mantém rígida, e de modo similar aos seres humanos, representando uma única estrutura óssea funcional (Weijs, Brugman, & Grimbergen, 1989). O coelho tem a superfície articular da porção escamosa do osso temporal distinta dos humanos. A eminência articular é convexa anteroposteriormente e côncava mediolateralmente. Em relação à superfície articular do côndilo, sabe-se que na parte anterior, nos coelhos, se apresenta convexa, tanto no sentido laterolateral como no sentido anteroposterior (Mills, Daniel, & Scapino, 1988). A diferença

morfológica mais notável entre as ATMs do coelho e humana é a forma da superfície articular do côndilo e da área retrodiscal, uma vez que os animais não apresentam parede pós-glenoide (Kyllar et al., 2018). Em contrapartida, na ATM humana, os componentes temporais e condilares são separados por um plexo venoso, e toda a área é protegida por um processo pós-glenoide. Desse modo, observa-se falta de parede óssea posterior e superiormente ao côndilo dos coelhos, bem como íntima correlação entre este e o músculo temporal (Mills et al., 1988). Além disso, esse escudo ósseo faltante tem consequências para os anexos posteriores do disco, que não está rigidamente ancorado ao osso (Kyllar et al., 2018). O disco articular é bicôncavo e pode ser subdividido em bandas anterior e posterior separadas por uma zona intermediária translúcida. A banda anterior tem extensões que estão ligadas às margens anteriores das superfícies articulares do côndilo e da eminência articular. A banda posterior é fixada à mandíbula por um ligamento condilar, o qual é estrutural e topograficamente semelhante ao do ser humano (Mills et al., 1988).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Considerações Finais

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

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

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

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

## Referências

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

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

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

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

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

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

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

### 3.2 ARTIGO 2

O artigo é intitulado “Análise bilateral da articulação temporomandibular a partir da mudança unilateral de direção do vetor de força da mandíbula em relação à base do crânio – estudo experimental em coelhos”, formatado para submissão na Revista PLoS ONE – ISSN 1932-6203.



**Análise bilateral da articulação temporomandibular a partir da mudança unilateral de direção do vetor de força da mandíbula em relação à base do crânio: estudo experimental em coelhos.**

Análise bilateral da articulação temporomandibular: estudo experimental em coelhos.

Milton Cristian Rodrigues Cougo\*  
Deise Ponzoni\*\*

\* Faculdade de Odontologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

\*\* Unidade de Cirurgia Buco-maxilo-facial/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Odontologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ATM apresenta resposta biológica às forças mecânicas através de sua propriedade fisiológica, adaptando-se às mudanças ambientais. Os fatores biomecânicos são resultantes da atividade funcional da ATM, dessa forma, modificam o crescimento das suas estruturas como a cartilagem condilar e osso temporal. A adaptação e a remodelação são os principais mecanismos biológicos responsáveis para manter o equilíbrio morfológico e funcional da articulação (HENDERSON; et al., 2015; KURODA et al., 2009; MAINI et al., 2021; OWTAD et al., 2013; SATO et al., 2019; PONZONI et al., 2000; PURICELLI, 1997; SINGH; DETAMORE, 2008;).

Esse estudo reproduziu em modelos animais a mudança na direção do vetor de força a partir de uma nova posição condilar, similarmente, ao que ocorre na técnica de Artroplastia Biconvexa de Puricelli, evidenciada em 1995. Sua publicação baseou-se em experiência de sucesso clínico pós-operatório por um período de 17 anos (PURICELLI, 1995). Nesse estudo foi constatado, através de análises histológicas na ATM dos coelhos, alterações teciduais adaptativas envolvendo os componentes temporal e condilar bilateralmente. Durante o acompanhamento pós-operatório dos pacientes submetidos à técnica de Artroplastia Biconvexa de Puricelli, observou-se uma constância em relação ao avanço mandibular e à altura vertical do ramo mandibular. Através dessa situação clínica em que os pacientes jovens apresentaram a correção de suas assimetrias faciais, constatou-se a adaptação e a remodelação, mantendo o equilíbrio morfológico e funcional. Além disso, a partir de análises clínicas e de exames tomográficos, sugere-se que há a possibilidade de estímulos próximos à fissura tímpano-escamosa do osso temporal estarem diretamente relacionados a uma resposta de crescimento ósseo esfenoidal (PURICELLI 1995, 1997, 2000, 2004, 2014, 2015).

Nesse estudo em que a ATM foi avaliada bilateralmente, foi constatado aumento na quantidade de formação tecidual temporal e condilar tanto no lado operado como no lado contralateral; confirmando o que já acontece nas situações clínicas dos pacientes submetidos à técnica de Artroplastia Biconvexa de Puricelli que são beneficiados pela correção de suas assimetrias faciais.

Estudos futuros, em modelos animais, alavancados pelos resultados dessa pesquisa, podem ser direcionados à bioengenharia tecidual e à associação de exames de imagem tridimensionais, com o objetivo de quantificar as alterações adaptativas dos componentes da ATM.

## 5 REFERENCIAS

- ALI, A. M. et al. Morphological alterations in the elastic fibers of the rabbit craniomandibular joint following experimentally induced anterior disk displacement. **Acta Anat**, Basel, v. 147, n. 3, p. 159-167, 1993.
- AL-MORAISSI, E. A. Open versus arthroscopic surgery for the management of internal derangement of the temporomandibular joint: a meta-analysis of the literature. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 44, n. 6, p. 763-770, Jun. 2016.
- ARNETT, G.W.; MILAM, S.B.; GOTTESMAN L. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part II. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 110, n. 2, p. 117-27, Aug. 1996. DOI: 10.1016/s0889-5406(96)70099-9.
- ARVIDSSON, L. Z. et al. Craniofacial growth disturbance is related to temporomandibular joint abnormality in patients with juvenile idiopathic arthritis, but normal facial profile was also found at the 27-year follow-up. **Scand J Rheumatol**, London, v. 39, n. 5, p. 373-379, 2010.
- AVERY, J. K. **Desenvolvimento e Histologia Bucal**. Porto Alegre; Artmed, 3a edição, 2005.
- BARNOUTI, Z. P. et al. The biological mechanisms of PCNA and BMP in TMJ adaptative remodeling. **Angle Orthod**, Appleton, v. 81, n. 1, p. 91-99, jan. 2011.
- BERESFORD, W. A. Schemes of zonation in the mandibular condyle. **Am J Orthod**, St. Louis, v. 68, n. 2, p. 189-195, Aug. 1975.
- BILLIAU, A. D. et al. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: prevalence, clinical and radiological signs, and relation to dentofacial morphology. **J Rheumatol**, Toronto, v. 34, n. 9, p. 1925-1933, Aug 2007.
- BRYNDAHL, F. et al. Cartilage changes link retrognathic mandibular growth to TMJ disc displacement in a rabbit model. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 40, n. 6, p. 621-627, jul. 2011.
- CAMPBELL, T.M. et al. Bone replaces articular cartilage in the rat knee joint after prolonged immobilization. **Bone**, v. 106, p. 42-51, Jan. 2017.
- COPRAY, J. C.; JANSEN, H. W.; DUTERLOO, H. S. An in vitro system for studying the effect of variable compressive on the mandibular condylar cartilage of the rat. **Arch Oral Biol**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 305-311, 1985.
- COSTELLO, B. J. et al. Growth and development considerations for craniomaxillofacial surgery. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 377-396, Aug. 2012.
- DUANMU, Z.; LIU, L.; DENG, Q.; REN, Y.; WANG, M. Development of a biomechanical model for dynamic occlusal stress analysis. **Int J Oral Sci**, v. 8, n. 13, p. 21- 29. Sep. 2021. DOI:10.1038/s41368-021-00133-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41368-021-00133-5>. Acesso em: 14 nov. 2021.

ENLOW, D. H.; KURODA, T.; LEWIS, A. B. The morphological and morphogenetic basis for craniofacial form and pattern. **Angle Orthod**, Appleton, v. 41, n. 3, p. 161-188, Jul. 1971.

ENLOW, D. H.; HANS, M. **Essentials of facial growth**. Philadelphia: WB Saunders, Jul. 1996. p 318.

FANGHÄNEL, J.; GEDRANGE, T. On the development, morphology and function of the temporomandibular joint in the light of the orofacial system. **Ann Anat**, Jena, v. 189, n. 4, p. 314-319, 2007.

FERNEINI, E.M. Temporomandibular Joint Disorders (TMD). **J Oral Maxillofac Surg**, v. 79, n. 10, p. 2171-2172, Oct. 2021. DOI: 10.1016/j.joms.2021.07.008. Disponível em: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(21\)00663-7/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(21)00663-7/fulltext). Acesso em: 14 oct. 2021.

FLORES-MIR, C. et al. Longitudinal study of temporomandibular joint disc status and craniofacial growth. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 130, n. 3, p. 324-330, Sep. 2006.

FOX, S. S. Lateral jaw movements in mammalian dentitions. **J Prosthet Dent**, St. Louis, v.15, n. 5, p. 810-825, Sep./Oct. 1965.

GIDARAKOU, I. K. et al. Comparison of skeletal and dental morphology in asymptomatic volunteers and symptomatic patients with bilateral disk displacement without reduction. **Angle Orthod**, Appleton, v. 73, n. 2, p. 684-690, Apr. 2004.

HALL, H.D.; NICKERSON, J.W.; MCKENNA, S.J. Modified condylotomy for treatment of the painful temporomandibular joint with a reducing disc. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 51, n. 2, p. 133- 42, Feb. 1993. DOI: 10.1016/s0278-2391(10)80009-6. Disponível em: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(10\)80009-6/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(10)80009-6/fulltext). Acesso em: 14 set. 2021.

HAYASHI, H. et al. Role of Articular Disc in Condylar Regeneration of the Mandible. **Exp Anim**, Tokyo, v. 63, n. 4, p. 395- 401, Jul. 2014.

HENDERSON, S. E.; TUDARES, M. A.; TASHMAN, S.; ALMARZA, A. J. Decreased temporomandibular joint range of motion in a model of early osteoarthritis in the rabbit. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 9, p. 1695-1705, 2015.

JU, D. M.; MOSS, M. L.; CRICKELAIR, G. F. Effect of radiation on the development of facial structures in retinoblastoma cases. **Am J Surg**, New York, v. 106, p. 807-815, Nov. 1963.

KING, A. M. et al. Radiographic anatomy of the rabbit skull, with particular reference to the tympanic bulla and temporomandibular joint. Part 2: Ventral and dorsal rotational angles. **Vet J**, London, v. 186, n. 2, p. 244–251, Aug. 2009.

KJELLBERG, H. Craniofacial growth in juvenile chronic arthritis. **Acta Odontol Scand**, Stockholm, v. 56, n. 6, p. 360-365, Dec. 1998.

- KOOLSTRA, J. H.; VAN EIJDEN, T. M. G. J. Prediction of volumetric strain in the human temporomandibular joint cartilage during jaw movement. **J Anat**, London, v. 209, n. 3, p. 369-380, 2006.
- KURODA, S. et al. Biomechanical and biomechanical characteristics of the mandibular condylar cartilage. **Osteoarthritis Cartilage**, London, v. 17, n. 11, p. 1408-1415, Nov. 2009.
- KURUVILLA, V. E.; PRASAD, K. Arthrocentesis in TMJ internal derangement: a prospective study. **J Maxillofac Oral Surg**, New Dalhi, v. 11, n. 1, p. 53-56, Sep. 2011.
- KYLLAR, M. et al. Diagnostic imaging modalities and surgical anatomy of the temporomandibular joint in rabbits. **Lab Anim**, London, p. 1-13, Apr. 2017.
- LARHEIM, T. A.; HAANAES, H. R.; RUUD, A. F. Mandibular growth, temporomandibular joint changes and dental occlusion in juvenile rheumatoid arthritis. A 17-year follow-up study. **Scand J Rheumatol**, Stockholm, v. 10, n. 3, p. 225-233, 1981.
- MAINI, K.; DUA, A. Temporomandibular Joint Syndrome. 2021 Apr 25. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869076/>. Acesso em: 12 nov. 2021.
- MERCURI, L.G. et al. Serum metal levels in maxillofacial reconstructive surgery patients: a pilot study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 76, n. 10, p. 2074–2080, 2018.
- MILLS, D. K.; DANIEL, J. C.; SCAPINO R. Histological features and in-vitro proteoglycan synthesis in the rabbit craniomandibular joint disc. **Arch Oral Biol**, New York, v. 33, n. 3, p. 195-202, 1988.
- TAKADA, K; MIYAWAKI, S.; TATSUTA, M. The effects of food consistency on jaw movement and posterior temporalis and inferior orbicularis oris muscle activities during chewing in children. **Arch Oral Biol**. v. 39, n. 9, p. 793-805, Sep. 1994. DOI: 10.1016/0003-9969(94)90009-4. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)90009-4). Acesso em: 31 nov. 2021.
- MIZOGUCHI, I. et al. An immunohistochemical study of regional differences in the distribution of type I and II collagens in rat mandibular condylar cartilage. **Arch Oral Biol**, Oxford, v. 41, n. 8-9, p. 863-869, Aug./Sep. 1996.
- MONJE, F. et al. Changes in temporomandibular joint after mandibular subcondylar osteotomy: an experimental study in rats. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 51, n. 11, p. 1221-1234, Nov. 1993.
- MOSS, M. L. Morphological variations of the crista-galli and medial orbital margin. **Am J Phys Anthrop**, Hoboken, v. 21, p. 159-164, jun. 1963.
- MOSS, M. L. Vertical growth of the human face. **Am J Orthod**, St. Louis, v. 50, n. 5, p. 359-376, May. 1964.
- MOSS, M. L. Hypertelorism and cleft palate deformity. **Acta Anat**, Basel, v. 61, n. 4, p. 547-557, 1965.

MOSS, ML; RANKOW, RM. The role of the functional matrix in mandibular growth. **Angle Orthod**, New York, v. 38, n. 2, p. 95-103, Apr. 1968.

MOSS, M. L.; SIMON, M. R. Growth of the human mandibular angular process: a functional cranial analysis. **Am J Phys Anthropol**, Hoboken, v. 28, n. 2, p. 127-138, Mar. 1968.

MOSS, M. L.; SALENTIJJN, L. The primary role of functional matrices in facial growth. **Am J Orthod**, St Louis, v. 55, n. 6, p. 566-577, Jun. 1969.

MOSS, M. L. The functional matrix hypothesis revisited. The role of mechano transduction. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 112, n. 1, p. 8-11, Jul. 1997.

NAKAGAWA, S. et al. Relationship between functional disc position and mandibular displacement in adolescent females: posteroanterior cephalograms and magnetic resonance imaging retrospective. **J Oral Rehab**, Oxford, v. 29, n. 5, p. 417-422, May 2002.

NEBBE, B.; MAJOR, P. W.; PRASAD, N. G. Adolescent female craniofacial morphology associated with advanced bilateral TMJ disc displacement. **Eur J Orthod**, Oxford, v. 20, n. 6, p. 701-712, Dec. 1998.

OKESON, J.P. **Fundamentos de oclusão e desordens temporomandibulares**. 2.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1992. 449p.

OWTAD, P. et al. A histochemical study on condylar cartilage and glenoid fossa during mandibular advancement. **Angle Orthod**, Appleton, v. 81, n. 2, p. 270-276, Mar. 2011.

OWTAD, P. et al. The biology of TMJ growth modification: a review. **J Dent Res**, Chicago, v. 92, n. 4, p. 315-321, Apr. 2013.

PONZONI, D.; PURICELLI, E. Análise microscópica na articulação temporomandibular a partir da mudança de direção do vetor de força da mandíbula em relação à base do crânio: estudo experimental em coelhos (*Oryctolagus cuniculus* l.). **Rev Fac Odontol Porto Alegre**, v. 40, n. 2, p. 66-72, 2000.

PROFFIT, W. R.; WHITE, R. P.; SARVER, D. M. **Contemporary treatment of dentofacial deformity**. Philadelphia: Mosby; Oct. 2003. p 768.

PURCELL, P. et al. Temporomandibular joint formation requires two distinct hedgehogdependent steps. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 106, n. 43, p. 18297-18302, Oct. 2009.

PURICELLI, E. Biconvex arthroplasty for the surgical treatment of the TMJ ankylosis. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, 1995, Budapest, **Anais**. Budapest, 1995, p. 115.

PURICELLI, E. Artroplastia biconvexa para tratamento da anquilose da articulação temporomandibular. **Rev Fac Odontol Porto Alegre**, v. 38, n. 1, p. 23-27, 1997.

PURICELLI, E. Tratamento cirúrgico da ATM: casos selecionados. In: FELLER, C.; GORAB, R. **Atualização na clínica odontológica: cursos antagônicos**. São Paulo: Artes Médicas, 2000.

PURICELLI, E. Cirurgia bucomaxilofacial en el paciente pediátrico. In: VILA, C. V.; MARÍN, F. G.; CAIOCOYA, S. O. **Tratado de cirugía oral y maxillofacial**. Espanha: Arán, 2004, p. 1571-1586, tomo III.

PURICELLI, E. Cirurgia na Odontopediatria. In: PURICELLI, E. **Técnica Anestésica, Exodontia e Cirurgia Dentoalveolar**. São Paulo: Artes Médicas, 2014.

PURICELLI, E. et al. Abordagens técnicas inovadoras em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 69, n. 3, p. 280-287, 2015.

RAMJFORD, S. P.; WALDEN, J. M.; ENLOW, R. D. Unilateral function and the temporomandibular joint in rhesus monkeys. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 32, n. 2, p. 236-247, Aug. 1971.

RAMJFORD, S. P.; BLANKENSHIP, J. R. Increased occlusal vertical dimension in adult monkeys. **J Prosthet Dent**, St. Louis, v. 45, n. 1, p. 74-83, Jan. 1981.

RINGOLD, S.; CRON, R. Q. The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic. **Pediatr Rheumatol Online J**, London, v. 7, p. 11, May. 2009.

SATO, M.; TSUTSUI, T.; MOROI, A.; YOSHIZAWA, K.; AIKAWA, Y.; SAKAMOTO, H., et al. Adaptive change in temporomandibular joint tissue and mandibular morphology following surgically induced anterior disc displacement by bFGF injection in a rabbit model. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 47, p. 320–327, 2019.

SHELLHAS, K. P.; POLLEI, S. R.; WILKES, C. H. Pediatric internal derangement of the temporomandibular joint: effect on facial development. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St. Louis, v. 104, n. 1, p. 51-59, Jul. 1993.

SILBERMANN, M.; FROMMER, J. The nature of endochondrial ossification in the mandibular condyle of the mouse. **Anat Rec**, New York, v. 172, n. 4, p. 659-667, Apr. 1972.

SINGH, M.; DETAMORE, M. S. Tensile properties of the mandibular condylar cartilage. **J Biomech Eng**, New York, v. 130, n. 1, p. 1-7, Feb. 2008.

SINSEL, N.K; OPDEBEECK, H.; GUELINCKX, P.J. Mandibular condylar growth alterations after unilateral partial facial paralysis: an experimental study in the rabbit. **Plast Reconstr Surg**. v. 109, n. 1, p. 181-189. Jan. 2002. DOI: 10.1097/00006534-200201000-00028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786810/>. Acesso em: 6 Jan. 2022.

STABRUN, A. E. et al. Reduced mandibular dimensions and asymmetry in juvenile rheumatoid arthritis. Pathogenetic factors. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 31, n. 5, p. 602-611, May. 1988.

SYMONS, N. B. B. Studies on the growth and form of the mandible. **Dent Rec**, London, v.71, n. 3, p. 41-53, Mar. 1951.

TABE, H. et al. Influence of functional appliances on masticatory muscle activity. **Angle Orthod**, Appleton, v. 75, n. 4, p. 616-624, Jul. 2005.

TANAKA, E.; DETAMORE, M. S.; MERCURI, L. G. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. **J Dent Res**, Chicago, v. 87, n. 4, p. 296-307, Apr. 2008.

TANAKA, E.; VAN EIJDEN, T. Biomechanical behavior of the temporomandibular joint disc. **Crit Rev Oral Biol Med**, Boca Raton, v. 14, n. 2, p. 138-150, 2003.

TEN CATE, A. R. The temporomandibular joint. In: NANCI, A. (7th ed). **Ten Cate's oral histology: development, structure and function**. St Louis, MO: Mosby, 2008. p 358-378.

VOUDOURIS, J. C.; KUFTINEC, M. M. Improved clinical use of Twin-block and Herbst as a result of radiating viscoelastic tissue forces on the condyle and fossa in treatment and longterm retention: growth relativity. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St Louis, v. 117, n. 3, p. 247-266, Mar. 2000.

VOUDOURIS, J. C. et al. Condyle-fossa modifications and muscle interactions during herbst treatment, part I. New technological methods. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, St Louis, v. 123, n. 6, p. 604-613, Jun. 2003.

WANG, Y. et al. Tissue interaction is required for glenoid fossa development during temporomandibular joint formation. **Dev Dyn**, New York, v. 240, n. 11, p. 2466-2473, Nov. 2011.

WASHBURN, S. L. The new physical anthropology. **Trans NY Acad Sci**, New York, v. 13, n. 7, p. 298-304, 1951.

WEIJS, W. A.; DANTUMA, R. Functional anatomy of the masticatory apparatus in the rabbit (*Oryctolagus Cuniculus* L.). **Neth J Zool**, v. 31, n. 1, p. 99-147, 1981.

WHETTEN, L. L.; JOHNSTON, L. E. JR. The control of condylar growth: an experimental evaluation of the role of the lateral pterygoid muscle. **Am J Orthod**, St. Louis, v. 88, n. 3, p. 181-190, Sep. 1985.

YAMADA, K. et al. Condylar bony change and craniofacial morphology in orthodontic patients with temporomandibular disorders (TMD) symptoms: a pilot study using helical computed tomography and magnetic resonance imaging. **Clin Orthod Res**, Copenhagen, v. 2, n. 3, p. 133-142, Aug. 1999.

Xiang T, Tao ZY, Liao LF, Wang S, Cao DY. Animal Models of Temporomandibular Disorder. *J Pain Res*, v. 26, n. 14, p. 1415-1430, May. 2021. DOI: 10.2147/JPR.S303536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34079358/>. Acesso em: 3 dez. 2021.



ZECH, S et al. Morphological structures and protrusive cranial border guidance of the temporomandibular joint of *Cercopithecus mona*. **Ann Anat**, Jena, v. 189, n. 4, p. 336-338, 2007.

ZHENG, et al. An innovative total temporomandibular joint prosthesis with customized design and 3D printing additive fabrication: a prospective clinical study. **J Transl Med**, v. 17, n.4, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602388/>. Acesso em: 10 nov. 2021.

## 6 ANEXO

## 6.1 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA



**GRUPO DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**



Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.


**Projeto:** 170477 **Data de Aprovação do Projeto:** 27/09/2017  
**Título:** ANÁLISE BILATERAL DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR A PARTIR DA MUDANÇA UNILATERAL DE DIREÇÃO DO VETOR DE FORÇA DA MANDÍBULA EM RELAÇÃO À BASE DO CRÂNIO e ESTUDO EXPERIMENTAL EM COELHOS **Data de Término:** 31/10/2019  
**Pesquisador Responsável:** DEISE PONZONI

**Equipe de pesquisa:**

ALEXANDRE SILVA DE QUEVEDO      MAITÊ BERTOTTI

Submissão	Documento	Espécie/Linhagem	Sexo/Idade	Qtd.	Data Reunião	Situação
04/09/2017	APROVAÇÃO	COELHO - NOVA ZELÂNDIA	M/	30	12/09/2017	APROVADO

**Total de Animais:** 30

  
**Coordenador**  
 Comissão de Ética no Uso de Animais

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.